

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт морфологии человека  
имени академика А.П. Авцына»

*На правах рукописи*

**КУДРЯВЦЕВА**

**Янина Юрьевна**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
АКУШЕРСКИХ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫХ ПРИЧИН МАТЕРИНСКОЙ  
СМЕРТНОСТИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

3.3.2. - Патологическая анатомия

3.1.4. - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,  
профессор **Михалева Людмила  
Михайловна**

доктор медицинских наук,  
профессор **Коноплянников  
Александр Георгиевич**

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. Общая характеристика проблемы материнской смертности.....	12
1.2. Показатели материнской смертности в мире .....	13
1.3. Показатели материнской смертности в России.....	15
1.4. Причины материнской смертности .....	16
1.4.1. Акушерская патология.....	16
1.4.2. Экстрагенитальная патология .....	32
Глава 2. Материалы и методы.....	52
2.1. Общая характеристика материала .....	52
2.2. Основные этапы проведения патологоанатомического исследования и обработки аутопсийного материала.....	53
2.3. Дополнительные (гистохимические) методы окраски. ....	55
2.4. Иммуногистохимический метод.....	56
2.5. Обработка медицинской документации.....	58
2.6. Статистический анализ .....	58
Глава 3. Результаты собственных исследований .....	60
3.1. Анализ акушерских причин материнской смертности.....	65
3.1.1. Преэклампсия и эклампсия .....	68
3.1.2. Акушерская инфекция .....	87
3.1.3. Акушерские кровотечения .....	102
3.1.4. Акушерская эмболия сгустками крови .....	110
3.1.5. Другие осложнения спинномозговой и эпидуральной анестезии во время родов и родоразрешения.....	113
3.1.6. Шок матери во время или после родов и родоразрешения.....	116
3.1.7. Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде .....	120
3.1.8. Эмболия амниотической жидкостью .....	124

3.1.9. Кардиомиопатия в послеродовом периоде .....	129
3.1.10. Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ .....	132
3.1.11. Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде .....	133
3.1.12. Другая преждевременная отслойка плаценты .....	135
3.1.13. Другие осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством и другими процедурами .....	137
3.1.14. Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде .....	139
3.2 Анализ экстрагенитальных причин материнской смертности .....	142
3.2.1. Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период .....	145
3.2.2. Инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период .....	156
3.2.3. Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период .....	165
3.2.4. Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период .....	174
3.2.5. Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период .....	180
3.2.6. Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период ..	183
Глава 4. Обсуждение полученных результатов .....	188
ВЫВОДЫ .....	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	208
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	213

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 провозглащенных Организацией Объединенных Наций [36, 255]. 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 [14, 82]. 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.) [35,38]. 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 гипертензией — 9% [37].

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%) [37].

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 [1,39]. 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 [35]. 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 [6,30]. 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, а также уточнить особенности 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**

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. Работа выполнялась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. ак. А.П. Авцына». 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 на базе ГБУЗ «ГКБ№31» Департамента здравоохранения города Москвы. В 20 клинических наблюдениях проводилось прижизненное исследование операционного материала (матка, маточные трубы, аспират из полости матки). 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).

### **Методы исследования**

В работе были применены следующие методы исследования:

1. Анализ клинических данных (анамнез жизни и заболевания, жалобы, лабораторные и дополнительные методы исследования).
2. Патоморфологическое исследование операционного и аутопсийного материала беременных, рожениц, родильниц.
3. Использование дополнительных гистохимических окрасок (по Маллори, ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим, комбинированная окраска по ван Гизону, судан III, орсеин).
4. Иммуногистохимическое исследование операционного и аутопсийного материала беременных, рожениц, родильниц с помощью антител к PLAP, NSE, MUC1, MMP2, MMP9, panCk, Ck7, Ck8/18, Ck10, CD3, CD5, CD34, CD45.
5. Клинико-морфологический анализ полученных данных.
6. Статистическая обработка данных с применением параметрических и непараметрических методов и определением уровня достоверности разности сравниваемых выборок. 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 четырёхпольные таблицы с

вычислением критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Автор диссертационного исследования не принимала непосредственного участия в работе с пациентами; имеющиеся данные деперсонализированы и являются архивными.

### **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 атипическую 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, предсуществовавшие 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 результатов**

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 ГKB №31 ДЗМ «Традиции и новейшие технологии в многопрофильной клинике» (Москва, 6 ноября 2020г.).

### **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. Принимала участие в разработке научных положений, выводов, подготовке статей по результатам исследования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Публикации по теме работы**

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах (Scopus), входящих в Перечень ВАК РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и ученой степени доктора наук.

### **Внедрение результатов работы в практику**

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

### **Структура и объём 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.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Общая характеристика проблемы материнской смертности

Материнская смертность (МС) - один из важнейших статистических показателей, характеризующий частоту случаев смерти женщин, наступившей в период беременности или в течение 42 дней после ее окончания от любого патологического состояния, связанного с беременностью (не учитываются несчастные случаи или случайные причины) [28]. Показатели МС характеризуют не только качество оказания акушерско-гинекологической помощи в период беременности, процессе родов, послеродовом периоде, и правильность оказания медицинской помощи при неблагоприятных ситуациях у данной категории женщин, но и являются единицей оценки эффективности работы системы здравоохранения во всемирном масштабе [32]. Коэффициент материнской смертности (КМС) - соотношение числа случаев материнских смертей от различных патологических состояний к числу живорожденных на 100 000 населения [33].

С 2012 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) также рекомендует рассматривать позднюю материнскую смертность и определяет ее как смерть женщины от любого заболевания, наступившая в период после 42 дня после родов и ограниченный одним годом [34]. Тот факт, что случаи материнской смертности могут иметь место и после 42 дней от момента родоразрешения, подтверждается данными исследований, проведенных за рубежом. При значительном количестве исследований, посвященных проблеме материнской смертности в Российской Федерации, отсутствуют работы по изучению поздней материнской смертности. Зарубежные авторы акцентируют особое внимание на проблеме суицидов и послеродовой депрессии [167]. Показатели самоубийств среди женщин во время беременности и женщин, родивших в течение последних 12 месяцев, ниже, чем среди женщин и матерей в общей популяции [259]. Тем не менее, самоубийство было определено как одна из немаловажных причин смерти среди женщин в



течение 1 года после окончания беременности в нескольких странах с высоким уровнем дохода [166]. Появляется все больше свидетельств того, что мысли о самоубийстве распространены и у беременных женщин [276]. Ряд опросов показал, что распространенность суицидальных идей во время беременности варьировалась от 3% до 33%, и, что перинатальный период является ключевым для снижения и предотвращения риска самоубийства, поскольку предродовое суицидальное мышление является предиктором послеродового самоубийства [187]. При этом следует отметить разногласия между различными странами по вопросам регистрации таких случаев в структуре МС. В РФ отсутствует законодательная и методологическая база для выявления подобных случаев, что также затрудняет учет и контроль.

## **1.2. Показатели материнской смертности в мире**

В мире ежегодно у 200 млн. женщин наступает беременность, которая заканчивается родами у 137,6 млн. Около 99% всех случаев материнской смерти приходит на развивающиеся страны [272]. Несмотря на улучшения, достигнутые в XX веке, материнская смертность продолжает преследовать большую часть мира, непропорционально затрагивая развивающиеся страны. На Саммите Тысячелетия ООН в 2000 году была создана Межведомственная группа по оценке материнской смертности, а также сформирована международная инициатива, получившая название «Цели развития тысячелетия», которая определила основные тренды социально-экономического и медицинского развития. В группу входят Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Детский фонд Организации Объединенных Наций, Фонд Организации Объединенных Наций в области народонаселения, Всемирный Банк и Отдел народонаселения Организации Объединенных Наций [32].

Глобальная МС в целом снижалась на 1,5% в год с 1990г. по 2015г. Снижение показателей ускорилось после принятия проекта «Цели развития тысячелетия», одно из направлений деятельности которого было снижение к 2015г. КМС как минимум на 75% во всем мире. Несмотря на то, что в мировом масштабе целевой

уровень снижения МС не был достигнут, отмечается положительная динамика: за 25 лет зарегистрировано снижение на 43,0% (с 532 тыс. в 1990 г. до 303 тыс. в 2015 г.) числа умерших. Общемировой коэффициент материнской смертности за тот же период сократился примерно на 43,9% (с 385 до 216 случаев на 100 000 родившихся живыми) [202].

В Европе этот показатель к 1990 г. составлял 31 на 100 000 родившихся живыми, а в 2015г. достиг значения 13 на 100 000. Наименьший показатель КМС - 3 на 100 000 родившихся живыми - в Греции, Финляндии, Исландии и Польше. Наиболее высокий коэффициент материнской смертности (1360 на 100тыс. живорожденных) зарегистрирован в Сьерра-Леоне [255].

В 2015г. Всемирная Организация Здравоохранения представила новые Цели в области устойчивого развития. Одной из ключевых задач является снижение глобального КМС до показателя менее чем 70 смертей на 100 000 живорождений с 2015 по 2030 год [140]. Для достижения этой цели странам необходимо уменьшить КМС, сокращая этот показатель по крайней мере на 7,5% в год. В ноябре 2016г. был завершен I этап комплексной системы мониторинга для отслеживания прогресса, направленного на достижение консенсуса по ряду показателей, которые собирают информацию о социальных, политических и экономических детерминантах материнского здоровья и смертности. Из изученных данных 171 страны в рамках Оценки материнской смертности, представленных Межведомственной группой ООН выяснилось, что 158 продемонстрировали снижение материнской смертности по сравнению с данными за период с 1990-2015г. К сожалению, в 13 странах темпы роста материнской смертности растут. Эти страны включают Багамские острова, Грузию, Гайану, Ямайку, Северную Корею, Сент-Люсию, Сербию, Южную Африку, Суринам, Тонга, Соединенные Штаты Америки (США), Венесуэлу и Зимбабве [185].

США являются единственной развитой страной с увеличением уровня материнской смертности, и, фактически, текущий показатель в Соединенных

Штатах почти в 2 раза больше, чем в Соединенном Королевстве и более чем в 2 раза больше в Канаде [168]. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) сообщает, что в 2014г. в Соединенных Штатах было зарегистрировано 17,3 случаев смерти на 100 000 живорождений [169]. Основными причинами материнской смертности в США исторически были кровотечения, гипертоническая болезнь и тромбоз [95].

### **1.3. Показатели материнской смертности в России**

При анализе динамики МС в Российской Федерации за период 2001—2019 гг. отмечена тенденция к ее снижению почти в 4 раза. Так, в 2001 г., по данным Минздравсоцразвития, показатель коэффициента материнской смертности составлял 36,5 на 100 тысяч живорожденных, а в 2019 г. этот показатель снизился до 9,8 случаев на 100 тыс. Наибольшие показатели МС зарегистрированы в Северо-Западном округе (14,2-15,1 на 100 000 живорожденных), что почти в 1,5 раза превышает средний показатель по России [38]. Неоднородна и структура основных причин материнской смертности: наиболее позитивные тенденции отмечены в снижении количества летальных исходов от осложнений анестезии и криминального аборта. Это во многом обусловлено строительством оснащенных современным оборудованием перинатальных центров и роддомов, позволяющих решать задачи сохранения жизни и здоровья беременных, в том числе из группы высокого риска. Снижению этого показателя так же способствуют современные медицинские стандарты лечения и усовершенствование тактики ведения тяжелых пациенток [15].

Изменения показателей МС в Москве за аналогичный период сопоставимы с общероссийскими цифрами. Если в 2001 г. данный показатель составлял 43,7 на 100 000 живорожденных, то в 2019 г. он снизился в 3,4 раза и составил 12,75 на 100 000 живорожденных [22, 37].

## 1.4. Причины материнской смертности

На основании общего определения МС выделены две основные группы причин, ведущие к летальному исходу: акушерская (прямая причина смерти) и экстрагенитальная (косвенная) патология. В первую группу отнесены случаи смерти в результате акушерских осложнений в период беременности, родах и послеродовом периоде, от вмешательств, упущений, неправильного лечения и от цепи событий, последовавших как результат любого из вышеупомянутых. Экстрагенитальная патология, приводит к смерти в результате болезни, существовавшей ранее или развившейся в период беременности, не связанной с акушерской патологией, но отягощенной физиологическим влиянием беременности [65].

### 1.4.1. Акушерская патология

На долю акушерской патологии приходится почти три четверти всех материнских смертей в мире [225]. Основными прямыми причинами материнской смертности по данным ВОЗ во всем мире являются послеродовое кровотечение, гипертонические расстройства, затрудненные роды, аборт и акушерский сепсис. Следует понимать, что более 99% из всех случаев МС в 2015 году произошли в менее развитых странах, а более 35% только в трех странах: Индии, Пакистане и Нигерии [144]. В связи с этим в зависимости от региона основные причины МС могут сильно различаться.

