

На правах рукописи

КУДРЯВЦЕВА ЯНИНА ЮРЬЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
АКУШЕРСКОЙ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПРИЧИН
МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

3.3.2. - Патологическая анатомия

3.1.4. - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Михалева Людмила Михайловна
доктор медицинских наук, профессор
Конопляников Александр Георгиевич

Оппоненты:

доктор медицинских наук, руководитель патологоанатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Баринова Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российского университета дружбы народов», заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения города Москвы»

Апресян Сергей Владиславович

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4).

Защита состоится «__» _____ 2022 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета (24.1.177.01) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. ак. А.П. Авцына» по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д.3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. ак. А.П. Авцына» и на сайте <http://www.morfolhum.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор биологических наук

Косырева Анна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Материнская смертность (МС) — интегральный показатель, на который оказывают влияние как медицинские, так и социальные, культурные и экономические факторы, входящий в число основных индикаторов достижения Целей устойчивого развития Организацией Объединенных Наций [Филиппов О.С. и соавт., 2020; World Health Organization, 2015]. В мире каждый день около 830 женщин умирают от предотвратимых причин, связанных с беременностью и родами, в связи с чем данной проблеме уделяется пристальное внимание [Коноплянников А.Г., и соавт., 2020; CDC, 2021]. Для сравнительной оценки показателей МС используют коэффициент (КМС), рассчитанный по количеству летальных исходов беременных, рожениц и родильниц на 100 тыс. живорожденных. Одной из целей тысячелетия, заявленных Организацией Объединенных Наций в 2000г., было сокращение показателя МС за период с 1990 по 2015г. на три четверти. За указанный период Россия одна из немногих стран, которая смогла отчитаться об успешном достижении данной цели, продемонстрировав снижение КМС на 78,7% (с 47,7 в 1990г. до 10,7 в 2015г.) [Филиппов О.С. и соавт., 2018; Фролова О.Г. и соавт., 2016]. Одной из новых глобальных целей на период 2016—2030 гг. обозначена дальнейшее снижение материнской смертности за счет минимизации количества предотвратимых смертей. По данным Минздрава России в 2019 г. показатель МС составил 9,8 на 100 тыс. родившихся живыми, что на 75,3% меньше, чем в 2001 г. (10,0 на 100 тыс. родившихся живыми). С 2010г. по 2015г. около 40% всех случаев МС на территории РФ были обусловлены тремя причинами: кровотечением — 19%, сепсисом — 12% и гипертонзией — 9% [Филиппов О.С. и соавт., 2020].

За период 2017-2019гг. отмечается тенденция к снижению МС от преэклампсии и эклампсии (ПЭиЭ) (на 62,1%) и от кровотечений (на 36,9%), в то время как смертность от септических осложнений, напротив, остается на достаточно высоком уровне. Таким образом, в структуре причин МС за 2019г. на первое место выходят экстрагенитальная патология (40,7%), второе и третье места заняли акушерские причины смерти, а именно: акушерские кровотечения (14,5%) и септические осложнения (13,8%) [Филиппов О.С. и соавт., 2020].

Учитывая трудность диагностики и наличие «масок» клинического течения ПЭиЭ на современном этапе, а также тяжесть течения и молниеносность в ряде клинических наблюдений, это акушерское осложнение требует особого внимания как со стороны лечащих врачей, так и патологоанатомов при посмертной диагностике [Адамян Л.В. и соавт., 2016; Шалина Р.И. и соавт., 2017]. В настоящее время течение ПЭиЭ отличается от классического, общепринятого, не всегда прослеживается типичный

симптомокомплекс, при котором фиксируются отеки, повышенное артериальное давление, протеинурия.

Исследования клинико-морфологических особенностей течения ПЭиЭ позволит более точно диагностировать данную патологию.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме материнской смертности на территории РФ уделяется пристальное внимание на всех уровнях организации системы здравоохранения. Регулярно Минздравом публикуются методические письма с подробным разбором статистических данных по МС как в целом по России, так и по отдельным регионам [Филиппов О.С. и соавт., 2018]. Однако в данном источнике представлены лишь основные причины МС без разбора патогенеза, осложнений и особенностей клинико-морфологической диагностики. С другой стороны, существуют немногочисленные работы, посвящённые разбору отдельных клинических случаев МС в разных регионах [Герасимова А.А. и соавт., 2017; Падруль М.М. и соавт., 2020]. Крайне ограничено представлены сведения о месте инфекционной патологии, в первую очередь ВИЧ инфекции, в структуре материнской смертности.

Цель исследования

На основании проведенного клинико-морфологического анализа определить ведущие акушерские и экстрагенитальные причины материнской смертности на современном этапе и уточнить механизмы их патогенеза.

Задачи исследования

1. Провести клинико-морфологический анализ причин материнской смертности в период 2013-2019гг.
2. На основании клинико-морфологического анализа установить ведущие акушерские причины смертности в период 2013-2019гг.
3. Определить место преэклампсии и эклампсии в структуре акушерских причин смертности, частоту встречаемости нетипичных форм течения, в том числе HELLP-синдрома.
4. Сопоставить патоморфологические и иммуногистохимические критерии с клиническими данными преэклампсии и эклампсии различной степени тяжести.
5. На основании клинико-морфологического анализа установить ведущие экстрагенитальные причины материнской смертности в период 2013-2019гг.
6. Оптимизировать алгоритм клинико-морфологической диагностики причин материнской смертности с унифицированным подходом для работы врача - патологоанатома и судебно-медицинского эксперта.

Научная новизна исследования

1. На основании проведенного клинико-морфологического анализа представлены современные особенности акушерских и экстрагенитальных причин материнской смертности.

2. Уточнены и дополнены клинико-морфологические критерии преэклампсии и эклампсии, включая их нетипичные формы, а также HELLP-синдром с целью оптимизации диагностики и лечения данного грозного акушерского осложнения.

3. Проведен сравнительный анализ уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в стенке спиральных сосудов маточно-плацентарного ложа в операционном и аутопсийном материале при различной степени тяжести преэклампсии и HELLP-синдроме, демонстрирующий обратную корреляционную связь между величиной экспрессии и степенью тяжести данного осложнения.

4. На основании клинико-морфологического анализа основных причин материнской смертности описаны наиболее частые и тяжелые осложнения акушерских и экстрагенитальных заболеваний для определения наиболее эффективной лечебной тактики.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представлен подробный анализ причин материнской смертности в стационарах города Москвы. Выделены и описаны основные причины как со стороны экстрагенитальной патологии, так и со стороны акушерской. Проведено клинико-морфологическое сопоставление всех летальных исходов с определением особенностей клинической картины, диагностики, проанализированы основные осложнения.

Обосновано применение высокотехнологичных методов диагностики различных акушерских и экстрагенитальных патологий.

Разработан алгоритм посмертной клинико-морфологической верификации наиболее частых и труднодиагностируемых причин материнской смертности, в первую очередь, преэклампсии и эклампсии и эмболии околоплодными водами.

