

УДК 611-013.85:612.359

Д.І. Гречко

**ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ МОРФОЛОГІЧНОГО ДОЗРІВАННЯ ПЕЧІНКИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ГЕСТАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Вивчені морфометричні зміни печінки та плаценти плодів і новонароджених на різних етапах гестаційного розвитку. Встановлено, що ступінь вираженості морфометричних змін печінки новонароджених залежить від стадії гестації. Результати досліджен-

ня структурних змін у печінці та плаценті, що розвиваються в поєднанні з ознаками незрілості плаценти різного генезу, дозволяють прогнозувати формування ускладнень розвитку вагітності та плода.

**Ключові слова:** новонароджений, плацента, печінка.

**Вступ.** Внутрішньоутробний розвиток і стан плода залежать від морфофункціонального стану органів у системі «мати – плацента – плід» [7]. При порушенні якого-небудь компонента даної системи, при розвитку вагітності на тлі захворювання, існує ризик формування синдрому затримки розвитку плода, уроджених вад розвитку, перинатальної смертності та мертвородження [7, 10, 11]. Проте механізми розвитку цих ускладнень, як чинників ризику патологічного розвитку вагітності при плацентарній недостатності в матері та плода, залишаються ще недостатньо вивченими [6, 8].

Стан вагітності, індукований поєднаною патологією гестаційного періоду в матері, а саме загрозою переривання вагітності, анемією, гестозами, внутрішньоутробним інфікуванням і хронічною фетоплацентарною недостатністю, супроводжувався розвитком процесу деструкції (дистрофія та некроз гепатоцитів), масштаби яких тим більші, чим тривалішим був період гестації та період лікування. Інтенсивність репаративних процесів прямо пропорційна масштабам пошкодження.

**Мета дослідження.** Дослідити особливості процесів дозрівання печінки на різних етапах гестаційного розвитку та в умовах незрілості плаценти.

**Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження служила печінка та плацента плодів, враховуючи здатність проходження плацентарного бар'єра. Матеріал розподілили на чотири групи. Першу групу склали дослідження плаценти та печінки 18 плодів у терміні 12-22 тижні вагітності (переривання вагітності за медичними показами), маса яких була до 500 г. До другої групи увійшли 10 інтранатально мертвороджених та 12 недоношених новонароджених, при передчасних пологах 22-36 тижнів. До третьої групи – 11 інтранатально мертвороджених та 12 доношених новонароджених 36-42 тижнів. До четвертої групи – 10 новонароджених раннього неонатального періоду до семи діб та шість дітей пізнього неонатального періоду – до 28-го дня життя, при передчасних та своєчасних пологах (основними причинами смерті дітей у цей період були ранній неонатальний сепсис, виразково-некротичний ентероколіт новонароджених, уроджені вади розвитку).

Для морфологічного дослідження взяті препарати з лівої частки печінки плодів, а препарати плаценти – із центральної частини плацентарного диска (у всіх випадках). Всі препарати фіксували в 10 % водному розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації з подальшим закладенням у парафін. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином за методом Ван-Гізона. Виготовляли по 3-4 мікроскопічних зрізи від кожного об'єкта.

Морфометричне дослідження печінки плодів проводили за допомогою закритої тестової системи зі 100 точок площею  $1,16 \times 10^5$  мкм<sup>2</sup>.

Обчислювали об'ємну щільність (Vv) зон дистрофічно і некротично змінених гепатоцитів, об'ємну щільність вогнищ екстрамедулярного кровотворення, чисельну щільність (Nai) мегакаріоцитів. Ступінь вираженості репаративної регенерації в паренхімі печінки плодів оцінювали за чисельною щільністю двоядерних гепатоцитів.

Морфометрію структур плаценти здійснювали за допомогою закритої тестової системи зі 100 точок площею  $1,16 \times 10^5$  мкм<sup>2</sup> [3]. У зразках плаценти підраховували чисельну (Nai) і об'ємну (Vv) щільність материнських і плодових судин, Vv ділянок дистрофії і некрозу хоріального епітелію, гігантських трофобластичних клітин, острівців глікогену та фуксифільних колагенових волокон у плаценті [7, 8].