**Преэклампсия и эклампсия.** Одно из самых ранних описаний преэклампсии было опубликовано в 1637 г. Франсуа Морисо, пионером в области акушерства. Он впервые отметил высокий риск судорог у беременных, в особенности у первородящих. Морисо объяснял развитие судорожных припадков либо аномальным локальным кровотоком, либо внутриутробной смертью плода. В 1700-х годах Буасье де Соваж предположил, что судорожные припадки были попыткой природы избавиться от «болезненного элемента». Он сделал важное различие

между эпилепсией и эклампсией, основываясь на отсутствии судорог после родоразрешения в последнем случае. В 1843 году Джон Левер обнаружил, что моча женщин с ПЭ содержала альбумин, и Роберт Джонс отметил такие характерные симптомы у пациенток как головная боль, изменения зрения и отеки. В 1960-х годах исследователи обнаружили причастность нарушенной имплантации плаценты при ПЭ, а в 1989 году Робертс и другие предположили, что нарушение перфузии плаценты, наблюдаемое при ПЭ, приводило к широко распространенной эндотелиальной дисфункции у матери [212].

В результате множества исследований, в настоящее время достаточно подробно изучен патогенез преэклампсии и имеет более 100 теорий. Большое значение придается сочетанию торможения инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, эндотелиальной дисфункции, оксидантному стрессу, гиперкоагуляции, нарушению микроциркуляции. Пусковой механизм этих процессов до конца не исследован. Известно, что изменения в формирующейся плаценте могут приводить к гипоксии и способствовать развитию плацентарной недостаточности, а при распространении на жизненно важные органы беременной формируют специфические клинические проявления преэклампсии [65].

На данный момент считается, что ПЭ - комплексная дисфункция эндотелия, при которой происходит нарушение роста, дифференцировки и функционирования сосудов плаценты, связанное с неадекватной продукцией сосудисто-эндотелиального фактора роста, а также дисбаланса свертывающего потенциала крови с развитием ДВС-синдрома [39]. Одной из главных причин развития ПЭиЭ является нарушение процессов клеточной регуляции, связанное с изменением продукции факторов роста, которые обеспечивают развитие плаценты и формирование ее сосудистых систем [1, 23]. При заболеваниях почек в сочетании с АГ наблюдается патология сосудов децидуальной ткани, как и при ПЭ, но выраженная в меньшей степени [3].

Единой классификации степени тяжести преэклампсии не существует, однако большинство действующих европейских и американских критериев диагностики основано на показателях артериального давления и степени выраженности протеинурии.

Особый вариант тяжелого течения ПЭ - HELLP-синдром - характеризуется наличием гемолиза эритроцитов, повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией. Данный синдром возникает у 4-12% женщин с тяжелой преэклампсией и является потенциально смертельным ее осложнением зачастую в виде тяжелой коагулопатии, некроза и разрыва капсулы печени, внутримозговой гематомы [42]. Диагноз HELLP-синдрома выставляется на основании следующих признаков: Hemolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче; Elevated Liverenzymes-повышение уровня АСТ АЛТ; Low Platelets-тромбоцитопения.

В зависимости от набора признаков выделяют полный HELLP-синдром и парциальные его формы: при отсутствии гемолитической анемии, развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром. Тромбоцитопения - обязательное условие для диагноза HELLP-синдром.

**Акушерская эмболия сгустками крови (O88.2).** Вплоть до 1956 года проходило много споров о возможности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и методах ее дифференцировки от эмболии околоплодными водами. В 1956г американский ученый Олсон Ес на основании аутопсийных данных заявил о наличии фибрина в легочной артерии без присутствия амниотического эпителия, что говорило об образовании и переносе с током крови тромбов из бассейна нижней полой вены. В 1993г. немецкие ученые предположили, что ПЭ связана с тромбоэмболией легочной артерии, и привели свои выводы: дефицит антитромбина III при преэклампсии может быть связан с коагулопатией потребления, а из-за критического снижения антитромбина в анализах крови появляются признаки ДВС-синдрома [29].

ТЭЛА при беременности традиционно рассматривается в совокупности с тромбозом глубоких вен нижних конечностей — эти два заболевания являются проявлением единого патологического процесса (синдром венозной тромбоэмболии). Это связано с тем, что в 70–90 % случаев источником ТЭЛА является тромбоз глубоких вен, и наоборот, у половины больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей имеются тромбоэмболические поражения легочных сосудов. Значительно реже источником тромбов для малого круга кровообращения становится верхняя полая вена, а также полости правых отделов сердца; такие тромбоэмболии чаще носят ятрогенный характер и обычно обусловлены тромбозом вен после инвазивных процедур, в частности установка подключичного катетера [8].

Физиологически функционирующий гемостаз зависит от сбалансированного взаимодействия многих прокоагуляционных и ингибирующих факторов коагуляции и фибринолитической системы. Во время нормальной беременности этот баланс смещается в сторону состояния гиперкоагуляции, которое более выражено в ближайшем послеродовом периоде. Возврат к физиологическому состоянию женского организма после беременности занимает примерно четыре недели [71]. Во время беременности обнаруживается прогрессивное увеличение уровней фактора IX, X и XII, а также уровней фактора фон Виллебранда и фактора VIII [103]. Фактор V увеличивается на ранних сроках беременности, тогда как фактор XI уменьшается на протяжении всей беременности. Уровни активности антитромбина и протеина С остаются постоянными во время беременности [150], в то время как наблюдается постепенное снижение свободного и общего белка S. Кроме того, наблюдается постепенное снижение активности активатора тканевого плазминогена, сопровождаемое повышением уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и полученного из плаценты ингибитора активатора плазминогена-2 (РАI-2) [89].

Таким образом, повышенный риск ТЭЛА приходится именно на ближайший послеродовой период, это объясняется тем, что наступает момент резкой

перестройки системы свертывания крови матери после рождения плаценты, когда ранее сбалансированный гемостаз лишается мощного противосвертывающего компонента.

**Шок матери во время родов и родоразрешения (O75.1).** Акушерский шок характеризуется острой системной гипоперфузией тканей с развитием полиорганной недостаточности вследствие гемодинамического коллапса, наиболее часто обусловленного снижением объема циркулирующей крови, снижением сердечного выброса и вазодилатацией [41, 78].

На клеточном уровне шок возникает, когда доставка кислорода не соответствует потребности клеток для осуществления аэробного метаболизма [56]. В таких условиях клетки переходят в анаэробный путь гликолиза, в результате чего, молочная кислота, неорганические фосфаты и кислородные радикалы начинают накапливаться в цитоплазме [85].

Другие последствия шока на тканевом уровне включают изменение мембранных потенциалов вследствие дисрегуляции работы ионных каналов, а также внутриклеточный отек. Ингибируется продукция АТФ, что приводит к дисфункции и повреждению митохондрий и, в итоге, к апоптозу и высвобождению внутриклеточного содержимого во внеклеточное пространство. Выделение ионов водорода и лактата приводит к лактоацидозу. Дисфункция на клеточном уровне является результатом дисфункции на уровне кровообращения, которая проявляется в неадекватном или измененном региональном распределении кровотока как между, так и внутри органов, что приводит к разнице в повреждениях либо по степени тяжести, либо по количеству задействованных систем. Прогрессирование шока может приводить к полиорганной недостаточности [51, 208].

Одной из наиболее частых разновидностей акушерского шока является гиповолемический и, в частности, геморрагический шок. В 2015 году во всем мире было зарегистрировано более 80 000 случаев смерти матерей от акушерских кровотечений. Хотя за последние 25 лет абсолютное число случаев смерти,



вызванных акушерским кровотечением, сократилось, эта проблема остается основной прямой акушерской причиной МС [144]. Недавние оценки показывают, что 29,3% материнских смертей и 26,7% серьезных неблагоприятных материнских исходов во всем мире связаны с массивным кровотечением [238].

Кровотечение может возникнуть как во время родов, так и в ближайшие часы после родоразрешения. Осложнения варьируются от наименее тяжелых, таких как усталость, подавленное настроение и нарушение лактации в послеродовом периоде вплоть до жизнеугрожающего сердечно-сосудистого коллапса [90, 106].

Многообразие причин кровотечений в акушерской практике можно свести к четырем основополагающим [188]:

- Атония матки (80%) – массивное кровотечение возникает в области плацентарного ложа, когда тонус матки недостаточен для вазоконстрикции и снижения кровопотери;
  - Остаточные элементы плаценты (5%) – оставшиеся после отделения элементы плацентарной ткани способствуют длительному кровотечению;
  - Механическое повреждение матки и родовых путей в ходе родоразрешения (13%);
  - Нарушения коагуляции (2%) – врожденный или приобретенный дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем может способствовать послеродовому кровотечению отдельно или в сочетании с другими факторами.

При геморрагическом шоке резкое уменьшение объема циркулирующей крови приводит к симпатической компенсации за счет периферической вазоконстрикции, тахикардии и повышенной сократимости миокарда, что, в свою очередь, увеличивает потребность миокарда в кислороде до уровня, который невозможно поддерживать. Одновременно гипоперфузия тканей от прекапиллярной вазоконстрикции приводит к анаэробному метаболизму и ацидозу тканей. Гипоксия тканей, ацидоз и высвобождение клеточных биологически активных веществ способствуют системному воспалительному ответу [173].

**Другие инфекции во время родов (O75.3).** По данным ВОЗ материнский сепсис представляет собой опасное для жизни состояние, определяемое как дисфункция органов, возникающая в результате инфекции во время беременности, родов, после аборта или послеродового периода [195, 241].

Во всем мире сепсис является непосредственной причиной более чем 260000 случаев материнских смертей в год; в развитых странах около 5% смертей связаны с сепсисом, в то время как в развивающихся регионах этот показатель доходит до 11% [225]. Примерно у 1 из 1000 женщин при родах развивается тяжелая инфекция с системной воспалительной реакцией; половина из них прогрессирует до сепсиса с органной дисфункцией и 3-4% - до септического шока [76, 186].

В Соединенных Штатах сепсис является четвертой по значимости причиной материнской смерти. Смертность среди беременных пациенток постоянно увеличивалась в среднем на 9% в год с 2001 по 2010 год [45].

На территории РФ в 2016г. септические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде составляли 3,6% и заняли пятое место в структуре причин материнской смертности [2, 9].

Материнские инфекции часто возникают из-за физиологических изменений беременности [68]. Неспособность распознать сепсис и назначить своевременное лечение лежит в основе большинства случаев материнского сепсиса с летальными исходами. Физиологическая адаптация во время беременности в сочетании с высокой частотой травм и хирургических вмешательств, которые происходят в послеродовой период, подвергают беременных женщин риску развития инфекций, которые могут остаться незамеченными до тех пор, пока не наступит значительное клиническое ухудшение [61, 80, 213].

Каскад физиологических событий, связанных с аномальным иммунным ответом, вызванным сепсисом, до конца не изучен [193]. У беременных сепсис протекает с рядом особенностей, такими как полимикробная инфекция, быстрое

эндогенное распространение микроорганизмов и токсинов, частым развитием инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности [40].

Вазодилатация позволяет иммунным клеткам собирать и бороться с болезнетворными агентами. Система комплемента активируется, производя белки, которые окружают чужеродный патоген. Фибриновые сгустки развиваются локально с активацией системы свертывания крови и накапливаются в пораженном участке, препятствуя дальнейшему распространению токсина в организме. Наряду с интактной системой противовоспалительного ответа, дезактиваторы предотвращают системный иммунный ответ. Патогенез полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом, начинается с нарушения нормального воспалительного процесса, что позволяет избыточным медиаторам воспаления, таким как цитокины, простагландины, лейкотриены и комплемент, проникать в кровеносную систему организма. Этот процесс повреждает эндотелий сосудистой стенки, серьезно нарушая обмен кислорода и углекислого газа на капиллярном уровне. Кроме того, возникают вазодилатация, гипотензия и повышенная проницаемость капилляров [126, 215].

Тяжелый сепсис сопровождается органной дисфункцией, нарушением тканевой перфузии, олигоурией, энцефалопатией, увеличением концентрации молочной кислоты (лактата) в крови [52]. Экспрессия тканевого фактора в моноцитах, нейтрофилах и клетках эндотелия активирует каскад свертывания крови по внешнему пути. Развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), приводящее к окклюзии капиллярной системы, гипоперфузии и, в итоге, к полиорганной недостаточности. Белок С играет важную роль в ограничении действия факторов V и VIII, одновременно способствуя деградации сгустка и поддержанию здоровой воспалительной реакции. Цитокиновая активность при сепсисе может привести к снижению продукции белка С, эскалации воспаления и появлению aberrаций в каскаде свертывания крови. Сепсис часто вызывает нарушение функций митохондрий внутри клетки. Это нарушение приводит к дальнейшей клеточной дисфункции или смерти [196].

Септический шок представляет собой тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией и артериальной гипотензией. Характерно снижение систолического АД до 90 мм рт. ст. или более чем на 40 мм рт. ст. от базового, неэффективность адекватной инфузии (20–40 мл/кг) и признаки снижения периферического кровообращения [20].