Методология и методы исследования

В работе использовали общенаучную методологию, основанную на системном подходе с применением общенаучных и специфических методов. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Алгоритм исследования случаев материнской смертности включал в себя изучение клинико-анамнестических данных, результатов морфологического, гистохимического и иммуногистохимического методов изучения как аутопсийного материала, так и материала, полученного в результате хирургических вмешательств.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатель материнской смертности в Москве на современном этапе характеризуются ежегодными колебаниями как по общему числу, так и в структуре материнской смертности. Прямые акушерские причины смерти незначительно доминируют (52,5%) над косвенными (47,5%). В подавляющем большинстве умершие беременные, роженицы и родильницы стояли на учете в женских консультациях и своевременно обращались за медицинской помощью.

2. Ведущей акушерской причиной смерти в Москве (в период 2013-2019гг.) стала преэклампсия и эклампсия, составившая 28,6% среди прямых причин смерти. HELLP-синдром был диагностирован в 33,3% пациенток с преэклампсией и эклампсией тяжелой степени. На современном этапе преэклампсия и эклампсия имеет атипичную клиническую картину (в 44,4%), что затрудняет своевременную диагностику и назначение экстренного комплексного (оперативно-консервативного) лечения.

3. Ведущими экстрагенитальными причинами смерти в Москве (2013-2019гг.) стали болезни сердечно-сосудистой системы (36,8%), обусловленные разрывом патологически развитых сосудов головного мозга (10 из 14). На втором месте расположены инфекционные заболевания, предшествовавшие у женщины до беременности и осложнившие течение последней (26,3%). На третьей позиции расположены онкологические заболевания, осложняющие течение беременности (15,8%).

Степень достоверности и апробация диссертации

Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы STATISTICA 13.3 (StatSoft, USA).

Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством исследованных наблюдений, использованием современных, адекватных поставленным задачам, методов, применением статистических методов обработки полученных данных, критическим анализом собственных результатов и сопоставлением их с данными других авторов.

Материалы диссертации доложены на XI Пленуме Российского общества патологоанатомов (Самара, 31 мая 2019г.), научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 12-13 ноября 2020г.), а также на научно-практической

конференции с международным участием, приуроченной к 50-летию ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ «Традиции и новейшие технологии в многопрофильной клинике» (Москва, 6 ноября 2020г.). Апробация диссертации состоялась в ФГБНУ «НИИ морфологии человека» совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ 19 мая 2021г., протокол №6.

Личный вклад автора

Автором был проведён анализ литературы, написан обзор, осуществлен сбор аутопсийного и операционного материала, проведены гистологические, иммуногистохимические исследования, а также систематизация и статистический анализ полученных результатов. Автор принимала участие в разработке научных положений, выводов, подготовке статей по результатам исследования.

Публикации по теме работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста и состоит из пяти глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, а также из выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 277 источника, из них 41 отечественных и 236 зарубежных. Работа иллюстрирована 54 рисунками (в т.ч. 7 графиков и 4 схемы), данные представлены в 8 таблицах

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.3.2. – патологическая анатомия и 3.1.4. - акушерство и гинекология.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено на операционном (прижизненное удаление органов) и секционном материале умерших рожениц, родильниц,

наблюдавшихся в перинатальных центрах, родильных домах города Москвы в период с 2013 по 2019 годы - всего 80 случаев: 70 на базе ГБУЗ «ГКБ №31», 10 – на базе ГБУЗ «Инфекционной клинической больнице №2» ДЗМ. В 20 клинических наблюдениях проводилось прижизненное исследование операционного материала (матка, маточные трубы, аспират из полости матки). Клиническая информация включала в себя возраст, лабораторные и инструментальные данные, анамнез жизни, длительность течения заболевания, постановка на учет в женскую консультацию, диагноз лечащего врача. В протоколах содержится информация о результатах патоморфологического исследования аутопсийного материала, окончательный патологоанатомический диагноз, и заключение о непосредственной причине смерти.

В ходе диссертационного исследования все наблюдения были разделены на 2 группы в зависимости от основных причин смерти. В первую группу вошли наблюдения МС от акушерской патологии (прямые причины), во вторую группу – летальные исходы от экстрагенитальной патологии (косвенные причины).

Гистологический и гистохимический методы

Фрагменты ткани, полученные от умерших беременных, рожениц и родильниц, помещались в забуференный (10%) нейтральный формалин на срок 6-12 часов, после чего осуществлялась их повторная обработка: вырезка кусочков толщиной не более 0,3-0,4 см и помещение последних в промаркированную кассету, заливали в парафин и готовили на микротоме серийные срезы толщиной 3-4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. В отдельных случаях для исключения инфекционного компонента проводилось бактериоскопическое исследование мазков-отпечатков легких, окрашенных гематоксилином, а также бактериологическое исследование крови, взятой в стерильных условиях. Для лучшей визуализации характера патологического процесса в органах применялись гистохимические методы исследования: окраска Судан III, окраска гематоксилин-пикрофуксином по методу Ван Гизона, окраска по Маллори, ШИК-реакция с использованием докраски альциановым синим, окраска орсеином по методу Унны — Тенцера, окраска мазков отпечатков центрифугата крови по Романовскому-Гимзе.

Иммуногистохимическое исследование

Для иммуногистохимического исследования были использованы парафиновые архивные блоки секционного материала умерших рожениц с диагнозом «эклампсия/преэклампсия» и «эмболия околоплодными водами», также данный метод использовался при верификации отдельных злокачественных опухолей.

Иммуногистохимическое исследование выполнялось на серийных депарафинизированных срезах с помощью биотинстрептавидинового

иммунопероксидазного метода с моноклональными антителами к PLAP, NSE, MUC1, MMP2, MMP9, panCk (LifeSpan BioSciences, Inc., США), Ck7, Ck8/18, Ck10, CD3, CD5, CD34, CD45 (DAKO, Agilent, США).

Для оценки степени выраженности тканевой иммунореактивности использовался полуколичественный метод. Интенсивность цитоплазматической экспрессии маркера оценивалась в баллах, где 0 — отсутствие экспрессии, 1 — слабое (бледное) окрашивание клеток, 2 — умеренное окрашивание клеток, 3 — интенсивное (яркое) окрашивание клеток.

Обработка медицинской документации

Протоколы патологоанатомического исследования были дополнены копией посмертного эпикриза, который представляет собой краткое изложение истории болезни умершей. Таким образом, были собраны основные сведения, касающиеся характера течения беременности, гинекологический анамнез, история жизни, перенесенные заболевания, основные жалобы и симптомы, а также данные лабораторных и инструментальных обследований. На основе полученного материала из выписных эпикризов и протоколов патологоанатомических исследований были составлены журналы и таблицы исследовательской работы. Данные были систематизированы и сопоставлены с клиническим и патологоанатомическим диагнозами, разделены на группы по основным нозологиям.

Статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). При сравнении нормально распределенных совокупностей использовался t-критерий Стьюдента, в случае анализа выборок с распределением, отличным от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сопоставления номинальных данных были использованы четырёхполюсные таблицы с вычислением критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За семилетний период (2013-2019гг) на базе патологоанатомических отделений ГБУЗ «Городской клинической больницы №31» ДЗМ и ГБУЗ «Инфекционной клинической больницы №2» ДЗМ было проведено 80

патологоанатомических исследований умерших беременных, рожениц и родильниц. За весь период отмечается тенденция к снижению количества летальных исходов (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Абсолютное число проведенных патологоанатомических исследований беременных, рожениц и родильниц, умерших в стационарах города Москвы за период 2013-2019гг

При анализе полученных нами данных все заболевания, приведшие к летальному исходу, были разделены на две группы:

1. Акушерская патология (прямые причины смерти) – 42 наблюдения (52,5%);
2. Экстрагенитальная патология (косвенные причины смерти), всего на долю которой пришлось 38 случаев (47,5%).

Соотношение данных причин в структуре материнской смертности г. Москвы менялось в разные года наблюдения. Так, доля акушерской патологии колебалась от 38,5% в 2015г. до 65,0% в 2016г. Перевес в частоте встречаемости данных причин смерти был отмечен в 2014г. (64,3%) и в 2018г. (57,1%) (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Соотношение акушерских и экстрагенитальных причин материнской смертности в 2013-2019гг

В нашей работе состояния, классифицированные как непосредственно связанные с беременностью встречались наиболее часто и послужили причиной летального исхода в 42 клинических наблюдениях. В данной группе 13 умерших (31,0%) не имели в анамнезе динамического наблюдения на догоспитальном этапе. В целом данная группа отличается значительным многообразием конкретных нозологических единиц. Лидирующую позицию занимает преэклампсия и эклампсия (12 наблюдений, 28,5% от всех прямых причин материнской смертности), на втором месте – инфекционная патология (7 наблюдений, 16,7%), третью строчку разделяют акушерские кровотечения и эмболия сгустками крови (по 4 случая, 9,5%), остальные причины встречались реже (рисунок 3).



Рисунок 3 - Основные акушерские причины материнской смертности в г. Москве за 2013-2019 гг

Наиболее значимую по количеству умерших пациенток за исследуемый период составляет группа состояний, относящихся к ПЭиЭ. К данной категории были отнесены 12 умерших беременных и рожениц в возрасте от 18 до 40 лет (средний показатель $29,6 \pm 5,9$ лет). Общепринятыми диагностическими критериями ПЭ являются повышение АД (САД более 140 мм.рт.ст. и/или ДАД более 90 мм.рт.ст.) в сочетании с протеинурией (более 0,3 г/л в сут.). По современным представлениям наличие отечного синдрома не является обязательным диагностическим критерием, однако мы также учитывали появление данного симптома, поскольку имеются данные свидетельствующие о более тяжелом течении ПЭ в случаях с быстро нарастающими или генерализованными отеками. В нашей работе классическое сочетание трех упомянутых симптомов встречалось в шести наблюдениях из двенадцати (50,0%). Несколько чаще встречалась комбинация из двух симптомов: гипертензии и протеинурии (7 наблюдений; 58,3%).

Из 12-ти случаев только в трех наблюдениях была диагностирована классическая картина ПЭ тяжелой степени, а также в одном - эклампсии, осложнившиеся развитием HELLP-синдрома. Во всех наблюдениях осложненного течения ПЭиЭ на первое место выходила классическая клиническая картина HELLP-синдрома, которая включала в себя анемию, повышение печеночных ферментов и выраженную тромбоцитопению. Так, на момент манифестации средние показатели гемоглобина крови у всех женщин в данной подгруппе составляли $60 \pm 10,2$ г/л, что соответствует тяжелой степени анемии. Среди печеночных ферментов наиболее значимую динамику показала АСТ – данный показатель увеличивался в среднем до $513,3 \pm 92,1$ ед/л, в то время как АЛТ показала рост до $415 \pm 57,1$ ед/л., что статистически значимо превышает аналогичные параметры в наблюдениях ПЭ без HELLP-синдрома ($p=0,028$ при сравнении значений АСТ, $p=0,034$ для показателей АЛТ). Значения тромбоцитопении, которая также была отмечена во всех наблюдениях в данной группе, достигали отметки 9×10^9 /л в отдельных случаях, а в среднем составляла $52 \pm 12,2 \times 10^9$ /л. Во всех четырех наблюдениях отмечалось повышение общего билирубина в среднем до $229,7 \pm 72,6$, однако клинически желтушный синдром был диагностирован в двух наблюдениях. Еще одним критерием снижения синтетической функции печени с одной стороны и показателем повышенной проницаемости сосудов с другой, стал уровень общего белка: развитие HELLP-синдрома во всех случаях сопровождалось снижением средних значений данного показателя на 34,5% (до $41,9 \pm 2,7$ г/л) (Таблица 1).

Таблица 1 - Средние значения основных клинико-лабораторные показатели крови у умерших с тяжелым течением ПЭиЭ и HELLP-синдромом

| Основные лабораторные данные | ПЭиЭ (n=8) | ПЭ и Э с HELLP-синдромом (n=4) |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| Гемоглобин | $83 \pm 6,9$ г/л | $60 \pm 10,2$ г/л |
| АСТ | $244,6 \pm 171,2$ Ед/л | $513,3 \pm 92,1$ Ед/л |
| АЛТ | $206,0 \pm 96,4$ Ед/л | $415 \pm 57,1$ Ед/л |
| Тромбоциты | $96 \pm 9,4 \times 10^9$ /л | $52 \pm 12,2 \times 10^9$ /л |
| Общий билирубин | $64,3 \pm 72,6$ мкмоль/л | $229,7 \pm 82,5$ мкмоль/л |
| Общий белок крови | $47,5 \pm 3,9$ г/л | $41,9 \pm 2,7$ г/л |
| Креатинин | $315,3 \pm 25,4$ мкмоль/л | $328,4 \pm 43,2$ мкмоль/л |

Органами мишенями традиционно считается печень, почки, центральная нервная система. Макроскопическая картина печени в 75% случаев характеризовалась гепатомегалией (средние показатели массы - $2456 \pm 754,3$ г.), причем при сопоставлении наблюдений с наличием HELLP-синдрома и без

него статистически значимой разницы по массе данного органа выявлено не было ($p=0,49$). Наряду с увеличением размеров печени в отдельных случаях макроскопически определялись зоны некроза паренхимы (рисунок 2а). Микроскопическая картина ткани печени демонстрировала широкий спектр изменения паренхиматозного компонента, от минимально заметной белковой дистрофии гепатоцитов при ПЭ средней степени тяжести до централобулярных некрозов с геморрагической инфильтрацией и субкапсулярными гематомами в наблюдениях ПЭ с HELLP-синдромом. Выраженные некробиотические изменения гепатоцитов при данном синдроме встречались в трех из четырех наблюдений, в то время как среди оставшихся случаев столь выраженные изменения были характерны только для 25% наблюдений ПЭиЭ ($p=0,22$). В перипортальных трактах повсеместно отмечалось наличие круглоклеточной воспалительной инфильтрации, в отдельных случаях с примесью эозинофилов.