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням пакета прикладних програм "Statistica 5.0" на Pentium 4. Числові дані виражені у вигляді середньої арифметичної величини та похибки середньої ( $M \pm m$ ). Достовірність відмінностей порівнюваних середніх величин визначали на підставі t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Відмінності між середніми величинами вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** При дослідженні структурної організації печінки плодів у I групі виявили мінімальні масштаби деструктивних змін гепатоцитів у вигляді зон мікронекрозів і переважаючи за масштабом вогнища дистрофічно змінених гепатоцитів, що свідчать про розвиток репаративної регенерації [5, 10]. Так само спостерігали збільшення вмісту двоядерних гепатоцитів у паренхімі печінки, що

Таблиця 1

## Результати дослідження структурної організації печінки плодів

Параметри	I група n=18	II група n=22	III група n=23	IV група n=16
Дистрофічні зміни гепатоцитів (Vv)	0,88±0,03 ^	1,36±0,04*	1,89±0,05 # **	2,08±0,05 ## ***
Мікронекрози гепатоцитів (Vv)	0,34±0,02 ^	1,48±0,04*	2,48±0,07 # **	2,24±0,08 ##
Двоядерні гепатоцити (Nai)	7,81± 0,17 ^	9,04±0,21*	9,84±0,19 # **	10,51±0,24 ##
Двоядерні гепатоцити (Vv)	19,67±0,24 ^	22,85±0,27 *	22,83±0,18 #	26,67±0,26 ## ***
Вогнища екстрамедулярного кровотворення (Vv)	10,31±1,22 ^	19,92±1,36 *	13,25±1,28 **	15,57±1,21
Мегакаріоцити (Nai)	0,56±0,06 ^	2,35±0,08 *	1,47±0,06 # **	1,74±0,05 ## ***

Примітка: позначені відмінності величин даного параметра “\*” – для I і II груп; “#” – I і III груп, “^” – I і IV груп, “\*\*” – II і III груп, “##” – II і IV груп, “\*\*\*” – III і IV груп, при p<0,05

Таблиця 2

## Результати дослідження структурної організації плаценти

Параметри	I група n=18	II група n=22	III група n=23	IV група n=16
Вогнища дистрофії хоріального епітелію (Vv)	1,87 ± 0,21^	4,65 ± 0,18*	7,41±0,16 # **	5,92±0,21 ## ***
Некрози (Vv)	0,81±0,11 ^	2,86±0,19 *	1,04±0,21 #	0,98±0,17 ***
Гігантські трофобластичні клітини (Vv)	2,54±0,23 ^	1,97±0,13	1,07±0,31 #	0,57±0,29 ***

Примітка: позначені відмінності величин даного параметра “\*” – для I і II груп; “#” – I і III груп, “^” – I і IV груп, “\*\*” – II і III груп, “##” – II і IV груп, “\*\*\*” – III і IV груп, при p<0,05

Таблиця 3

## Результати дослідження материнських і плодових судин у плаценті

Параметри	I група	II група	III група	IV група
Материнські судини (Nai)	14,82±0,27 ^	18,06±0,52 *	15,71±0,43 **	16,97±0,45
Материнські судини (Vv)	28,39±0,62 ^	32,49±0,52 *	29,67±0,56 **	32,02±0,47 ***
Судини плода (Nai)	10,47±0,32 ^	13,92±0,41 *	11,16±0,26 **	12,86±0,44 ## ***
Судини плода (Vv)	19,89±0,35 ^	23,78±0,24 *	21,45±0,22 # **	22,74±0,28 ## ***

Примітка. позначені відмінності величин даного параметра “\*” – для I і II груп; “#” – I і III груп, “^” – I і IV груп, “\*\*” – II і III груп, “##” – II і IV груп, “\*\*\*” – III і IV груп, при p<0,05

відображає активність процесів клітинної репаративної регенерації, які можуть бути детерміновані ефектами анаболізму гормонів плаценти (прогестерон, естрадіол і ін.), чинника зростання гепатоцитів (HGF) [2, 11], що виділяється трофобластичними клітинами плаценти, клітинами Купфера, гепатоцитами печінки матері [7, 8]. Окрім цього, виявили зменшення концентрації екстрамедулярних вогнищ кровотворення та кількості мегакаріоцитів у них, одночасно зі збільшенням тривалості вагітності (табл. 1), що може свідчити про становлення печінки, як частково незалежного від материнського організму метаболічного та трофічного центру.