**Другие осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством и другими процедурами (O75.4).** Наиболее частыми оперативными вмешательствами в акушерской практике являются операции родовспоможения путем кесарева сечения (КС) и хирургическое прерывание беременности. Количество ежегодно выполняемых операций КС с каждым годом неуклонно растет, показания для ее проведения расширяются. Кровотечение является наиболее частым осложнением хирургических вмешательств и после операции кесарева сечения. Нет единого мнения о распространенности данного осложнения во всем мире, однако, по разным оценкам около 75% акушерских кровотечений происходит при кесаревом сечении [100, 110]. Одной из важных предпосылок, значительно повышающей риски кровотечения при КС является физиологическая гиперволемиа в III триместре беременности. Необходимость в удовлетворении возросших метаболических потребностей матки приводит к значительной концентрации крови в гипертрофированной сосудистой сети органа, что повышает риск повреждения сосудов и развития кровотечения при гистеротомии и извлечении плода [108]. Кровопотеря свыше 1000мл при КС принято расценивать как акушерское кровотечение. Такие фоновые заболевания как аномальное прикрепление плаценты, гипертензия, инфекция, гипотонус матки при длительной родовой деятельности способствует большему объему кровопотери. Размер плода так же имеет значение при КС, так как разрез на матке может оказаться меньше необходимого, что приведет к разрыву миометрия по краям разреза и возможному повреждению маточных артерий [54, 154, 227].

К другим осложнениям КС, развивающимся в послеоперационном периоде, относятся отсроченное кровотечение и присоединение послеродовой инфекции.

Кровотечение в послеоперационном периоде происходит в основном из-за гипотонии или атонии матки, реже из-за недостатков хирургической техники при сопоставлении краев операционной раны. Наконец, в редких случаях это может быть связано с задержкой остатков плаценты [53, 261].

Большинство пациенток заражаются собственной микрофлорой, чему способствует продолжительность родов, время разрыва хориоамниотических оболочек, множественные вагинальные осмотры, состояние питания пациентки, недостаточные асептические методы во время операции. Послеродовой эндометрит встречается примерно в 5–20 раз чаще и с большей тяжестью протекает после КС, чем при естественных родах. Основными факторами риска являются ситуации, связанные с манипуляциями на матке, инструментальное загрязнение и швы, которые вызывают ишемию и некроз тканей, что способствует развитию инфекции [277].

Еще одним потенциально смертельным осложнением является тромбоэмболия, которая чаще встречается после КС, чем при влагалищных родах. В послеоперационном периоде этому способствует венозные застои, гиперкоагуляция и эндотелиальное повреждение [220, 265].

По данным ВОЗ, в странах, где женщины имеют доступ к безопасным абортам, вероятность смерти вследствие аборта, выполненного с использованием современных методов, не превышает 1 на 100 000 вмешательств [244].

Осложнения после хирургического аборта увеличиваются по частоте и степени тяжести по мере увеличения срока беременности, при этом самый низкий риск осложнений приходится на период до 8 недель беременности. Около 11 % аборт совершается во 2ом триместре, при этом именно в этот период наблюдаются самые высокие показатели заболеваемости и смертности [59, 141]. Наиболее распространенные непосредственные осложнения хирургического вмешательства при выполнении аборта включают кровоизлияние, перфорацию

стенки матки, разрыв шейки матки. Причины кровоизлияния включают атонию, коагулопатию, патологическую плацентацию [102].

Отдельно стоит сказать про осложнения хирургических вмешательств, выполненных по поводу внематочной беременности. В 95,5% случаев эктопической беременности имплантация происходит в маточной трубе, где плод или эмбрион часто отсутствуют или перестают расти [230, 236]. Разрыв маточной трубы с внутрибрюшным кровотечением является грозным осложнением и впоследствии оказывает значительное влияние на репродуктивную способность женщины [57]. Предпочтительный вид хирургического пособия на современном этапе в случае неосложненной трубной беременности - лапароскопическая сальпинготомия с экстракцией плодных тканей и закрытием дефекта стенки [214]. Другой вид операции, предпочтение которому отдается в случаях с осложненным течением трубной беременности – лапаротомическая сальпингэктомия [226]. Следует отметить, что при выполнении обеих операций сохраняется риск повреждения близлежащих сосудов.

**Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде (O87.3).** Немаловажной проблемой МС являются тромбозы достаточно редких локализаций, например, тромбоз церебральных, печеночных, селезеночных, мезентериальных и яичниковых вен. Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) - редкое цереброваскулярное заболевание, при котором обнаруживается окклюзия одного или нескольких синусов мозговых оболочек, часто в сочетании с тромбозом вен коры головного мозга. ЦВТ приводит к уменьшению оттока крови и спинномозговой жидкости, что примерно у 50% пациентов приводит к развитию венозного инфаркта [94].

Риск возникновения ЦВТ варьируется в зависимости от социально-экономического уровня страны. В развитых странах заболеваемость составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 беременных женщин, в то время как, в развивающихся заболеваемость возрастает до 200-500 случаев на 100 000. Ряд факторов, связанных

с беременностью и послеродовыми изменениями, такие как преэклампсия, эклампсия, эмболия околоплодными водами (ЭОВ), послеродовая церебральная ангиопатия, перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) способствуют венозному тромбозу [109, 260]. Так же способствовать развитию данного заболевания могут системные заболевания соединительной ткани и другие воспалительные состояния (болезнь Бехчета, височный артериит, саркоидоз, системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона), а также инфекционные болезни, такие как: внутричерепной абсцесс, субдуральная эмпиема, менингит, гайморит, гнойный отит [16].

У женщин репродуктивного возраста склонность к тромбофилии может быть связана с врожденными мутациями гена фактора V и гена протромбина. У пациентов с впервые возникшими тромбозами в 20% случаев выявляют вышеупомянутые мутации [240].

В США в 2006-2007 гг. приблизительно 2/3 госпитализаций по поводу инсультов происходили во время родов и в послеродовом периоде. Было зарегистрировано, что в антенатальном периоде ЦВТ наблюдался чаще (30,6%), чем ишемический (21,4%) или геморрагический (15,7%) инфаркты головного мозга. Во время родов венозный тромбоз церебральных вен так же регистрировался чаще других осложнений (43%), второе место занимал геморрагический инфаркт (10,7%) и самым редким типом оказался ишемический (8,1%). В послеродовом периоде частота геморрагического инсульта составила 35,6%, ЦВТ – 24 % и острого ишемического инсульта – 16,5% [17, 63].

Классическая триада факторов риска тромбоэмболий (гиперкоагуляция, венозный стаз и дисфункция эндотелия) была описана еще Р. Вирховым и не потеряла своей актуальности в случае с ЦВТ. Важным звеном патогенеза ЦВТ является распространение тромбоза из синусов в более мелкие сосуды что создает повышенное гидростатическое давление в проксимальных венах и капиллярах и способствует развитию выраженного церебрального отека и ишемии. Отеку

способствуют изменения в стенке сосудов: интима утолщается, появляются умеренная гиперплазия гладкомышечных клеток и фрагментация ретикулярных волокон [13, 219].

**Эмболия амниотической жидкостью (O88.1).** Симптоматика ЭОВ сходна с клинической картиной анафилактического шока, поэтому во многих странах вместо термина ЭОВ используется анафилктоидный синдром беременности [19].

Эмболия околоплодными водами - редкое акушерское заболевание, поражающее женщин во время беременности, родов или послеродового периода. ЭОВ также была описана после травмы, разрыва шейки матки, аборта, амниоцентеза и ручного удаления плаценты [91, 152].

По разным оценкам, смертность, связанная с ЭОВ, составляет от 5 до 15% от всех случаев материнской смертности [92]. Показатели материнской смертности оцениваются на уровне 0,5-1,7 смертей на 100 000 родов в развитых странах и 1,8–5,9 на 100 000 родов в развивающихся странах. По данным американского Центра по контролю и профилактике заболеваний в 2016г., ЭОВ занимала 9-е место в списке ведущих причин смертности во время беременности.

Одни из первых упоминаний о ЭОВ в 1926 году описывают физическую обструкцию материнского легочного кровообращения фетальным материалом, содержащимся в амниотической жидкости [180]. В 1941 году Штайнер и Люшбо добавили более подробное описание клинических проявлений ЭОВ, включая внезапный шок и отек легких во время родов [248]. Несмотря на неполное понимание ЭОВ, исследования за последние 20 лет изменили прежние представления о его причинности и патофизиологии.

Совсем недавно был предложен иммунологический патогенез этого процесса для объяснения несоответствий в обструкции легочного кровотока, и таких клинических проявлений, как коагулопатия и неврологические симптомы. Современные этиологические гипотезы предполагают аномальную активацию



гуморальных и иммунологических механизмов, а также высвобождение вазоактивных и прокоагулянтных веществ после поступления в материнский кровоток фетальных антигенов и околоплодных вод. Антигены плода и околоплодных вод, вероятно, стимулируют активацию комплемента, что способствует развитию системной воспалительной реакции [216].

Для возникновения эмболии легких околоплодными водами необходимы два патофизиологических условия: первое это превышение амниотического давления над венозным давлением в матке, что возможно при стремительных родах, тазовом предлежании плода, многоводии, крупном плоде, а также при чрезмерной стимуляции сократительной деятельности матки окситоцином или его аналогами; Второе - зияние сосудов тела или шейки матки, которое наблюдается при преждевременной отслойке или предлежании плаценты, при любом оперативном вмешательстве на матке (кесарево сечение, ручное обследование матки, плодоразрушающие операции) [21].

Было отмечено, что прохождение фетального материала в материнское кровообращение происходит регулярно, не причиняя никакого вреда матери или плоду. Возможно, что материнская, генетически опосредованная, гиперчувствительность к фетальным антигенам повышает восприимчивость к ЭОВ [247]. Вклад антигенных детерминант плода в развитие болезни также очевиден; эмболия околоплодными водами чаще встречается у женщин, вынашивающих мужской плод и имеющих резус-иммунизацию, а рецидивы ЭОВ при последующих беременностях зарегистрированы не были [176]. Тяжесть проявления симптомов данного заболевания, вероятно, обусловлена вариациями экспозиции антигенов и индивидуальным ответом [66].

К ранним симптомам ЭОВ относят возбуждение, онемение, ощущение холода, боли в груди, паника, тошнота, рвота [211]. Эти продромальные симптомы обычно приводят к коллапсу в течение 2 часов [231]. Вторая фаза включает

поражение левого желудочка сердца, дисфункцию свертывания, ведущую к ДВС-синдрому, последующий отек легких и реактивную гиповолемию [209].

Следует проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями как ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, септический шок, осложнения, связанные с анестезией, гипогликемия, отслойка плаценты, анафилаксия, эклампсия и разрыв матки. При внезапном и быстром ухудшении сердечно-сосудистой системы матери по неизвестной причине, следует подозревать ЭОВ [153, 278]. Установление диагноза ЭОВ у умерших женщин происходит после аутопсии с определением компонентов амниотической жидкости в легочной системе матери. У женщин, переживших ЭОВ, наличие частичек плода не является надежным диагностическим критерием, поскольку клетки плода могут быть обнаружены у 21–100% беременных без клинических проявлений ЭОВ. Окончательно данный диагноз может быть выставлен только после комплексного обследования.

**Кардиомиопатия в послеродовом периоде (O90.3).** Более 150 лет послеродовая сердечная недостаточность является важной акушерской проблемой. Впервые упомянута Ричи в 1849 году, в дальнейшем описана Вирховым в 1870 году как «идиопатическая дегенерация миокарда» у женщин, умерших в послеродовом периоде [98, 99, 179, 199].

Первая большая серия случаев заболевания была описана в Новом Орлеане в 1937 году, но синдром был плохо изучен вплоть до первых публикаций Рахимтула, Демакиса и др. в 1971 году. Эти авторы опубликовали данные о 27 пациентках, конкретно определив синдром как возникающий в послеродовом периоде, и впервые ввели термин перипартальная кардиомиопатия (ППКМ) [99, 264].

В 1997 году Национальный Институт сердца, легких, крови и управление редких заболеваний определили ППКМ как развитие сердечной недостаточности в последний месяц беременности или в течение 5 месяцев после родов.

Заболеваемость варьируется в зависимости от региона и затрагивает менее 0,1% всех беременностей в мире, но имеет крайне неблагоприятные последствия [139]. Заболеваемость колеблется от 1 на 300 живорождений на Гаити до 1 на 1300–4000 живорождений в Соединенных Штатах [70].

Ряд ранних исследований предоставили данные о том, что вирусный миокардит может быть катализатором развития ППКМ. Эти данные были подтверждены проведением правосторонней биопсии миокарда, при исследовании образцов ткани были обнаружены признаки интерстициального воспаления. Хотя исследования биоптатов с использованием полимеразной цепной реакции у 30% женщин с ППКМ выявили наличие вирусных геномов, этот показатель не отличается от такового у беременных женщин без ППКМ [75].

Одна из наиболее убедительных теорий заключается в том, что ППКМ является генетически предрасположенным заболеванием. Об этом свидетельствуют расовые и географические различия, а также семейный анамнез. В подтверждение этих данных у женщин с ППКМ были выявлены мутации в генах TTNC1 и TTN, кодирующих сердечный тропонин С. Еще одно важное наблюдение Хилфикера-Клейнера и его коллег показало, что у нокаутных мышей, у которых отсутствовал кардиопротекторный ген STAT3, развивалась ППКМ. У этих мышей была повышена выработка фермента катепсин D пептидазы, расщепляющего секретлируемый гормон беременности пролактин. Это ферментативное действие приводит к образованию вазоингибина - пептида, обладающего васкулотоксическими и провоспалительными свойствами [131].