Макроскопический вид почек соответствовал классической картине «шоковых» почек в 8-и наблюдениях (66,7%), причем в одном наблюдении с диагнозом Э изменения были настолько выражены, что невооруженным глазом были видны кортикальные некрозы, что подтвердилось гистологически. Микроскопические изменения наиболее часто характеризовались диффузной зернистой и вакуольной дистрофией эпителия проксимальных канальцев, неравномерным полнокровием сосудов межуточной ткани, мелкими очаговыми лимфоцитарными инфильтратами. В клубочках отмечается утолщение стенок капилляров («эндотелиоз») без признаков клеточной пролиферации, в просвете некоторых капилляров клубочков – фибриновые тромбы.

Наиболее частой находкой, обнаруженной при патологоанатомическом исследовании головного мозга, стали очаговые периваскулярные и субарахноидальные кровоизлияния (58,3% наблюдений). В трех наблюдениях были выявлены субдуральные гематомы объемом от 30 до 50 см³. Наиболее выраженные изменения в единичном случае характеризовались паренхиматозно-вентрикулярным кровоизлиянием в объеме 200см³.

Особый интерес представляет собой исследование маточно-плацентарного ложа (МПЛ) как основного морфологического субстрата ПЭиЭ. Наиболее типичная картина МПЛ в исследованных нами наблюдениях ПЭиЭ характеризовалась отеком плацентарной ткани, дистрофическими изменениями клеток трофобласта вплоть до некроза, встречались фрагменты плацентарной ткани с сохранными клетками цитотрофобласта не проникающие в глубокие отделы миометрия. Маточно-плацентарные артерии (окраска гематоксилином и эозином и по Маллори) с наличием в стенках фибриноида, просвет местами широкий (адекватная перестройка), местами артерии с замещением зоны адвентиция фибриноидом, артерии с узким просветом, определяют эндотелиальные клетки и фрагменты мышечных

волокон (неполная перестройка). В просвете отдельных артерий - смешанные тромбы с клеточной инфильтрацией, наличием фибрина, эндотелий местами слущен. Стромальный компонент плацентарной площадки с обширными кровоизлияниями и большим количеством новообразованных тонкостенных сосудов с полнокровием в поверхностных отделах миометрия (Рисунок 4).

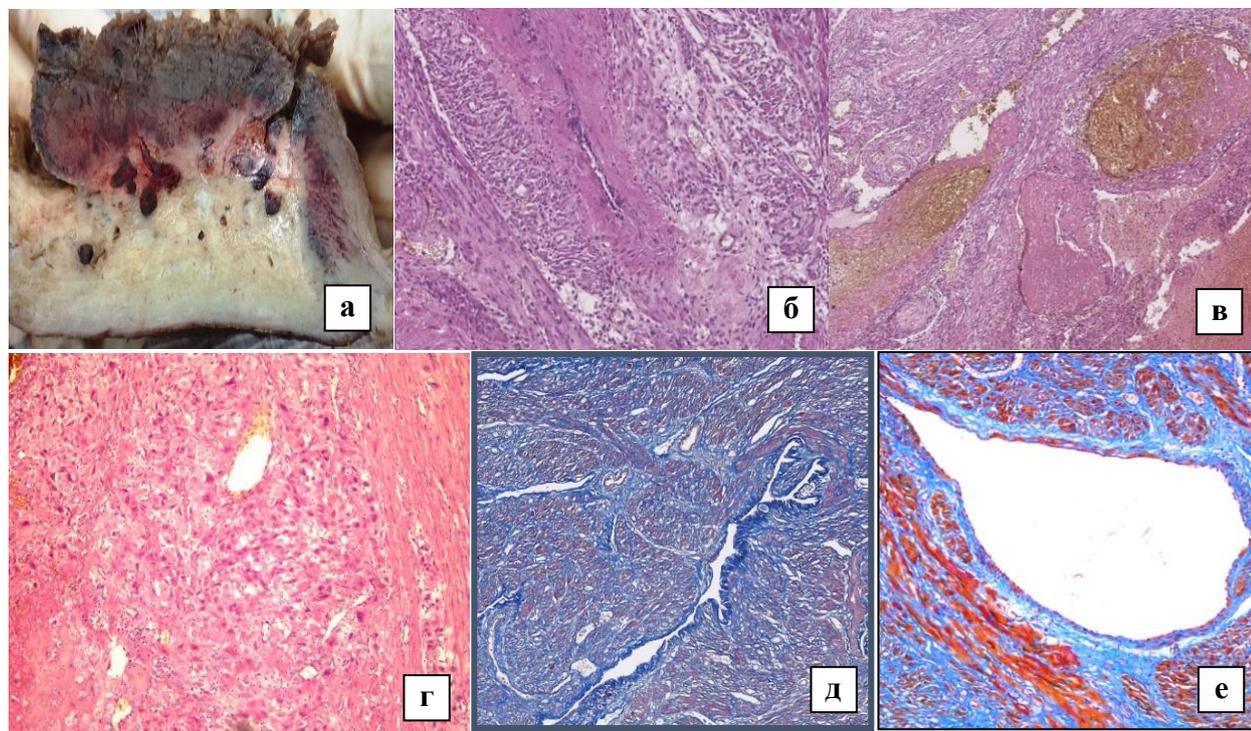


Рисунок 4 а – макроскопический вид маточно-плацентарного ложа на разрезе (операционный материал после операции экстирпации матки); б – микроскопический вид утолщенного сосуда МПЛ с щелевидным просветом, сохранным эндотелием, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; в – микроскопический вид сосудов МПЛ с наличием в просвете фибриновых тромбов, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100; г – микроскопические признаки инвазии дистрофически измененного трофобласта в миометрий, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100; д – микроскопический вид сосуда МПЛ с щелевидным просветом, окраска по Маллори, ув. х 100; е – микроскопический вид сосудов МПЛ с признаками субэндотелиального склероза и фрагментацией мышечных волокон, окраска по Маллори, ув. х 100

В отдельных случаях для подтверждения диагноза ПЭ требовалось использование ИГХ-исследования. Так, в двух наблюдениях было проведено исследование внутреннего слоя стенки сосудов МПЛ с использованием антител к CD34 и была получена стойкая непрерывная положительная экспрессия в клетках эндотелия, что свидетельствует об отсутствии инвазии клеток трофобласта во внутрисосудистое пространство (Рисунок 5а). Для повышения достоверности оценки степени инвазии трофобласта в трех случаях было использованы антитела к СК8, что позволило выявить снижение инвазии всеми типами клеток: интерстициальным, внутрисосудистым

цитотрофобластом при отсутствии многоядерных гигантских клеток (Рисунок 5б).