Патоморфологічні зміни в печінці плодів III так і IV груп проявлялися тим, що гепатоцити

мали дрібно- та середньовакуольну дистрофію, відмічалися групові мікронекрози гепатоцитів. При цьому в печінці плодів як III, так і IV груп переважали мікронекрози над процесами дистрофії гепатоцитів (табл. 1).

Окрім деструктивних змін у паренхімі печінки плодів у III і IV групах виявлялося збільшення морфологічних проявів процесів репаративної регенерації, які проявлялися збільшенням показників чисельної та об'ємної щільності двоядерних гепатоцитів і були максимальними в IV групі. Це, можливо, визначається формуванням помірної гіпоксії, яка викликає активацію генетичного апарату [5].

Незрілість плаценти різного генезу супроводжувалася збільшенням об'ємної щільності вог-

нищ екстрамедулярного кровотворення і змінами кількості мегакаріоцитів у печінці плодів II групи. При цьому величина показника об'ємної щільності вогнищ екстрамедулярного кровотворення і мегакаріоцитів у них переважала над такою у плодів інших груп. Виявлені структурні зміни, ймовірно, зумовлені формуванням помірної внутрішньоутробної гіпоксії, яка визначає персистенцію «кровотворного апарату» в печінці у плодів.

Морфологічне дослідження показало формування в плацентах деструктивних змін у вигляді дрібно- та середньовакуольної дистрофії і вогнищ мікронекрозів хоріального епітелію плацент на різних етапах гестації, що може бути зумовлено різноманітним впливом на плаценту. Цьому, зокрема, могла сприяти активація плацентарних макрофагів метаболітами, циркулюючими в материнському кровотоці, що супроводжувалося підвищенням вмісту прозапальних цитокінів і розвитком «окиснювального стресу» [2, 10] з утворенням великої кількості активних форм кисню, які пошкоджують клітини хоріального епітелію. Переважання масштабів дистрофічних змін хоріального епітелію плацент над масштабами некрозу відзначали в II та III групах (табл. 2), що можна розцінювати як прояв процесів репаративної регенерації в дистрофічно змінених клітинах хоріального епітелію.

Вогнища некрозів у плацентах найменше виражені в I та IV групах, що пояснюється в одному випадку різко вираженою незрілістю структур плаценти, з переважанням гострих розладів кровообігу органа та ознак зернистої дистрофії хоріального епітелію. В іншому випадку дистрофічні зміни значно переважають над некротичними, що характерно для II та III триместрів вагітності.

Поряд з цим виявили порушення ангиогенезу, що проявлялося зменшенням конценрації плацентарних судин, розвитком фібриноїдних змін, переважно стінок судин материнської частини плаценти і супроводжувалося вогнищевим стазом у них із формуванням ішемії. При цьому зменшення величин показників кількісної і об'ємної щільності материнських судин у плацентах виражено найбільшою мірою в II групі (табл. 3). Дані зміни, можливо, визначаються безпосереднім пошкодженням, насамперед, ендотеліальних клітин материнських судин плаценти інфекційними метаболітами і, меншою мірою, іншими чинниками, що стимулюють порушення дозрівання плаценти. Це може ініціювати активацію плацентарних макрофагів з утворенням активних метаболітів кисню (АМК).

Переважає в плацентах плодкових судин на різних етапах гестації (табл. 3), можливо, пов'язано з посиленням секреції макрофагами плацентарних активних метаболітів кисню (АМК), зокрема NO, який сприяє реалізації ефектів ростових плацентарних чинників відносно тканин плаценти. Так, судинний ендотеліальний чинник росту [2, 5] індукує посилення ангиогенезу судин плода.

Порушення ангиогенезу в плацентах могло служити додатковим чинником розвитку деструктивних змін, що супроводжувалося ознаками порушення процесів клітинної репаративної регенерації у вигляді зменшення гігантських трофобластичних клітин плаценти (табл. 2). У II групі дослідження визначалося збільшення числа гігантських трофобластичних клітин, порівняно з таким у більш пізньому періоді гестації. Це, можливо, пов'язано з формуванням великими за масштабом деструктивних змін у плаценті, а переважання процесів дистрофії хоріального епітелію над його некрозом свідчить про високу активність процесів клітинної репаративної регенерації дистрофічно зміненого хоріального епітелію плаценти.