Действие вазоингибина опосредует гиперэкспрессию микро-РНК-146А клетками сердечного эндотелия, которая способствует апоптозу эндотелиальных клеток миокарда [125]. Обнаружено, что вазоингибин повышен у женщин с ППКМ, а волокна миокарда у женщин с перипартальной кардиомиопатией имеет слабую экспрессию STAT3 при повышенных уровнях катепсина D и вазоингибина [132, 184].

В совокупности эти данные указывают на то, что генетические варианты белков сердечной мышцы играют определенную роль в развитии перипартальной кардиомиопатии [197].

#### **1.4.2. Экстрагенитальная патология**

Усилия ВОЗ, направленные на снижение МС, тесно связаны с совершенствованием системы учета данных о летальных исходах и их основных причинах. Так, практически во всех странах мира отмечается переход от преобладания прямых акушерских причин материнской смертности до растущей доли косвенных причин, в первую очередь неинфекционной этиологии. Это феномен получил название «акушерского перехода», и играет важную роль в развитии стратегий, направленных на снижение МС [111, 238].

Учитывая, что страны и регионы мира проходят один и тот же путь к ликвидации МС, было описано пять этапов «акушерского перехода». Следует отметить, что страны осуществляют этот переход с разной скоростью и начали этот процесс в разные исторические периоды времени: большинство развитых стран начали свой переход более столетия назад, в то время как некоторые развивающиеся страны относительно недавно.

На этапе I (КМС > 1000 на 100 000 живорождений) большинство женщин сталкиваются с ситуацией, близкой к естественному анамнезу беременности и родов, причем, для снижения риска МС на уровне населения делается очень мало. Стадия I характеризуется очень высокой МС, высокой рождаемостью и преобладанием прямых причин материнской смертности, а также значительной долей смертей, связанных с инфекционными заболеваниями.

На этапе II (КМС 999–300 на 100 000 живорождений) смертность и рождаемость остаются очень высокими, с такой же картиной причин, что и на этапе I. Однако большая часть женщин начинает обращаться за медицинской помощью в медицинские учреждения. Некоторые страны Африки к югу от Сахары, такие как

Бурунди и Камерун, могут проиллюстрировать этап II. Для стадий I и II критической проблемой является доступ к медицинской помощи. В целом, это страны, в которых отсутствует базовая инфраструктура (например, дороги, транспорт и медицинские учреждения), очень низкий уровень образования (особенно грамотность среди женщин), слабо развита система здравоохранения, острая нехватка квалифицированных специалистов по родам и низкий потенциал для обеспечения жизненно важных спасательных вмешательств. В этом контексте низкое качество медицинской помощи служит сдерживающим фактором для формирования спроса на медицинские услуги.

При акушерском переходе переломный момент наступает на III этапе. На данном этапе смертность все еще высока (КМС 299–50 на 100 000 живорождений), рождаемость варьирует, и прямые причины смертности, по-прежнему, преобладают. Это сложный этап, поскольку доступ к квалифицированной медицинской помощи остается проблемой для большей части населения, но, так как значительная часть беременных женщин начинает посещать медицинские учреждения, качество медицинской помощи становится основным фактором, определяющим эффективность оказания медицинских услуг. В дополнение к первичной профилактике вторичная и третичная профилактика имеют решающее значение для улучшения показателей здоровья матери на этом этапе. Другими словами, качество медицинской помощи, при наличии квалифицированного ведения родов и надлежащего лечения осложнений и инвалидности, имеет важное значение для снижения МС.

На этапе IV (КМС < 50 на 100 000 живорождений) МС является умеренной или низкой, наблюдается низкая рождаемость, и косвенные причины материнской смертности, особенно неинфекционные заболевания, приобретают все большее значение. Для дальнейшего снижения МС решающее значение имеют решение вопросов качества медицинской помощи и устранения задержек в системах здравоохранения. Другим аспектом, возникающим на этом этапе, является

возрастающая роль чрезмерной медикализации как угрозы качеству и улучшению результатов в отношении здоровья.

На стадии V КМС очень низок, коэффициент рождаемости низкий или очень низкий, а неинфекционные заболевания и косвенные акушерские причины являются основными причинами МС. Поскольку в настоящее время это желательный, в значительной степени теоретический этап, уровни МС остаются неопределенными, но могут быть ниже пяти материнских смертей на 100 000 живорождений [239, 254].

**Заболевания системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.4).** Несмотря на определенные различия в профиле МС от косвенных причин между странами с высоким уровнем дохода и развивающимися государствами значительный вклад вносят болезни сердечно-сосудистой системы. Хотя сердечно-сосудистые заболевания встречаются только в 4% всех беременных в Соединенных Штатах, данная патология фигурирует в 26% летальных исходов, связанных с беременностью и родами, превосходя традиционные причины, включая гипертонические расстройства, кровоизлияния и эмболические явления [96]. Большинство из этих смертей происходят во время родов и в ближайшем послеродовом периоде, при этом приобретенные сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее опасными; более 90% материнских смертей от сердечно-сосудистых заболеваний могут быть связаны с ростом числа приобретенных пороков сердца [72]. Что еще более поразительно, так это то, что до 68% этих смертей были потенциально предотвратимыми [177].

Хотя внутричерепное кровоизлияние во время беременности является редким событием, оно все же остается важной причиной МС. Большое ретроспективное исследование рождаемости в Миннесоте не выявило внутричерепных кровоизлияний у матерей в течение 24-летнего периода, охватывающего 26 099 живорождений [269]. Однако в других исследованиях

сообщалось о более значительном риске кровотечений [58] показали, что кровотечения, связанные с артериовенозными мальформациями (АВМ) и аневризмами, составляли 4,4% всех случаев МС за 23-летний период, что является третьей по частоте причиной смертности, не связанной с акушерскими причинами. Еще одно исследование показало, что внутримозговое кровоизлияние может быть причиной до 7,1% всей материнской смертности [60].

Наиболее частыми причинами внутримозговых кровоизлияний являются разрыв аневризм церебральных артерий и сосудистых мальформаций, значительно реже встречаются кровоизлияния, связанные с коагулопатией, травмами, ДВС-синдромом и тромбозом церебральных вен.

Частота встречаемости нетравматических субарахноидальных кровоизлияний (САК), ассоциированных с аневризмами среди беременных, по различным данным, колеблется в пределах от 1 до 11 случаев на 100 000 [250]. Данные о влиянии беременности на частоту возникновения мозговых кровоизлияний противоречивы: Kim Y.W. и соавторам не удалось обнаружить связь между беременностью или родами и риском разрыва аневризмы головного мозга [149], в то время как Dias M.S. и Salonen R.H. описали значительное увеличение риска кровоизлияния, в особенности непосредственно во время родов [101, 218]. Одна из гипотез предполагает, что изменение объема циркулирующей крови во время беременности, снижение сосудистого сопротивления, а также скорости церебрального кровотока может приводить к тому, что разрыв предрасположенной аневризмы может произойти при более низком давлении, чем в случае с небеременной женщиной [107].

Еще одним предрасполагающим к разрыву стенки аневризмы фактором является действие гормонов, концентрация которых увеличивается во время беременности, таких как эстроген, прогестерон, а также фактора роста эндотелия сосудов [190]. Другие факторы, которые могут способствовать прогрессии аневризмы во время беременности, включают высокий уровень релаксина [88].

Наибольший риск разрыва аневризмы приходится на третий триместр беременности, что соответствует такому гемодинамическому изменению как частое повышение артериального давления, происходящее именно в этот гестационный период [55]. Ремоделирование сосудистой стенки может быть связано с врожденной недостаточностью коллагенового каркаса, приобретенными дегенеративными изменениями внутренней эластической пластинки (от гипертонии, турбулентного кровотока или атеросклеротических отложений в стенке) или с обоими этими факторами в сочетании [116].

Артериовенозные мальформации головного мозга (АВМ) включают в себя скопления аномально развитых анастомозирующихся артерий и вен без промежуточных капилляров. Как следствие, происходит аномальное шунтирование крови, что связано с образованием сосудистых каналов высокого давления, которые подвергаются риску разрыва, часто с катастрофическими последствиями [234, 249].

Распространенность АВМ в обществе составляет 15–18 на 100 000 человек, и можно предположить, что такая же распространенность применима и к беременным женщинам [44]. В ретроспективном исследовании из Китая, описывающем 393 пациентки с разрывом АВМ в возрасте от 18 до 40 лет, не сообщалось об увеличении риска внутричерепного кровоизлияния во время беременности и послеродового периода [164]. Bateman [60] и Horton [135] описывают аналогичные результаты. И наоборот, Gross и соавт. [119] сообщили о частоте кровоизлияний от АВМ головного мозга во время беременности в 8,1%, что выше, чем у небеременных пациенток.

Кровоизлияние, возникающее при разрыве АВМ, является редким, но серьезным осложнением беременности и является причиной 5–12% всех случаев МС во время беременности [93].

Большинство АВМ (более 95%) являются спорадическими, но некоторые имеют явно генетическое происхождение. Клинические характеристики семейных



наблюдений существенно не отличаются от спорадических АВМ, за исключением возраста на момент постановки диагноза. Средний возраст на момент постановки диагноза у 53 пациенток с семейными АВМ из 25 семей был на 8 лет моложе спорадических [64].

Важное значение в патогенезе осложнений АВМ играют высокие уровни ангиогенных факторов и воспалительных цитокинов [87, 148]. Ангиопоэтин-2, матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), фактор роста эндотелия сосудов в значительных концентрациях экспрессируются в спорадических АВМ [129]. Воспалительные клетки (нейтрофилы и макрофаги) также обнаруживаются в образцах ткани мальформаций, полученных в результате хирургического вмешательства [87], а провоспалительный биомаркер интерлейкин-6 повышен в наблюдениях с геморрагическими осложнениями [86].

Увеличение среднего возраста наступления беременности приводит ко все большему числу рожениц с отягощенным соматическим анамнезом, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Ишемическая болезнь сердца в значительной степени способствует МС и является одной из основных причин не прямой материнской смертности в развитых странах [80].

Исследование системы акушерского надзора Соединенного Королевства оценило частоту возникновения острого инфаркта миокарда во время беременности в 0,7 на 100 000 родов [69], в то время как на территории США данный показатель составлял 6,2 на 100000, а смертность - 5,1% [137].

Спонтанная коронарная диссекция является наиболее распространенной причиной инфаркта миокарда, обнаруженной в 43% наблюдений, атеросклеротическая болезнь является второй наиболее распространенной причиной и обнаруживается у 27%, тромб без ангиографического подтверждения атеросклеротической болезни - у 17% [105]. Хотя спонтанная коронарная диссекция является редким явлением среди населения в целом, ежегодная заболеваемость составляет 0,26 на 100 000 человек или около 800 новых случаев в

год в Соединенных Штатах (заболеваемость среди женщин и мужчин -0,33 и 0,18 на 100 000 человек соответственно) [257].

Около 26 - 38% случаев коронарной диссекции регистрируется на поздних сроках беременности, во время родов или в послеродовом периоде [46, 151]. В основном это состояние затрагивает левый главный ствол или левую переднюю нисходящую артерию [48, 151].

Спонтанная коронарная диссекция определяется как разделение артериальной стенки интрамуральной гематомой, которая может возникать из-за нарушения структурной целостности интимы или спонтанного внутримедиального кровоизлияния, по аналогии с гематомами в толще аорты, возникающими из-за разрушения *vasa vasorum* [171]. Достаточно часто данная патология связана с фиброзно-мышечной дисплазией – состоянием, при котором нарушается полноценное формирование сосудистой стенки. Спонтанное рассечение коронарной артерии может представлять начальное проявление данной патологии. В одном из исследований фиброзно-мышечная дисплазия была обнаружена в 45% случаев спонтанной коронарной диссекции [207]. В других работах отмечалась высокая доля экстракоронарных сосудистых нарушений (86%) у пациентов со спонтанным расслоением коронарной артерии, и был сделан вывод, что спонтанная диссекция коронарной артерии может быть компонентом системной артериопатии [162, 258].

Поскольку все больше женщин с врожденными или приобретенными пороками сердца достигают детородного возраста, что во многом связано с улучшением медицинской и хирургической помощи, значимость данной патологии во время беременности трудно переоценить. Многие пациенты часто не знают своего диагноза до беременности, а первые клинически значимые симптомы проявляются вследствие повышенной гемодинамической нагрузки именно во время беременности. В развитых странах прогресс в медицинском лечении пациентов с комплексными врожденными пороками сердца привел к тому, что они

составляют до 30-50% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы во время беременности [143].

Физиологические изменения, возникающие на протяжении беременности, такие как увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса, частичное перераспределение крови с учетом маточно-плацентарного кровообращения, а также снижение венозного возврата за счет сдавления увеличенной маткой нижней полой вены, могут по-разному влиять на различные патологии клапанов [189].

Наиболее распространенной причиной аортального стеноза у женщин детородного возраста является врожденный двустворчатый аортальный клапан [62]. При условии своевременной диагностики и надлежащего наблюдения пациенток с аортальным стенозом могут хорошо переносить беременность, особенно когда речь идет об обструкции легкой или средней степени тяжести [127]. Последние данные свидетельствуют о том, что общая МС составляет <1% даже у пациенток с тяжелым аортальным стенозом, однако частота других осложнений как для матери, так и для плода резко возрастает с увеличением тяжести аортального стеноза [273].