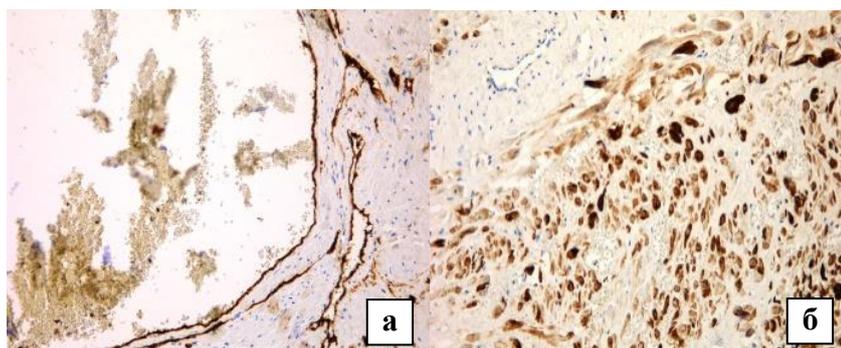


Рисунок 5 а - иммуногистохимическое исследование стенки сосудов МПЛ с антителами к CD34, ув. x100; **б** - иммуногистохимическое исследование степени инвазии трофобласта с антителами к Ск8, ув. 200

Особый интерес представляет верификации основных патогенетических аспектов неполноценности второй волны инвазии трофобласта, в связи с чем в 10 случаях подтвержденной ПЭиЭ было проведено ИГХ исследование с антителами к MMP 2 и 9 (Рисунок 6). В качестве контроля использовались образцы тканей плацентарного ложа умерших родильниц от экстрагенитальной патологии без признаков ПЭ в анамнезе.

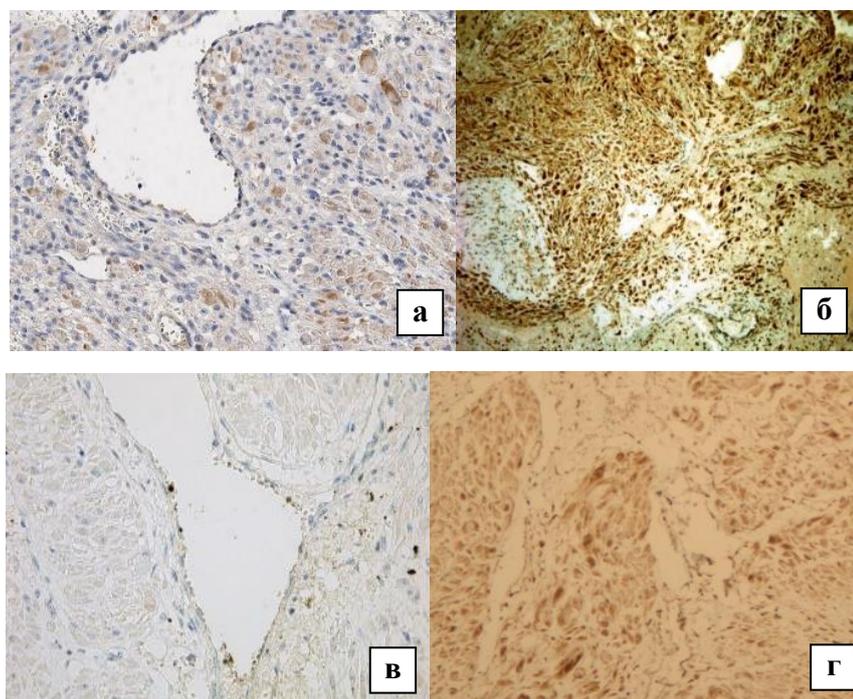


Рисунок 6 а - иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к MMP9 при ПЭ тяжелой степени, ув. x100; **б** - иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к MMP9 при нормальной плацентации (контроль), ув. x50; **в** - иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к MMP2 при ПЭ тяжелой степени, ув. x100; **г** -

иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к MMP2 при нормальной плацентации (контроль), ув. x200

Таким образом, иммунореактивность клеток цитотрофобласта в наблюдениях с ПЭиЭ, а также случаях, осложненных HELLP-синдромом, была достоверно ниже по сравнению с контролем (Таблица 2). Статистически значимой разницы по выраженности экспрессии MMP9 и MMP2 в группах неосложненного течения ПЭиЭ и с наличием HELLP-синдрома выявлено не было.

Таблица 2 - Показатели выраженности экспрессии MMP9 и MMP2 в клетках инвазивного цитотрофобласта при ПЭиЭ и в наблюдениях с HELLP-синдромом

| | Контроль, <i>M±SD</i> в баллах (n=6) | Преэклампсия и эклампсия | |
|-----------------|---|---|---|
| | | неосложненное течение, <i>M±SD</i> в баллах (n=7) | с наличием HELLP- синдрома, <i>M±SD</i> в баллах (n=4) |
| Экспрессия MMP9 | 2,67±0,52 | 1,43±0,98* | 1,0±0,82** |
| Экспрессия MMP2 | 2,17±0,75 | 1,00±0,82 [#] | 0,50±0,58 ^{##} |

*при сравнении с контролем $p=0,03$; **при сравнении с контролем $p=0,019$; #при сравнении с контролем $p=0,03$; ## при сравнении с контролем $p=0,036$; ### при сравнении с контролем $p=0,021$

Перечисленные протеолитические ферменты играют важную роль в ремоделировании сосудов МПЛ, в том числе спиральных артерий, и снижение выраженности их экспрессии по сравнению с контрольными образцами подтверждают значимость определения данных желатиназ в качестве морфологического маркера ПЭ тяжелой степени.

Второе место в структуре материнской смертности занимают инфекционные заболевания, осложняющие течение беременности и послеродового периода. В данную группу попали 7 летальных исходов, напрямую ассоциированных с возникновением и генерализацией инфекционного процесса. В четырех случаях (57,1%) в качестве первопричины была диагностирована внутриутробная гибель плода с признаками последующего инфицирования. В двух наблюдениях (28,6%) после операции КС был диагностирован гнойный эндомиометрит, что было расценено как входные ворота при генерализации инфекции. Одно наблюдение характеризовалось молниеносным течением стрептококкового сепсиса в ближайшем послеродовом периоде.

Третье место в структуре материнской смертности, по нашим данным, делят эмболия сгустками крови и гетерогенная группа акушерских кровотечений. В последней представлены 4 наблюдения, связанные с

массивной кровопотерей, которая возникла вследствие различных причин, ассоциированных с беременностью: гипотоническое маточное кровотечение (n=2), внутриутробная гибель плода (n=1), нарушенная внематочная беременность с разрывом стенки маточной трубы (n=1).

В нашем исследовании были выявлены четыре наблюдения, в которых летальный исход наступил от тромбоэмболических осложнений, по два случая приходится на смерть от осложнений, связанных с эпидуральной анестезией, акушерский шок, венозный тромбоз церебральных сосудов и сплетений, эмболия околоплодными водами и кардиомиопатию беременных. Так же по одному случаю чрезмерной или тяжелой рвотой беременных, поражения печени во время беременности, преждевременная отслойка плаценты, осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством и другими процедурами и глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде.