### Висновки

1. Для печінки плодів, незалежно від термінів гестації, характерним є незначне утворення запальних інфільтратів, невеликі за масштабом дистрофічні і некротичні зміни гепатоцитів із домінуванням першого процесу, що вказує на можливість розвитку фізіологічної внутрішньоклітинної регенерації дистрофічно змінених гепатоцитів;

2. Стан фізіологічної вагітності пов'язаний із підвищеною активацією пластичних процесів у печінці плодів, що виявилось високим рівнем числа двоядерних гепатоцитів, зменшення числа вогнищ екстрамедулярного кровотворення і кількості мегакаріоцитів у них, разом із збільшенням тривалості вагітності.

### Перспектива подальших досліджень.

Отримані дані можна використати для прогнозування ускладнень розвитку вагітності і плода.

### Література

1. Benirschke K. Pathology of the Human Placenta / K. Benirschke, P. Kaufmann, R. N. Baergen. – [5 rd. ed]. – New York: Springer, 2006. – 1050 p.
2. Chan C.C.W. Apoptotic and proliferative activities in first trimester placenta / C.C.W. Chan, T.T. Lao, A.N.Y. Cheung // Placenta. – 1999. – Vol. 20. – P. 223-227.
3. Автандилов Г.Г. Плоидометрия в повышении качества патогистологической диагностики / Г.Г. Автандилов, К.Б. Саниев // Арх. патол. – 2002. – Т. 64, № 3. – С. 31-33.
4. Грижевская А.Н. Факторы риска развития патологии желчевыводящей системы у новорожденных детей: автореф. дис. на соискание уч. степ. канд. мед. наук / Грижевская А.Н. – М., 1999. – 24 с.
5. Лушников Е.Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 189 с.
6. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека: руководство [для врачей] / А.П. Милованов, С.П. Савельев. – М.: МДВ, 2006. – 382 с.

7. Милованов А.П. Патология системы мать – плацента – плод / Милованов А.П. – М.: Медицина, 1999. – 447 с.
8. Милованов А.П. Молекулярные механизмы регуляции цитотрофобластической инвазии маточно – плацентарной области / А.П. Милованов, А.К. Кириченко // Арх. патол. – 2001. – № 5. – С. 3-7.
9. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова – СПб.: Элби СПб., 2002. – 352 с.
10. Цирельников Н.И. Плацентарно – плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки дефинитивных органов и тканей / Н.И. Цирельников // Арх. патол. – 2005. – Т. 67, № 1. – С. 54-58.
11. Цирельников Н.И. Гистохимическое определение активности фосфомоно-эстераз плаценты при осложненном течении беременности / Н.И. Цирельников, Н.П. Воронина, Н.Л. Лукьянчикова // Клин.лаб.диагност. – 2001. – № 1. – С. 49-50.

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ДОЗРЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ГЕСТАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ

*Д.И. Гречко*

**Резюме.** Изучены морфометрические изменения печени и плаценты плодов и новорожденных на разных этапах гестационного развития. Установлено, что степень выраженности морфометрических изменений печени новорожденных зависит от стадии гестации. Результаты исследования структурных изменений в печени и плаценте, развивающиеся в сочетании с признаками незрелости плаценты разного генеза, позволяют прогнозировать формирование осложнений развития беременности и плода.

**Ключевые слова:** новорожденный, плацента, печень.

### FEATURES OF PROCESSES OF MORPHOLOGICAL MATURATION OF THE LIVER AT DIFFERENT STAGES OF GESTATIONAL DEVELOPMENT

*D.I. Grechko*

**Abstract.** Morphometric changes of the liver and placenta of fetuses and newborns have been studied at different stages of the gestational development. It has been established that the degree of the marked character of morphometric changes of the newborns' liver depends on the stage of gestation. The findings of structural changes in the liver and placenta, developing in combination with the signs of placental immaturity of diverse genesis enable to prognosticate the formation of complications of the development of pregnancy and the fetus.

**Keywords:** newborn, placenta, liver.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Л.Я.Федонюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 119-122

Надійшла до редакції 17.11.2011 року