Митральный стеноз, наиболее распространенное проявление ревматического порока сердца, остается наиболее частым приобретенным поражением клапанов у беременных женщин и наиболее распространенной причиной материнской смерти от сердечных причин во всем мире [243]. Несмотря на то, что смертность среди женщин из развитых стран остается низкой, уровень заболеваемости плода, включая ограничение роста плода и преждевременные роды, повышается с тяжестью стеноза с 14% у беременных с легким митральным стенозом до 33% с тяжелой формой [161, 235].

Пролапс митрального клапана является наиболее распространенной причиной митральной недостаточности в развитых странах, превосходя ревматическую лихорадку, которая до сих пор является распространенной

причиной в слаборазвитых странах. Аортальная недостаточность у женщин репродуктивного возраста может быть результатом широкого спектра патологических процессов, включая эндокардит или ревматическую болезнь сердца, врожденный двустворчатый аортальный клапан и дилатацию аорты, связанную с восходящей аневризмой [163]. Плацентарное кровообращение обеспечивает снижение системного сосудистого сопротивления, тем самым снижая постнагрузку, и оказывает благоприятное воздействие на гемодинамические характеристики как при митральной, так и аортальной недостаточности.

Стеноз клапана легочной артерии, чаще всего врожденной этиологии, даже когда он тяжелый, обычно хорошо переносится во время беременности, хотя некоторые пациенты испытывают расстройства, связанные с системной гипертонией. Тяжелый стеноз легочной артерии может привести к правожелудочковой недостаточности и аритмиям [104].

**Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.8).** Как и большинство заболеваний из группы экстрагенитальной патологии, показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями среди беременных женщин за последнее время растут. По различным данным онкологические заболевания встречаются с частотой 1:1000-1500 беременностей [201, 266]. Опубликованные в США оценки заболеваемости злокачественными новообразованиями варьируются от 17 до 137 на 100 000 беременностей [237].

«Опухоли, ассоциированные с беременностью» представляют собой новообразования, впервые диагностированные во время беременности и в течение одного или двух лет после родоразрешения [156, 157, 158].

Наличие онкопатологии у беременной ставит перед акушером разнообразный спектр вопросов начиная от трудностей диагностики заканчивая выбором рациональной тактики лечения. Выявление рака может стать серьезной проблемой, потому что многие симптомы злокачественной опухоли, включая

тошноту, анемию и усталость, также распространены и во время беременности [49]. Другим важным фактором при ведении такой пациентки является гестационный возраст на момент постановки диагноза. Рак, диагностированный в I триместре, в значительной мере ограничивает терапевтические возможности. Важным аспектом лечения является рациональный подход к выбору тактики поскольку беременность накладывает ряд ограничений. Хирургическое лечение рационально проводить во II триместре, поскольку имелись сообщения о повышенной частоте выкидышей после введения анестезии во время I триместра. С другой стороны, значительно увеличенная матка в III триместре так же создает ряд ограничений [175]. Лучевая терапия, а также ряд химиопрепаратов тоже крайне редко используются в лечении, что связано с потенциальным тератогенным эффектом [6, 81].

Относительно немного работ представляют информацию о показателях МС, связанной со злокачественными заболеваниями. КМС от данной патологии в Нидерландах в период с 2001 по 2012 год составлял 1,23 на 100 000 живорождений. Американское исследование, выполненное в период между 1954 и 1985 годами, продемонстрировало КМС, связанный с онкологическими заболеваниями, равный 1,44 на 100 000, однако в данном исследовании МС определялась как смерть во время беременности или в течение 90 дней после родов, что отличается от текущего определения ВОЗ и ограничивает сопоставимость полученных результатов [217].

В целом исход для беременных пациенток с раком не отличается от небеременных пациенток и в основном зависит от стадии на момент постановки диагноза [5, 7, 242]. Однако отдельные исследователи сообщают, что пациентки с раком во время беременности имеют более позднюю стадию заболевания из-за задержки в диагностике [50, 262]. Поскольку стадия заболевания при постановке диагноза тесно связана с прогнозом, эта задержка может способствовать ухудшению исхода, что следует учитывать в работе.

Меланома, рак молочной железы, шейки матки, яичников, щитовидной железы, толстой кишки и гематологические злокачественные новообразования являются наиболее распространенными видами рака, встречающимися во время беременности [237, 242].

**Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.6).** Физиологические и метаболические изменения, наблюдаемые во время беременности, затрагивают все системы органов, и печень не является исключением. Беременные женщины, с существующими заболеваниями печени могут иметь специфические симптомы или осложнения во время беременности. Кроме того, существует целый набор специфических нарушений беременности, которые влияют на печень [170].

Заболеваемость панкреатитом во время беременности точно не установлена. Показатели варьировались в широких пределах от 1:1000 до 1:12000 [210]. Этиология панкреатита, связанного с беременностью, такая же, как и у небеременной женщины. Чаще всего причинами могут являться первичные расстройства желчевыводящих путей, злоупотребление алкоголем и гиперлипидемия [11,130]. Недавние исследования показывают, что панкреатит может протекать в легкой форме у беременных, чем у населения в целом [124].

У беременных панкреатит развивается в 24% случаев в I-м, в 33% - во II-м и в 43% - в III-м триместрах беременности. Важно отметить, что в 63% наблюдений панкреатит установлен у повторнородящих, из которых в 36% случаев это рецидив хронического панкреатита, перенесенного во время предыдущих беременностей [18]. Острый панкреатит, возникший в послеродовом периоде, отличается особо тяжелым течением. Основной причиной развития острого панкреатита во время беременности является холедохолитиаз, обычно развивающийся во второй половине беременности.

Во время беременности наблюдается замедление билиарной и кишечной моторики в связи с гормональной перестройкой, холестерин концентрируется в

желчи, также увеличивается содержание желчных кислот и их секвестрация в желчном пузыре и в тонкой кишке. Все изменения предрасполагают к осаждению холестерина в желчи. При беременности увеличивается тощакковый и остаточный объем желчного пузыря из-за снижения его сократительной способности [12].

При развитии острого панкреатита в период беременности МС составляет 11-37%, уровень возрастает с увеличением срока беременности. Распознавание хирургических осложнений у беременных сильно затруднено в связи со сложной дифференциальной диагностикой. Причинами болей в животе может оказаться преждевременная родовая деятельность или гипертонус матки [10].

Беременность у женщин с циррозом печени встречается редко. Это относится к сочетанию метаболических, эндокринных, пищевых и сексуальных дисфункций [200, 251]. Нарушение гипоталамо-гипофизарной системы в сочетании с нарушением метаболизма эстрогенов приводит к ановуляции, аменорее и бесплодию. МС от цирроза достигает 1,6%, а примерно в 10% диагностируется декомпенсация работы печени [267]. Спонтанные аборт у беременных с циррозом печени составляют 15–20 % [142].

**Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.1).** Термин "антифосфолипидный синдром" (АФС) был введен в начале 1980-х годов для описания уникальной формы аутоантителоиндуцированной тромбофилии, отличительными признаками которой являются рецидивирующие тромбозы и осложнения беременности [136]. За последние несколько лет расширились представления о клинической картине данного синдрома, дополнилась информация о патогенезе.

АФС характеризуется развитием венозных и/или артериальных тромбозов, часто множественных, во время беременности, в присутствии антифосфолипидных антител, а именно волчаночных антикоагулянтов, антикардиолипиновых антител или антител к  $\beta$ 2-гликопротеину-I [83].

Наиболее тяжелая форма - катастрофический АФС, также известный как синдром Эшерсона. Встречается примерно у 1% больных АФС и включает в себя множественные тромбозы мелких сосудов множественных систем органов [228].

АФС может быть первичным, или он может быть связан с другими заболеваниями, главным образом системной красной волчанкой, но иногда с другими аутоиммунными состояниями (ревматоидный артрит, синдром Шегрена), инфекциями, лекарственными препаратами и злокачественными новообразованиями [84].

Отличительной чертой АФС являются такие осложнения беременности, как необъяснимое рецидивирующее невынашивание, гибель плода или преждевременные роды из-за ограничения внутриутробного роста, ПЭ, или последствия плацентарной недостаточности [181].

Исследования показывают центральную роль эндотелиальных клеток, моноцитов, тромбоцитов и комплемента в индукции тромбоза и гибели плода при АФС. Эндотелиальные клетки и моноциты могут быть активированы антифосфолипидными антителами с анти- $\beta 2$ -гликопротеином-1. В свою очередь, эндотелиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии, такие как молекула межклеточной адгезии-1, молекула адгезии сосудистых клеток-1, и как эндотелиальные клетки, так и моноциты регулируют выработку тканевого фактора [205]. Активированные тромбоциты повышают экспрессию гликопротеина 2b-3a и синтез тромбоксана A<sub>2</sub> [165, 203, 229].

Несмотря на историческую точку зрения о том, что воспаление не играет важной роли в патогенезе АФС, результаты исследований на мышах показывают ключевую роль активации комплемента при тромбозе и потере плода, вызванной антифосфолипидными антителами [204].

**Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O98.5).** Механические изменения в дыхательной системе



во время беременности являются результатом адаптации организма, для приспособления к растущей матке в брюшной полости, например диафрагма поднимается примерно на 4-5 см [253]. Также наблюдается увеличение окружности грудной стенки и переднезаднего диаметра в результате расслабления связок, соединяющих ребра с грудиной, что приводит к наружному расширению нижних ребер. Изменения так же происходят в функциональных показателях спирометрии [252].

Пневмония является наиболее частой экстрагенитальной причиной смерти у беременной женщины, хотя общая заболеваемость пневмонией во время беременности относительно низкая: в США диагностируется до 1,5 случаев на 1000 беременностей.

Сопутствующие заболевания или вредные привычки могут увеличить риск развития пневмонии в перипартальном периоде, например курение, астма, муковисцидоз, ВИЧ-инфекция или иммуносупрессивная терапия при других хронических состояниях [73].

Наиболее распространена бактериальная, вирусная (с риском вторичной бактериальной инфекции), грибковая и микобактериальная пневмонии. Наиболее частые бактериальные агенты - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, встречаются атипичные бактериальные патогены, такие как *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae*. Золотистый стафилококк также является возможной причиной пневмонии, и он может быть связан с вторичной инфекцией после гриппа. Вирусные агенты включают грипп и редко ветряную оспу. До 9% первичных случаев ветряной оспы во время беременности может осложниться пневмонией [147].

Инфекционные заболевания входят в особую группу экстрагенитальной патологии, так как оказывают большое влияние на течение беременности и родов, иногда приводящее к летальному исходу. Имеют большую опасность в связи с

трансплацентарной передачей патогена, что также ставит под угрозу жизнь и матери и ребенка.

**Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, осложняющая беременность, роды и послеродовой период (O98.7).** По оценкам ВОЗ на конец 2019 года общее количество людей инфицированных вирусом иммунодефицита человека превысило 38 млн [133]. МС, связанная с ВИЧ, за последние 20 лет возросла, причем, по оценкам, 90% из них приходится на страны Африки к югу от Сахары [47]. Южная Африка, одна из стран с высокой распространенностью ВИЧ среди женщин репродуктивного возраста [183]. После расширения масштабов антиретровирусной терапии (АРТ) в стране произошло некоторое снижение МС, связанной с ВИЧ [74]. Однако, ВИЧ-инфекция, по-прежнему, вносит значительный вклад в материнскую смертность в Южной Африке, причем почти треть смертей в 2015 году, была зарегистрирована на стадии приобретенного иммунного дефицита (СПИД) [255]. ВИЧ-инфицированные беременные женщины подвержены более высокому риску смертности, по сравнению с неинфицированными женщинами [275].

Среди ВИЧ-инфицированных беременных и женщин послеродового периода важными причинами МС являются такие вирус-ассоциированные заболевания как туберкулез, малярия и пневмония. Физиологические и иммунологические изменения во время беременности, изменяют тяжесть инфекционных заболеваний. Легочные и сердечные изменения способствуют повышению риска респираторных заболеваний, и увеличивают восприимчивость к некоторым инфекциям [138]. Туберкулез у ВИЧ-инфицированной беременной увеличивает МС в 2-3 раза по сравнению с ВИЧ-положительными беременными без туберкулеза [120]. ВИЧ-инфекция повышает риск заболевания туберкулезом у всех пациентов, независимо от иммунологической категории, однако клинические проявления туберкулеза зависят от количества CD4 лимфоцитов. Туберкулез способствует повышению вирусной нагрузки и ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции [268].

Известно, что ВИЧ-инфекция является фоновым заболеванием для многих злокачественных заболеваний. У данной категории пациентов риск заболеть саркомой Капоши выше в 3640 раз, неходжкинской лимфомой — в 77 раз, раком шейки матки — в 8 раз. В основе механизма развития саркомы Капоши лежит повышение продукции цитокинов, регулирующих процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, обусловленное действием ВИЧ [112]. Заболеваемость саркомой Капоши среди ВИЧ-инфицированных в эпоху АРТ снизилась примерно в 5–6 раз [232, 233]. Большинство лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, относятся к В-клеточным лимфомам. Из Т-клеточных лимфом у больных СПИДом развиваются грибовидный микоз, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, Т-клеточная лимфома взрослых [118].