За 2013-2019 гг. в стационарах города Москвы было зарегистрировано 38 летальных исходов, связанных с экстрагенитальной патологией. Среди женщин умерших от данного вида патологии 39,4% не состояли на учете в ЖК и не наблюдались в поликлиниках. В данной группе подавляющее большинство умерших беременных и рожениц связано с болезнями сердечно-сосудистой системы – 14 случаев, что составляет 36,8%, на втором месте находятся инфекционные заболевания – 10 наблюдений (26,3%), третье место занимают злокачественные новообразования (6 случаев, 15,8%). Четыре наблюдения были отнесены к болезням органов пищеварения (10,5%). По два случая приходится на болезни крови и болезни органов дыхания (5,3%) (рисунок 7).

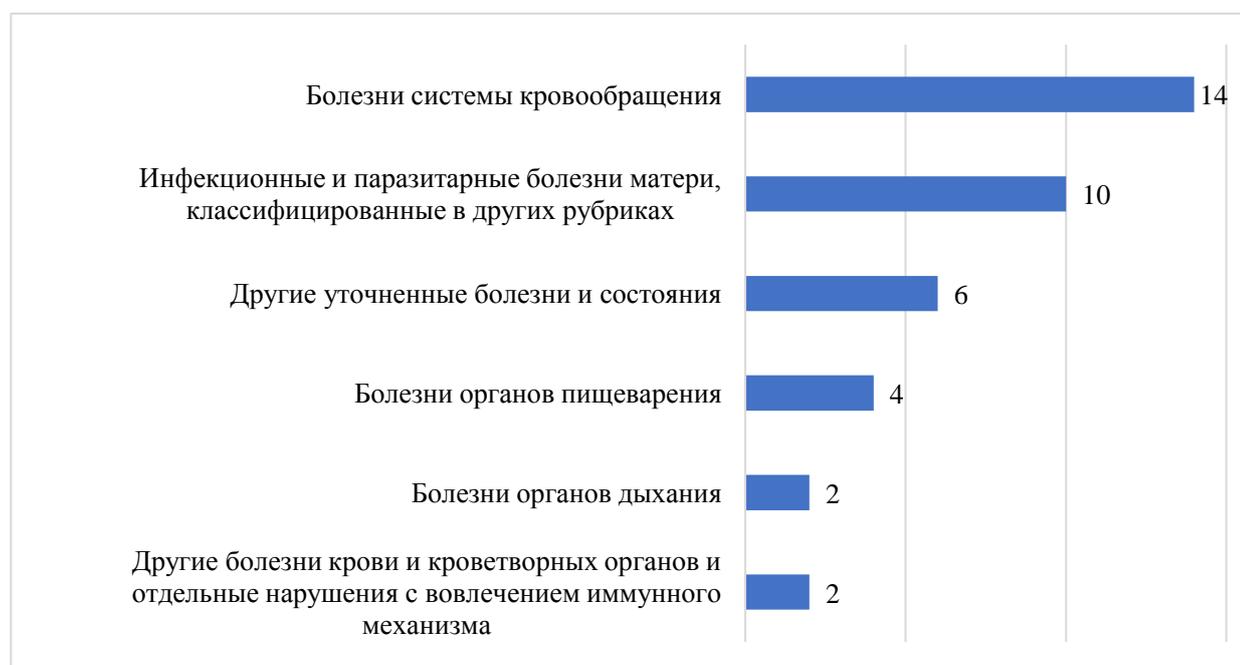


Рисунок 7 - Основные экстрагенитальные причины материнской смертности в г. Москве за 2013-2019гг

Среди экстрагенитальных причин смерти болезни сердечно-сосудистой системы 10 случаев обусловлены разрывом порочно развитых сосудов головного мозга и развитием различных видов кровоизлияний (субарахноидальные, паренхиматозные, вентрикулярные). По одному случаю пришлось на разрыв аневризмы селезеночной артерии и аневризмы аорты, а также порок сердца и острый инфаркт миокарда. Аневризматическое расширение артериальных сосудов различных локализаций, осложнившееся разрывом и кровоизлиянием, было зарегистрировано в качестве основной причины смерти в восьми наблюдениях, причем наиболее часто встречались поражение церебральных артерий Виллизиева круга (6 наблюдений), значительно реже – по одному случаю – пришлось на аневризмы селезеночной артерии и аорты.

Второе место в группе экстрагенитальных причин материнских смертей, согласно полученным нами данным, занимает инфекционная патология. По данным анамнеза социальный профиль подавляющего большинства погибших был крайне низким. Большинство беременных вело асоциальный образ жизни, что отразилось на дородовом наблюдении: ни одна из женщины не обращалась в женскую консультацию. Основной причиной смерти во всех наблюдениях явилась коморбидная патология, в восьми наблюдениях (80%) была зарегистрирована ВИЧ-инфекция. Из них в четырех наблюдениях ВИЧ-инфекция представлена в качестве основного заболевания, в одном - в качестве сочетанного основного, в двух случаях является фоновым заболеванием и еще в одном - сопутствующее. В качестве сочетанной патологии по одному случаю также были зарегистрированы туберкулез и генерализованная вирусная инфекция (аденовирусы и RS-вирусы). У двух умерших беременных и рожениц в анамнезе был диагностирован хронический алкоголизм. Восемь женщин страдали наркоманией, как правило, с парентеральным введением психоактивных веществ. Как следствие парентерального пути заражения у шести наркозависимых женщин были положительными результаты серологической диагностики гепатита «С», у одной - дополнительно гепатит «В». Из всех погибших женщин 60% являлись первобеременными.

Исходя из данных о ежегодном количестве новорожденных за исследуемый период коэффициент материнской смертности в Москве колебался от 17,3 до 12,4, и в среднем соответствовал цифре 14,3 на 100000. Относительно высокие показатели материнской смертности в Москве могут отчасти быть объяснены значительной долей беременных, относящихся к категории мигрантов. Так, в нашем исследовании около одной трети умерших (35,0%) не имели московской прописки или российского гражданства. Среди последней категории женщин более половины (53,8%) не стояли на учете в медицинских организациях города Москвы и не наблюдались в течение беременности, в то время как среди москвичей эта цифра значительно ниже и составляет 29,6% ($p=0,049$). В работе была использована классификация,

утвержденная ВОЗ и предполагающая разделение всех случаев МС на прямые (акушерские) и косвенные (экстрагенитальные). Такое разделение впервые упоминалось еще в девятой редакции МКБ в 1975 году, однако по прошествии более четырех десятилетий многие случаи МС до сих пор либо не идентифицированы, либо трактуются неоднозначно в различных регионах и странах. В первую очередь трудности достоверной идентификации основных причин связаны с относительно малым количеством патологоанатомических исследований умерших беременных.

Наши данные продемонстрировали незначительное преобладание акушерской патологии (52,5%) в структуре материнской смертности в стационарах г. Москвы. В нашей работе наибольшее количество летальных исходов в данной группе (n=12) были связаны с ПЭиЭ, что составило 15,0% от общего количества летальных исходов. В 2014г. по данным ВОЗ во всем мире доля гипертензивных расстройств в структуре МС составила порядка 14% [Say L. et al., 2014]. Для сравнения доля материнских смертей от гипертонических расстройств во время беременности в Великобритании (2011–2013 гг.) составляет 2,8%, [Knight M., et al., 2019], в США (2014–2017 гг.) - 7,4% [CDC, 2020].