**Другие инфекционные и паразитарные болезни матери, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период (O98.8).** Впервые, в 1976г. Назарян описал успешный исход у беременной пациентки с бактериальным эндокардитом [182]. В современном понимании инфекционный эндокардит (ИЭ) у беременных встречается в 0,006% случаев.

На фоне ВИЧ-инфекции ИЭ рассматривается как тяжелая оппортунистическая бактериальная инфекция системы кровообращения, а также как серьезная самостоятельная медицинская проблема, приводящая к разрушению клапанов и неблагоприятному исходу [123]. Эндокардит, как правило, развивается на клапанах, пораженных ревматическим процессом, при врожденных пороках сердца или приеме наркотиков внутривенно [27]. МС при наличии ИЭ может достигать 33% [145]. Наиболее частым возбудителем ИЭ у беременных является стрептококковая инфекция. Преобладает золотистый стафилококк (38,1%), на втором месте зеленающий стрептококк (19%), стрептококки разных видов выявлены в 48% случаев ИЭ [274].

Повреждение клапанного эндотелия с развитием адгезии тромбоцитов к обнаженному субэндотелиальному матриксу и последующим образованием

фибриновой сетки, создает предпосылки для образования вегетаций. В дальнейшем фибриновый тромб контаминируется бактериями. Наблюдаемое левостороннее преобладание может быть обусловлено увеличением турбулентного потока через митральный и аортальный клапаны, повышением содержания кислорода, а также большей распространенностью врожденных и приобретенных аномалий митрального и аортального клапанов [79]. Правосторонние поражения составляют лишь 5-10% случаев ИЭ. Подавляющее большинство из них связано с трикуспидальным клапаном. Смертность, обусловленная правосторонними поражениями, в целом ниже, чем левосторонними поражениями клапанов сердца [114].

У больных наркоманией, ИЭ поражает клапаны правых отделов сердца и, как правило, вызывается *S. Augus*, стрептококками группы В, а также смешанной флорой, включая штаммы *Naemophilus*. У женщин, имеющих первичное заболевание сердца, при развитии инфекционного процесса эндокарда левых отделов сердца частыми возбудителями являются низковирулентные штаммы (*S. viridance*, *S. faecalis*, *S. epidermidis* и др.) [115].

**Туберкулез, осложняющий беременность, деторождение или послеродовой период (O98.0).** Туберкулез был известен человечеству с давних времен: ранее он описывался как чахотка, отличался высокой заболеваемостью и смертностью. В 1882 году книга Роберта Коха "Die Aetiologie der tuberculosis" произвела революцию, прояснив инфекционную этиологию болезни [121].

Туберкулез так и остался одной из наиболее распространенных причин смертности во всем мире, им болеет около 9 миллионов человек, причем женщины составляют более трети случаев заболевания [160]. На африканские и юго-восточные азиатские регионы приходится 68% случаев заболевания туберкулезом среди женщин, и почти 90% случаев смерти от туберкулеза среди женщин приходится на Африку [256].

Во время беременности иммунная система матери претерпевает ряд глубоких изменений, которые имеют решающее значение для поддержания иммунной толерантности матери и плода. Эти изменения вызываются в первую очередь такими гормонами, как эстрогены и прогестерон. Даже если эти изменения сложны и еще не до конца выяснены, можно предположить, что клеточное звено иммунной системы подавляется, а гуморальный компонент усиливается (так называемый сдвиг фенотипа TH1/TH2) [198].

Микобактерия туберкулеза попадает в организм, интернализуется макрофагами, которые затем представляют соответственно обработанные антигены Т-хелперам, что приводит к высвобождению различных цитокинов (включая фактор некроза опухоли и интерферон- $\gamma$ ) и, в конечном счете, к образованию гранулем [191].

Туберкулез во время беременности не вызывает врожденных пороков развития, но увеличивает риск недоношенности, низкой массы тела при рождении, а также потери плода и перинатальных потерь. Это связано с шестикратным увеличением частоты перинатальной смертности и двукратным увеличением частоты преждевременных родов и низкой массы тела при рождении [178].

Проблема материнской смертности остается краеугольным камнем современной медицины и, без сомнения, требует комплексного и междисциплинарного подхода к решению. Благодаря усилиям ВОЗ показатели МС неуклонно снижаются, однако разные регионы демонстрируют неодинаковую динамику.

Для определения наиболее эффективной тактики борьбы с МС необходимо иметь четкое представление о распространенности и, самое главное, причинах наступления летального исхода среди беременных рожениц и родильниц. В связи с этим крайне остро стоит вопрос о достоверности получаемых данных из разных стран и регионов, что, в частности, связано с методологией сбора медицинской информации. Одна из первых систем контроля и сбора информации о МС

появилась в 1952г в Великобритании - CEMD (the Confidential Enquiry into Maternal Deaths). Ее цели заключались в оценке основных причин материнской смертности путем выявления причин, которых можно было избежать, а также в снижении материнской заболеваемости и смертности путем рекомендаций по улучшению клинической помощи и предоставления медицинских услуг. Конфиденциальное исследование направлено на выяснение причины каждой смерти на основании результатов вскрытия и точных патологоанатомических диагнозов. Эта программа дает рекомендации относительно улучшения клинической помощи и обслуживания и каждые три года составляет отчет для всех медицинских работников и финансирующих организаций в Великобритании

Публикация результатов этого независимого аудита оказала положительное влияние на снижение числа МС в Соединенном королевстве до 9,2 на 100000 в 2019г. [113, 223]. В 2010г. Японская Ассоциация Акушеров и Гинекологов также создала систему регистрации МС. После наступления летального исхода заполняется специальная Регистрационная форма, включающая примерно 100 вопросов, касающихся клинического течения болезни, характеристик родильного отделения, в котором была оказана помощь, и характеристик лиц, осуществляющих уход. Осуществляется сбор всех медицинских записей, связанных со смертью, такие как записи анестезиологических процедур, медицинские снимки, лабораторные данные, отчеты о вскрытии, образцы биологического материала [128].

Сотрудничество по вопросам материнской смертности в некоторых странах северной Европы (Дания, Финляндия, Исландия, Швеция, Норвегия) было начато в 2010 году. Целью сотрудничества был сбор информации о большом контингенте, насчитывающем около 27 миллионов жителей в этих пяти странах, имеющих тесные исторические и культурные связи и сходство в системах здравоохранения. Обзор полученных данных показал подтвердил незначительную разницу в показателях МС между указанными странами. Широкая доступность и высокий уровень оказания мед помощи позволили достичь снижения КМС до 7,2 на 100000

за 2005–2013 годы. Аналогичные системы контроля учета материнской смертности разработаны и внедрены в других странах [221, 246, 271].

Как известно, информация о МС на территории РФ собирается на основании информации из двух источников: Федеральной службы государственной статистики и Министерства здравоохранения. В последнем случае количественные показатели летальности среди беременных рожениц и родильниц основываются на анализе пояснительных записок главных акушеров-гинекологов субъектов Российской Федерации к отраслевому годовому отчету по форме №32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» а также на основании заполненных данных по учетной форме №003/у-МС (приказ №500 Минздрав-соцразвития России от 23.06.06). Таким образом, ежегодно имеет место расхождение абсолютного числа умерших беременных на территории РФ, которое колеблется в относительно небольших пределах. Так в 2019 по данным Минздрава не были учтены 11 летальных исходов, что составило 7,6%.

В 2019г Центральный федеральный округ занимает лидирующую позицию по абсолютному числу умерших беременных, на его долю приходится 29,0% летальных исходов в РФ. Несмотря на это по значению КМС центральный округ занимает третье место с показателем 11,5 на 100000 уступая дальневосточному и северо-западному округам (18,7 и 12,0 на 100000 соответственно) [37].

В данном контексте особый интерес представляет исследование в динамике основных причин МС в стационарах такого крупного мегаполиса как г. Москва.

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1. Общая характеристика материала

Для проведения исследования была проанализирована работа патологоанатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗМ» за период 2013-2019гг. и были отобраны секционные случаи беременных, рожениц и родильниц, смерть которых наступила в стационарах города Москвы. Используя журнал учета вскрытий, а также лабораторную информационную систему были получены порядковые номера соответствующих аутопсийных исследований за каждый год. В архиве отделения были отобраны протоколы посмертных патологоанатомических исследований, оформленные согласно приложению 1 приказа №354 («О порядке проведения патологоанатомических вскрытий»). Помимо описательной информации о состоянии всех органов и систем умерших пациенток в протоколах вскрытий содержится краткая клиническая информация о каждом случае, номер истории болезни, возраст, клинические данные (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 ряде случаев лечение пациенток включало в себя оперативное вмешательство, в таком случае операционный материал подвергался прижизненному морфологическому исследованию с использованием дополнительных окрасок и иммуногистохимических методик. С целью пересмотра и последующей фотофиксации гистологических препаратов, полученных при патологоанатомическом вскрытии, а также проведения гистохимического, иммуногистохимического исследования в архиве патологоанатомического отделения были отобраны парафиновые блоки и окрашенные гематоксилином и эозином микропрепараты, согласно порядковому номеру вскрытия. В работу также



были включены случаи МС от инфекционных заболеваний, вскрытие которых проводилось в ПАО ГБУЗ «ИКБ№2» ДЗМ (зав. отделением проф. Ю.Г. Пархоменко), что потребовало проведения аналогичной по содержанию и объему работы. Подобранный материал был систематизирован и разделен на основные группы по причинам смерти согласно МКБ-10, были выделены случаи требующие проведения гистохимического, иммуногистохимического исследования.

За период 2013-2019гг. были отобраны, повторно исследованы и проанализированы 80 секционных наблюдений умерших беременных рожениц и родильниц: 71 исследование (88,75%) произведено на базе ПАО ГБУЗ «ГКБ31» ДЗМ и 9 (11,25%) - в ПАО ГБУЗ «ИКБ № 2» ДЗМ.

Критерии включения умерших пациенток в исследование: отсутствие признаков насильственной смерти, наличие полноценного протокола патологоанатомического исследования, наличие медицинской документации с описанием основных клинических данных (посмертный эпикриз), наличие парафиновых блоков с образцами аутопсийного материала.

## **2.2. Основные этапы проведения патологоанатомического исследования и обработки аутопсийного материала**

Патологоанатомическое исследование проводилось в присутствии мультидисциплинарного консилиума с обязательным участием лечащих врачей, осуществлявших ведение умерших беременных, рожениц и родильниц на каждом этапе оказания медицинской помощи.

Перед эвисцерацией проводились пробы на наличие воздуха в плевральных полостях, забор крови в стерильных условиях из правых отделов сердца для бактериального посева при подозрении на сепсис, а также в случае подозрения на эмболию околоплодными водами для центрифугирования и определения частей крови. Проведение патологоанатомического исследования осуществлялось по общепринятой методике, использовался метод эвисцерации по Г.В. Шору,

позволяющий комплексно подойти к изучению основных органов и систем. Последовательно исследовались: язык, глотка, пищевод; трахея, бронхи, легкое; сердце и крупные сосуды; средостение, забрюшинная клетчатка, грудная и брюшная полости; грудная аорта, брюшная аорта, крупные артерии (почечные, брыжеечные, подвздошные); почки, надпочечники, мочеточники; поджелудочная железа, печень, желчный пузырь; желудок, двенадцатиперстная кишка, тонкая кишка, толстая кишка; мочевого пузырь, тело и шейка матки, придатки; магистральные сосуды конечностей; кости и мягкие ткани; плацента (при наличии); плодные оболочки и пуповина (при наличии), головной мозг и оболочки мозга, череп и придаточные пазухи. Во всех случаях осуществлялась фотофиксация макроскопического вида пораженного органа. При исследовании внутренних органов осуществлялся забор тканевых образцов, представляющих наибольший диагностический интерес. Данные фрагменты помещались в забуференный (10%) нейтральный формалин на срок 6-12 часов, после чего осуществлялась их повторная обработка: вырезка кусочков толщиной не более 0,3-0,4см и помещение последних в промаркированную кассету. После гистологической проводки с помощью гистопроцессора Leica ASP 300S (Германия) материал заливали в парафин. Высушивание срезов проводили в инкубаторе (термостате), после чего осуществлялось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином с помощью автоматического гистостейнера Leica Auto stained XL (Германия) и заключение микропрепаратов под покровное стекло.

Особое внимание уделялось микроскопическому изучению маточноплацентарной площадки в наблюдениях с диагнозом ПЭиЭ. Во всех случаях для интерпретации морфологических находок использовалась схема балльной оценки плацентарного ложа по А.П. Милованову (Таблица 1).