По нашим данным высокая летальность от ПЭиЭ в отдельных случаях может быть обусловлена отсутствием наблюдения на догоспитальном этапе (в 16,6%). Сочетание гипертензии и протеинурии нами было отмечено в 58,3% всех исследований ПЭиЭ, а классическая триада (гипертония, протеинурия, отеки) встречалась в половине случаев. Другими менее специфичными симптомами данного заболевания оказались тошнота, пожелтение кожных покровов, схваткообразные боли в области живота. Характерными лабораторными признаками оказались анемия и гипопропротеинемия. Четверть наблюдений с тяжелой ПЭиЭ осложнилась развитием классического HELLP-синдрома в третьем триместре, проявившего себя гемолизом, печеночной гиперферментемией и тромбоцитопенией. В нашем исследовании данный диагноз был выставлен в 4 наблюдениях, где выраженная и быстро прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, и повышение печеночных трансаминаз наблюдались именно в период манифестации заболевания, то есть при отсутствии других осложнений. В оставшихся же наблюдениях длительный период стационарного лечения и присоединение различных осложнений (пневмонии, сепсис, кровотечения) обусловили прогрессирующее нарастание полиорганной недостаточности, в том числе печеночно-почечной, что объясняет наличие гиперферментемии, анемии и тромбоцитопении у таких больных. Повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при тяжелой форме ПЭиЭ может более углубленное изучение патогенеза данного заболевания. Этому, несомненно, способствует тщательное клинико-морфологическое исследование всех летальных случаев с применением современных методов диагностики. Одним

из таких методов стало иммуногистохимическое исследование маточно-плацентарного ложа.

Ключевую роль в развитии ПЭиЭ отводят аномальному развитию плацентарной ткани во время беременности. Неадекватная плацентация является важным исходным событием при преэклампсии и может быть вызвана аномальным воспалительным и иммунным ответом, апоптозом клеток трофобласта и снижением инвазии спиральных артерий, а также аномальной экспрессией интегринов и MMP, приводящей к снижению интерстициального ремоделирования [Милованов А.П., 2003; Gilbert J.S. et al., 2007; Khalil R.A. et al., 2002]. Таким образом, на основании литературных данных и собственных исследований на рисунке 8 представлены основные этапы возможного патогенеза развития ПЭ.



Рисунок 8 - Основные этапы патогенеза преэклампсии по данным литературы и собственных исследований

Наше исследование также показало важную роль инфекционных акушерских осложнений в структуре МС. Наибольшее значение в данной группе заболеваний сыграла внутриутробная гибель плода с последующим восходящим механизмом инфицирования. В двух случаях данная патология была ассоциирована с проведением операции кесарева сечения и наличием эндомиометрита. Все случаи сопровождались генерализацией инфекции с формированием развернутой картины сепсиса и в двух случаях-с развитием инфекционно-токсического шока.

На третьем месте оказалась группа заболеваний, в которых объединены различные виды акушерских кровотечений, таких как длительное или массивное кровотечение, вызванное абортом, внематочной и молярной беременностью и другие кровотечения в раннем послеродовом периоде. Все наблюдения усугубились развитием ДВС-синдрома и гипокоагуляцией. В

половине случаев причиной развития массивного кровотечения с вытекающим летальным исходом явились гипотонические кровотечения. Сложность учета случаев инфекционных осложнений акушерских причин и кровотечений в том, что данные патологические состояния могут быть отнесены к различным шифрам в МКБ 10.

Значимой проблемой в акушерской практике остаются шоковые состояния, развивающиеся зачастую непосредственно перед родами, во время или в ближайшем послеродовом периоде. Дифференциальная диагностика таких состояний чрезвычайно трудна, а тяжесть состояния и быстрое нарастание отрицательной динамики требуют незамедлительных лечебных мероприятий. В нашей работе в 12-ти случаях наблюдалась схожая картина: в 4 случаях была диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, по два случая пришлось на эмболию околоплодными водами и перипартальную кардиомиопатию. Диагностическую пользу в таких случаях приобретает информация об ассоциации манифестации сердечно-сосудистого коллапса с введением лекарственных препаратов, эпизодом излития околоплодных вод. Посмертная дифференциальная диагностика шоковых состояний также представляет собой многоэтапный процесс и требует наличия хорошо оснащенной лаборатории и применения современных методик. Достоверная верификация диагноза ЭОВ основана на качественном определении фрагментов амниотической жидкости в просвете легочной артерии и ее терминальных ветвей. Используемая для этого методика, основанная на выявлении слизи при помощи окраски альциановым синим, а также проведении ИГХ реакции с определением различных видов цитокератинов эпидермальных тканей плода во многом схожа с диагностическими критериями японских коллег, однако в нашем исследовании дополнительно применялось центрифугирование крови из просвета легочной артерии для отделения околоплодных вод от других фракций крови. Данный способ позволяет высказать предположение о наличии ЭОВ уже на этапе проведения вскрытия что является неоспоримым плюсом. Также, выделенная центрифугированием фракция околоплодных вод в высокой концентрации содержит элементы амниотической жидкости, в том числе чешуйки эпидермиса, что позволяет сделать мазок отпечаток и в краткий срок идентифицировать последние.

За период семилетнего анализа МС в стационарах города Москвы доля экстрагенитальной патологии колебалась из года в год. Общемировая статистика демонстрирует что значимый перевес в сторону прямых акушерских причин смерти, обусловлен значительным количеством таких смертей в развивающихся странах с низким социально-экономическим уровнем развития и ограниченным доступом к медицинскому обеспечению. В тоже время в развитых странах, преимущественно западной Европы, процентное соотношение основных групп причин МС динамически меняется, сохраняя тенденцию к неуклонному росту доли экстрагенитальной патологии,

причем именно за счет неинфекционных заболеваний [Милованов А.П. и соавт., 2018; Say L. et al., 2014]. Так, в Англии с 2012 по 2017 год на не прямые причины МС пришлось 65,5% всех летальных исходов, что является одним из самых высоких показателей в мире [Knight M., et al., 2019]. Структура МС в России за 2017-2019гг показывает превалирование акушерской патологии, в то время как доля летальных исходов от не прямых причин составляет 38,8% [Филиппов О.С. и соавт., 2020], тогда как по нашим данным за тот же период экстрагенитальная патология была зарегистрирована в 47,5% случаев.

В структуре не прямых причин МС со значительным перевесом лидируют болезни ССС, среди которых наиболее часто встречалась патология церебральных сосудов. В других развитых странах сердечно-сосудистая патология аналогично составляет наиболее значимый процент летальных исходов, однако спектр конкретных заболеваний отличается с тенденцией к преобладанию кардиомиопатии, внезапной сердечной смерти, ИБС и расслоению аорты [Lameijer H. et al., 2020]. Однако наше исследование продемонстрировало значительное количество летальных исходов (n=10), связанных с патологией церебральных артерий, осложнившихся САК и/или внутримозговой гематомой. Трудно диагностируемые при жизни аневризмы церебральных артерий и АВ мальформации зачастую протекают бессимптомно, а изменение гемодинамических показателей во время беременности могут повышать вероятность разрыва таких пороочно развитых сосудов.

Как продемонстрировало наше исследование, социально значимые инфекционные заболевания у беременных, рожениц и родильниц имеют немаловажное значение в структуре МС г. Москвы. Из проанализированных случаев в 80% был выставлен диагноз ВИЧ-инфекция, на фоне употребления внутривенных наркотиков и гепатита «С», по одному летальному случаю пришлось на туберкулез и генерализованную вирусную инфекцию. Такое распределение полностью согласуется с данными наших предыдущих работ [Михалева Л.М. и соавт., 2020]. Отличительной особенностью всех наблюдений с подтвержденным диагнозом ВИЧ является то, что все женщины не стояли на учете в женской консультации, имея низкий социальный статус, так же отказывались принимать АРВТ. На фоне отсутствия лечения тяжело текущего основного заболевания в терминальной стадии, в 44% наблюдений развились вторичные заболевания, осложнившие течение заболевания.

Крайне важной остается проблема сочетания онкологических заболеваний и беременности. Заболеваемость раком во время беременности оценивается как 1:1000 беременностей, но из-за увеличения возраста матери и увеличения числа факторов риска этот показатель растет [Lee Y. et al., 2012; Parazzini F. et al., 2017]. В нашем исследовании пять летальных исходов было связано с распространенным опухолевым процессом. Все наблюдения отличались терминальной стадией процесса и только в одном случае была назначена этиотропная полихимиотерапия. В большинстве случаев (n=4, 80%)

гистогенез опухоли был установлен посмертно, причем в трех исследованиях возникла необходимость прибегнуть к ИГХ методу диагностики.

Заключение

Проблема материнской смертности является общемировым бременем, а снижение данного показателя признано ВОЗ приоритетной задачей. Крайняя неоднородность показателей МС в различных регионах мира связана с доступностью и уровнем развития медицинской помощи беременным. Исследование и сопоставление причин МС представляет собой сложную и трудоемкую задачу, поскольку в большинстве случаев окончательная причина смерти выставляется лечащим врачом без последующего независимого аудита. Наибольшую информационную ценность при решении данного вопроса представляет собой методика клинико-морфологического анализа летального исхода, основанная на сопоставлении всей имеющейся клинической информации и данных патологоанатомического вскрытия с последующим микроскопическим исследованием тканевых образцов. Ретроспективный анализ основных причин МС позволит скорректировать основные стратегии лечебной тактики для обеспечения наибольшей безопасности здоровья беременных рожениц и родильниц.

Незначительное превалирование акушерской патологии в структуре МС свидетельствует о возможном потенциале снижения количества летальных исходов, в первую очередь от ПЭиЭ.

Относительно высокий удельный вес экстрагенитальной патологии в структуре МС говорит о том, что ведение беременности на современном этапе требует привлечение мультидисциплинарной команды врачей, которые всесторонне смогут оценить риски и скорректировать тактику лечения.

Наше исследование продемонстрировало всю трудность как прижизненной, так и посмертной диагностики широкого спектра патологических состояний, которые могут развиваться на всех этапах беременности, а также в родах и послеродовом периоде. Достоверная, а главная стандартизированная и репрезентативная информация, получаемая после клинико-морфологического исследования максимально возможного количества летальных исходов беременных рожениц и родильниц, позволяет раскрыть истинную структуру причин МС, рационально и эффективно распределять ресурсы для снижения данного показателя.

Выводы

1. Абсолютный показатель материнской смертности в Москве в период 2013-2019гг. был максимальным в 2016г. и минимальным в 2019г. В структуре материнской смертности незначительно доминировали прямые акушерские причины смерти (52,5%) над косвенными (47,5%). Доля

акушерских причин смерти была минимальной в 2015г. (38,5%) и максимальной в 2016г (65,0%).

2. Ведущей акушерской причиной смерти являлись преэклампсия и эклампсия - 28,6% прямых причин смерти, на втором месте группа акушерской инфекции - 16,7%, третье место разделяют акушерские кровотечения и эмболия сгустками крови - по 9,6%.

3. Преэклампсия и эклампсия были диагностированы у беременных в возрасте $29,6 \pm 5,9$ лет, 83,3% из них регулярно наблюдались в женских консультациях. У 41,7% обследованных клиническая картина развилась в третьем триместре, больше половины летальных исходов были условно предотвратимы. Классическое течение преэклампсии было диагностировано в половине всех наблюдений, в 58,3% случаев диагноз был выставлен на основании артериальной гипертензии и протеинурии.

4. HELLP-синдром был диагностирован у 33,3% беременных с преэклампсией тяжелой степени и эклампсией, в половине случаев - у первородящих, с характерными лабораторными показателями во всех наблюдениях: повышением общего билирубина, АСТ, АЛТ, анемией, тромбоцитопенией, гипопроотеинемией. При морфологическом исследовании он характеризовался субкапсулярными кровоизлияниями в печени (100%) и некробиотическими изменениями гепатоцитов (75%).

5. Установлено снижение экспрессии MMP2 и MMP9 в клетках инвазивного трофобласта маточно-плацентарного ложа при преэклампсии и эклампсии на 53,9% и 46,4%, а в случае HELLP-синдрома - на 76,9% и 62,5% соответственно (в сравнении с контролем), что является одним из диагностических морфологических маркеров недостаточности инвазии клеток трофобласта во внутрисосудистое пространство при данной патологии.

6. Доля экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в Москве за период 2013-2019гг составила 47,5% с максимальным показателем 61,5% в 2015 году и минимальным 35,0% - в 2016 году. Первое место занимали болезни сердечно-сосудистой системы (36,8%), второе - инфекционные заболевания (26,3%), третье - злокачественные новообразования (15,8%).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук

1. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., **Кудрявцева Я.Ю.**, Пархоменко Ю.Г., Оленев А.С., Тишкевич О.А., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Сонголова Е.Н. Роль экстрагенитальной инфекционной патологии в структуре материнской смертности г. Москвы // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2020. – Т.9, № 3. - С. 34–42.

2. Коноплянников А.Г., Михалева Л.М., Оленев А.С., **Кудрявцева Я.Ю.**, Сонголова Е.Н., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Крючкова Д.И. Анализ структуры материнской смертности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2020. – Т.19, №3. – С.133–138.

3. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., **Кудрявцева Я.Ю.**, Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Сонголова Е.Н., Крючкова Д.И. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т.19, №4. – С.99–109.

4. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., **Кудрявцева Я.Ю.**, Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Сонголова Е.Н. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2021. – Т.10, №2. – С.21-31.

Другие публикации

1. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., **Кудрявцева Я.Ю.**, Михалев С.А. Показатели материнской смертности по данным ГБУЗ «ГКБ№31 ДЗМ» за период 2013-2018г.г. // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «Традиции и новейшие технологии в многопрофильной клинике». Москва. – 2020. – С.123.

2. **Кудрявцева Я.Ю.** Актуальность проблемы материнской смертности // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». Москва. – 2020. – С.81-82.