**Таблица 1 - Балльная оценка плацентарного ложа по А.П. Милованову**

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Глубина проникновения трофобласта	-	В пределах эндометрия	В эндометрии и миометрии	В глубоких слоях миометрия
Сохранность многоядерных клеток и цитотрофобласта	-	Клетки тени	Умеренно выраженные дистрофические изменения	Нормальные клетки
Оценка гестационной перестройки маточноплацентарных артерий:				
Просвет артерий	Узкий	Средний	Широкий	Мешковидный
Эласто-мышечный компонент	Полностью сохранен	На большей части сохранён	Частично	Отсутствует
Фибриноид в стенках артерий	Отсутствует	Отдельные фрагменты	На большей части	Полное замещение

В отдельных случаях для исключения инфекционного компонента проводилось бактериоскопическое исследование мазков-отпечатков легких, окрашенных гематоксилином, а также проводилось бактериологическое исследование крови, взятой в стерильных условиях.

### **2.3. Дополнительные (гистохимические) методы окраски**

Для лучшей визуализации характера патологического процесса в органах применялись гистохимические методы исследования:

1) С целью выявления в тканях липидсодержащих веществ была использована окраска Судан III (окрашивает липиды и нейтральные жиры в оранжево-красный цвет).

2) При дифференцировке соединительной и других тканей (в первую очередь гладкомышечной) применялась окраска гематоксилин-пикрофуксином по методу Ван Гизону. В результате коллагеновые волокна оказывались ярко-красного цвета, а мышечные и эластические — буровато-желтого, ядра буро-коричневого цвета.

3) Для более детальной одновременной визуализации структур ткани (фибрин, хрящевая и мышечная ткань, форменные элементы крови) используется трихромная окраска по Маллори. В результате окрашивания коллагеновые волокна становились темно-синими, ядра и эластические волокна красными; гиалин и слизь — синими, мышечная ткань - оранжевой.

4) ШИК-реакция с использованием докраски альциановым синим при pH 2,5 является интегрированным методом выявления сиаломуцинов в тканевых образцах. В результате окраски нейтральные муцины окрашивались в малиновый или красный цвет, сиаломуцины в голубой или светло-синий цвет; цитоплазма клеток, содержащих оба типа муцинов, окрашивается в различные оттенки фиолетового цвета.

5) Окраска орсеином по методу Унны — Тенцера является наиболее простым методом, но окрашивание эластических волокон менее интенсивное, чем другими красителями. Эластические волокна окрашиваются в буро-красный, коричневый цвет, остальные структуры - слабо-розовые

#### **2.4. Иммуногистохимический метод**

Для иммуногистохимического исследования были использованы парафиновые архивные блоки секционного материала умерших рожениц с диагнозом «преэклампсия и эклампсия» 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).

С парафиновых блоков с тканевыми образцами, изготовленных по стандартной методике, на микротоме делали срезы толщиной 2-4 мкм в соответствии с рекомендациями производителя антител, фиксировали на полилизиновых (высокоадгезивных) стеклах. Расправление парафиновых срезов на стеклах проводилось на нагревательной плитке, последующее высушивание срезов - в инкубаторе (термостате) при температуре 70<sup>0</sup>С в течение 2 часов. Подготовленные предметные стекла с парафиновыми срезами погружают в станцию PT Link для проведения демаскировки антигенов (депарафинизация, промывка). По окончании процесса демаскировки предметные стекла переносили в промывочную станцию, после - в автостейнер Bond-max фирмы Leica (Германия), где начинался процесс нанесения реактивов на поверхность срезов согласно стандартному протоколу, рекомендованному производителем (DAB, первичные и вторичные антитела, промывка, контр-окрашивание гематоксилином).

Микроскопические препараты просматривались на световом микроскопе ZIESS Axiostar plus (Германия) со стандартным набором оптики. Фотофиксация производилась на микроскопе биологическом универсальном Leica DMLB (Германия) с цветной цифровой камерой DFC420 при помощи стандартного программного средства Leica Application Suite v. 3.7.0.

В случае необходимости оценить степень 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

## 2.5. Обработка медицинской документации

Важным аспектом исследования стала обработка сопроводительной 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.

## 2.6. Статистический анализ

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).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для ряда количественных показателей высчитывались средние значения, а также среднеквадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где:  $M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые средние величины,  $m_1$  и  $m_2$  – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера  $P$  более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий.

### Глава 3. Результаты собственных исследований

За семилетний период (2013-2019гг.) на базе патологоанатомических отделений ГБУЗ «Городской клинической больницы №31» ДЗМ и ГБУЗ «Инфекционной клинической больницы №1» ДЗМ было проведено 80 патологоанатомических исследований умерших беременных, рожениц и родильниц. Наибольшее количество умерших за период выполнения работы пришлось на 2016г. (20 наблюдений, 25%) наименьшее (5 случаев, 6,25%) - на 2019г., однако в целом за весь период отмечается тенденция к снижению количества летальных исходов (Рисунок 1).

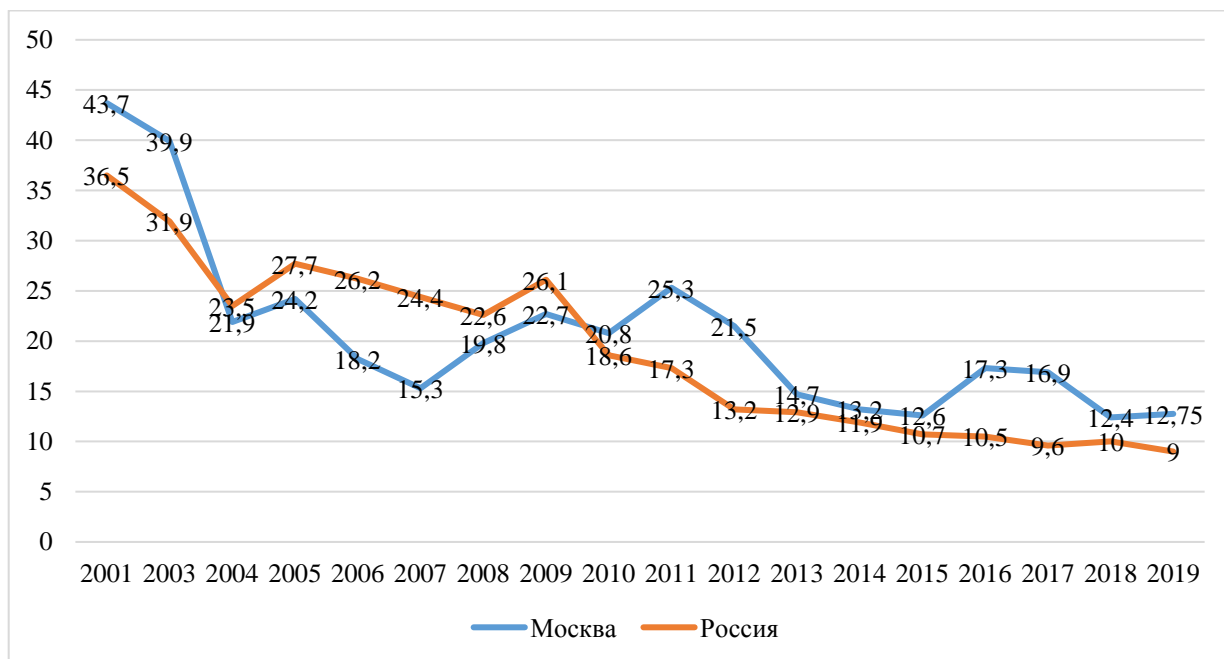


**Рисунок 1 - Абсолютное число проведенных патологоанатомических исследований беременных, рожениц и родильниц, умерших в стационарах города Москвы за период 2013-2019гг**

При сопоставлении общероссийского КМС (основанного на данных Минздрава) и аналогичного показателя для города Москвы за последние двадцать лет отмечается синхронная тенденция к снижению данного показателя. Наибольшие значения КМС, что в целом по России, что по Москве, были зарегистрированы в 2001 году и составили 36,5 и 43,7 на 100000 живорожденных

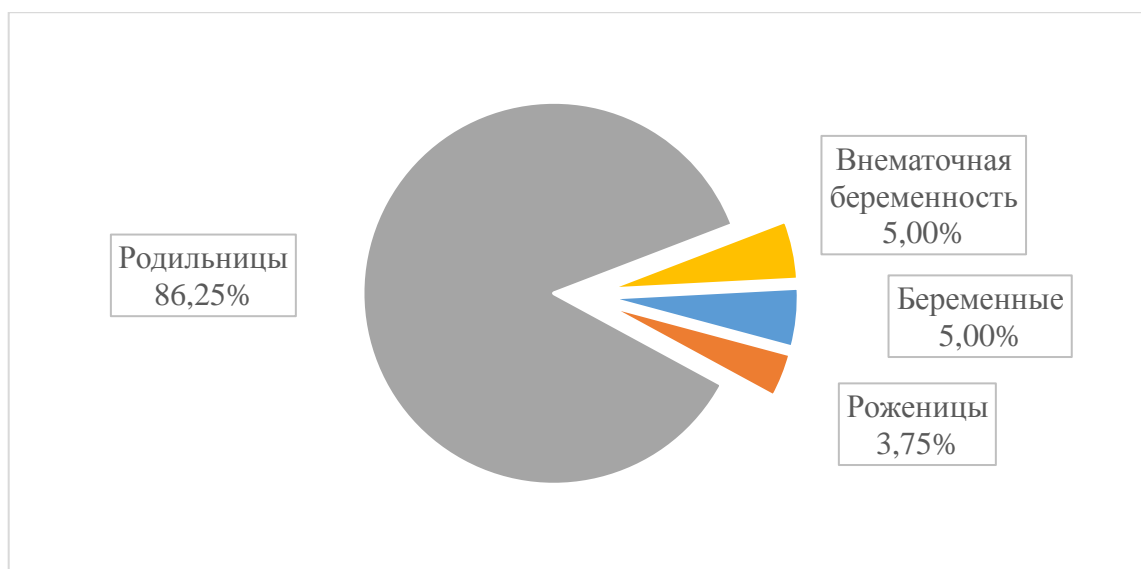


соответственно, в то время как минимальный общероссийский показатель находился на уровне 9,6 на 100000 (2017г.), а минимальные цифры материнской смертности по г. Москва в 12,4 на 100000 были отмечены в 2018г. (Рисунок 2).



**Рисунок 2 - Показатель коэффициента материнской смертности в России и в г. Москве за период с 2013г. по 2019г. (на 100000 живорожденных)**

Средний возраст умерших -  $30,7 \pm 6,0$  лет (от 17 до 42 лет). Доля первородящих в исследовании составила 36,25% (29 умерших). В исследование были включены 4 наблюдения (5,0%), ассоциированные с внематочной (трубной) беременностью. Подавляющее количество летальных исходов пришлось на послеродовой период (69 наблюдений), в 4 случаях смерть наступила на этапе беременности, еще в 3 непосредственно в период родов (Рисунок 3).



**Рисунок 3 - Процентное соотношение умерших беременных, рожениц, родильниц, а также случаев внематочной беременности**

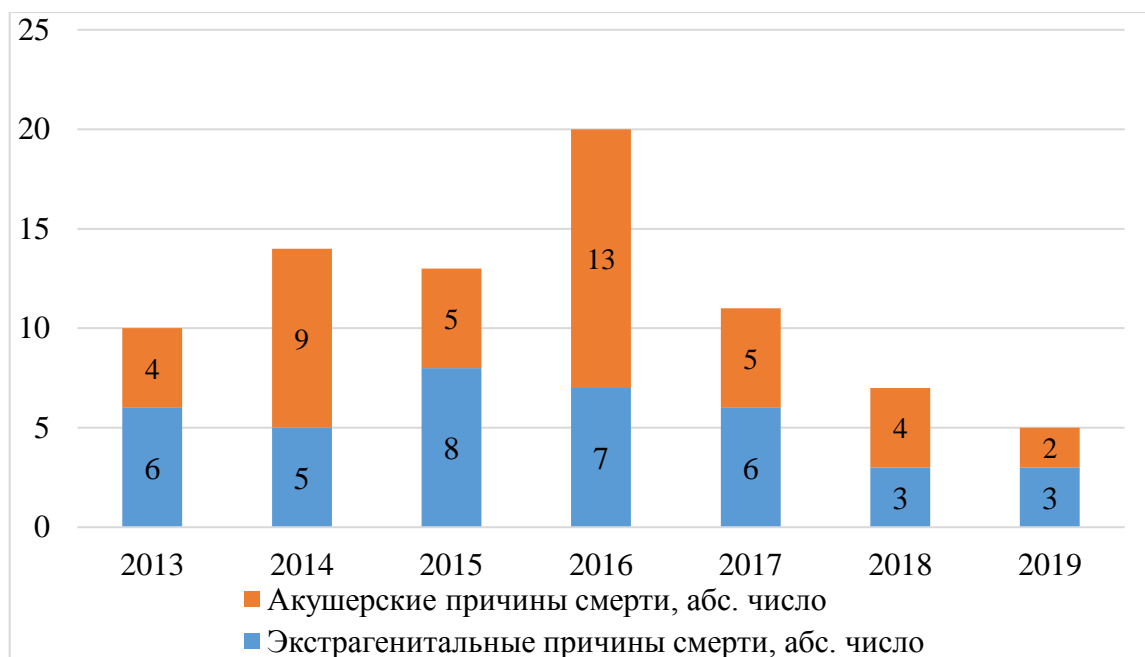
Подавляющее большинство умерших относилось к категории москвичей, в то время как в 28-и случаях (35%) была констатирована смерть женщин без московской прописки или российского гражданства. Оперативное вмешательство проводилось у 59 пациенток: самой частой операцией было кесарево сечение (39 случаев), у 20 других - были проведены: вакуум-аспирация полости матки (10), экстирпация матки (6), тубэктомия (4). Полученный операционный материал подвергался рутинному прижизненному патоморфологическому исследованию.

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

- акушерская патология (прямые причины смерти) – 42 наблюдения (52,5%);
- экстрагенитальная патология (косвенные причины смерти), всего на долю которой пришлось 38 случаев (47,5%);

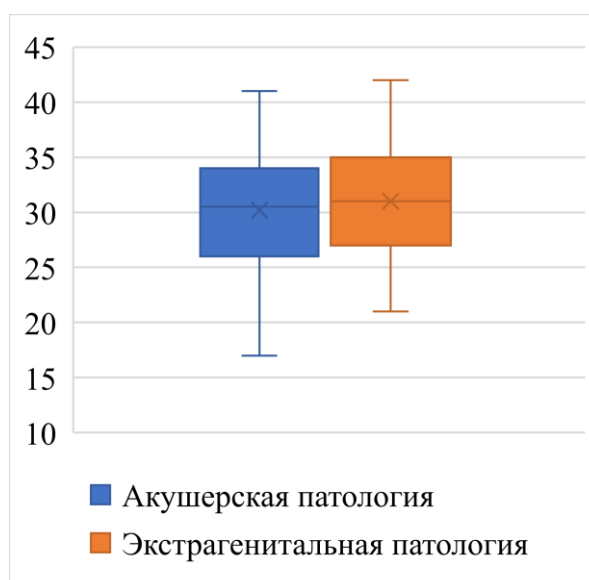
Соотношение данных причин в структуре материнской смертности г. Москвы менялось в разные года наблюдения. Так доля акушерской патологии колебалась от 38,5% в 2015г. до 65,0% в 2016г. Перевес в частоте встречаемости

данных причин смерти был отмечен в 2014г. (64,3%) и в 2018г. (57,1%) (Рисунок 4).



**Рисунок 4 - Соотношение акушерских и экстрагенитальных причин материнской смертности в 2013-2019гг**

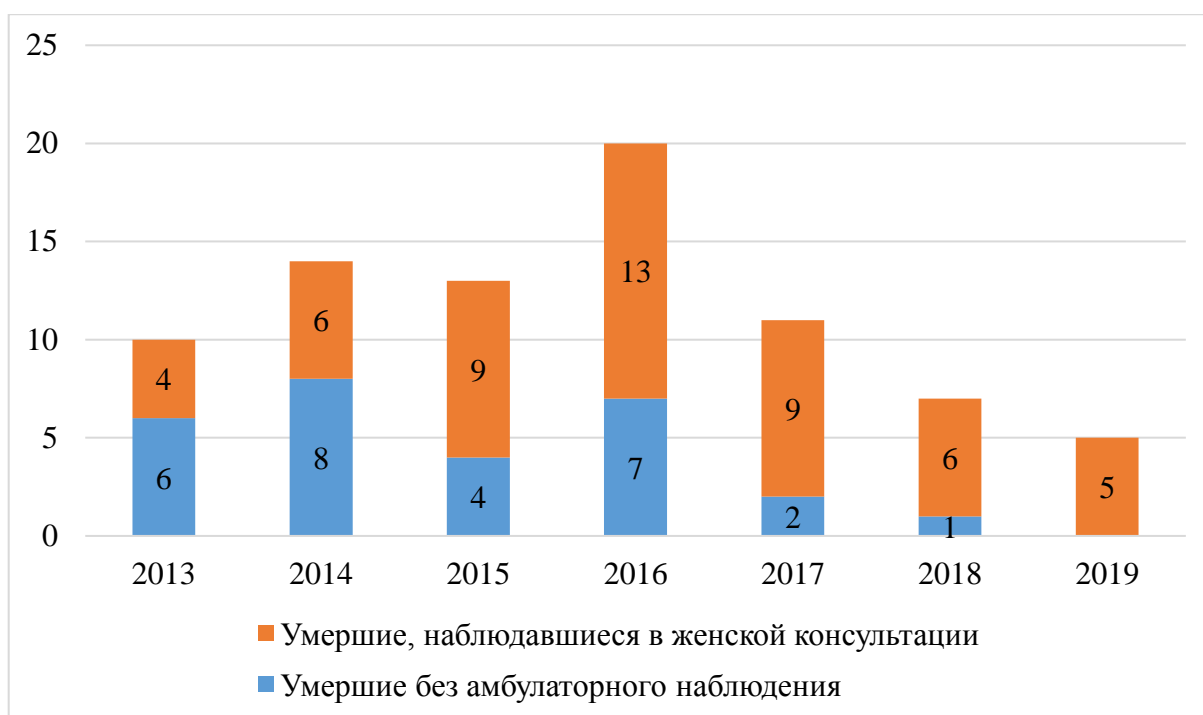
Средний возраст умерших в первой группе (акушерская патология) составил  $30,2 \pm 6,3$  лет, во второй  $31,0 \pm 5,8$  лет, при этом статистически значимая разница по данному показателю отсутствовала ( $p=0,65$ ) (Рисунок 5).



**Рисунок 5 - Возрастные показатели умерших беременных, рожениц и родильниц от акушерских и экстрагенитальных причин**

Одним из наиболее важных факторов, влияющих на успешное родоразрешение, является квалифицированное наблюдение за женщиной, начиная с планирования беременности, заканчивая послеродовым периодом. Своевременная постановка на учет в женской консультации, проведение скрининговых диагностических тестов и полноценное обследование позволяют на ранних этапах выявить наличие акушерской или экстрагенитальной патологии, и адекватно скорректировать тактику ведения для минимизации возможных осложнений.

В подавляющем большинстве наблюдений умершие беременные, роженицы и родильницы своевременно обращались за медицинской помощью и стояли на учете в женской консультации. В 52-х наблюдениях (65%) была представлена медицинская документация, свидетельствующая о постановке на учет в женскую консультацию и наличии регулярных наблюдений в амбулаторном звене. Однако за первые два года в нашем исследовании отмечается довольно значимое количество умерших, не получавших своевременную медицинскую помощь на догоспитальном этапе, так их количество в 2013г. и 2014г. составило более 50%, в то время как в 2019г таких женщин выявлено не было (Рисунок 6).



**Рисунок 6 - Соотношение числа случаев материнских смертей с наблюдением (учет в женской консультации) и без за период с 2013-2019гг**

### **3.1. Анализ акушерских причин материнской смертности**

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 категорию иногородних и мигрантов попали 15 умерших из данной группы (35,7%). Доля первородящих составила - 40,5% (17 женщин). Все четыре наблюдения трубной беременности попали в группу акушерской патологии.

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 (Таблица 2).

**Таблица 2 - Распределение умерших беременных, рожениц и родильниц от акушерской патологии по основным заболеваниям согласно МКБ 10 за период с 2013-2019гг**

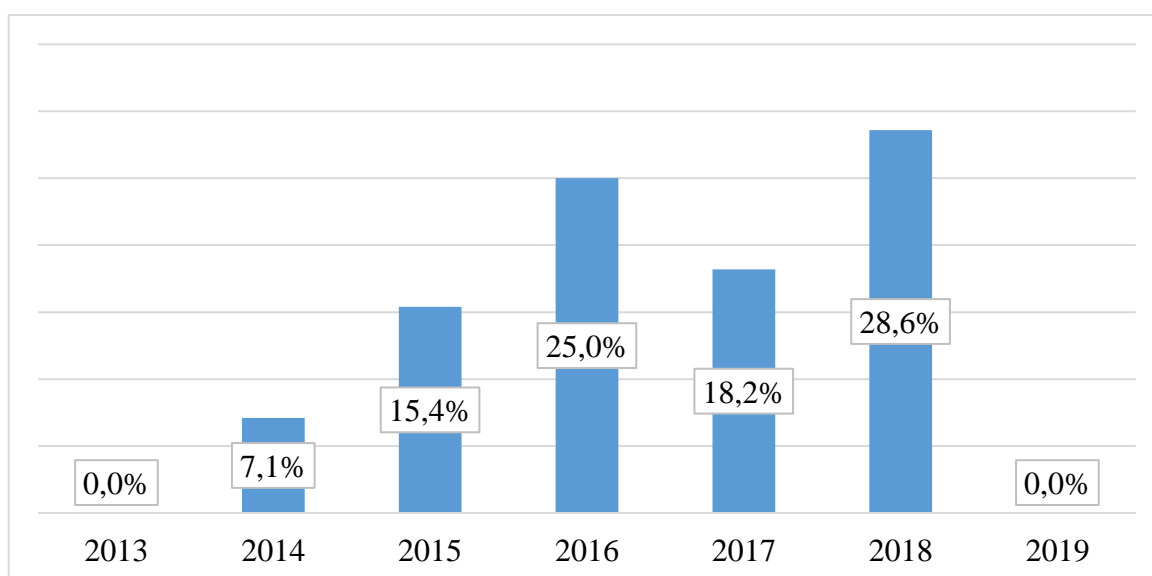
	<b>Группы заболеваний по нозологиям</b>	<b>Код МКБ 10</b>	<b>Абс. число умерших</b>	<b>Отн. число умерших, %</b>
Гипертензивные расстройства	Преэклампсия и эклампсия	O14-O15	12	28,6%
Акушерская инфекция	Послеродовой сепсис	O85.0	1	2,4%
	Погибшее плодное яйцо и непузырный занос	O02.0	1	2,4%
	Инфекция хирургической акушерской раны	O86.0	1	2,4%
	Другие инфекции во время родов	O75.3	2	4,8%
	Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью	O08.0	2	4,8%
Кровотечения	Длительное или массивное кровотечение, вызванное абортom, внематочной и молярной беременностью	O08.1	2	4,8%
	Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде	O72.1	2	4,8%
	Акушерская эмболия сгустками крови	O88.2	4	9,6%
	Другие осложнения спинномозговой и	O74.6	2	4,8%

	эпидуральной анестезии во время родов и родоразрешения			
	Шок матери во время или после родов и родоразрешения	O75.1	2	4,8%
	Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде	O87.3	2	4,8%
	Эмболия амниотической жидкостью	O88.1	2	4,8%
	Кардиомиопатия в послеродовом периоде	O90.3	2	4,8%
	Другие осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством и другими процедурами	O75.4	1	2,4%
	Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ	O21.1	1	2,4%
	Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде	O26.6	1	2,4%
	Другая преждевременная отслойка плаценты	O45.8	1	2,4%
	Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде	O87.1	1	2,4%
	Всего		42	100%

### 3.1.1. Преэклампсия и эклампсия

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).

Материнская смертность, ассоциированная с ПЭиЭ, встречалась во все года кроме 2013г. и 2019г. В остальные периоды наблюдения удельная доля данной патологии варьировалась и колебалась от 7,1% в 2014г. до 28,6% в 2018 г. от общего количества умерших беременных за соответствующие годы (Рисунок 7).



**Рисунок 7 - Доля смертей от ПЭиЭ в структуре материнской смертности в стационарах г. Москвы за 2013-2019гг**

В подавляющем большинстве наблюдений (10 случаев, 83,3%) женщины стояли на учете в женской консультации и регулярно наблюдались. В пяти случаях из 12 (41,7%) клиническая картина, развивавшаяся преимущественно в III триместре, позволила еще на догоспитальном этапе поставить диагноз ПЭиЭ. В трех наблюдениях (25%) симптомокомплекс включал в себя развитие судорог, в связи с чем в качестве основного заболевания был выставлен диагноз эклампсии. В данной подгруппе для двух умерших настоящая беременность была первая, еще в



одном наблюдении у женщины в анамнезе было четыре беременности, три из которых закончились родами, а в одном случае произошел выкидыш. В одном случае первые признаки Э появились на сроке гестации 27-28 недель, в другом – на сроке 34-35 нед., а в третьем наблюдении дебют заболевания в виде серии генерализованных судорожных припадков пришелся на ранний послеродовой период (самопроизвольные роды на сроке 37-38 нед.). В двух наблюдениях эклампсии клиническая манифестация начиналась с появления схожих симптомов в виде болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты и лишь потом были зарегистрированы эпизоды судорог с потерей сознания. Стоит отметить, что только в одном из трех представленных наблюдений в течение III-го триместра у больной наблюдалась умеренная артериальная гипертензия (до 140/80 мм.рт.ст.), а также протеинурия в пределах 0,45г/л, что соответствовало критериям ПЭ средней степени тяжести.

В девяти случаях (75%) было описано развитие у беременных и рожениц картины ПЭ, запустившей каскад осложнений, которые привели к летальному исходу. Средний возраст умерших в данной группе составил  $31,3 \pm 5,3$  лет. Все беременные наблюдались в женской консультации, в четырех случаях (44,4%) беременность была первой, в трех (33,3%) – четвертая, у оставшихся двух умерших – вторая и третья беременность соответственно. Первые клинически значимые признаки ПЭ на догоспитальном этапе были выявлены у трех беременных (33,3%). В подавляющем большинстве случаев развернутая картина ПЭ была диагностирована на сроке до 34 недель гестации (77,8%) Основные анамнестические данные представлены в таблице 3.

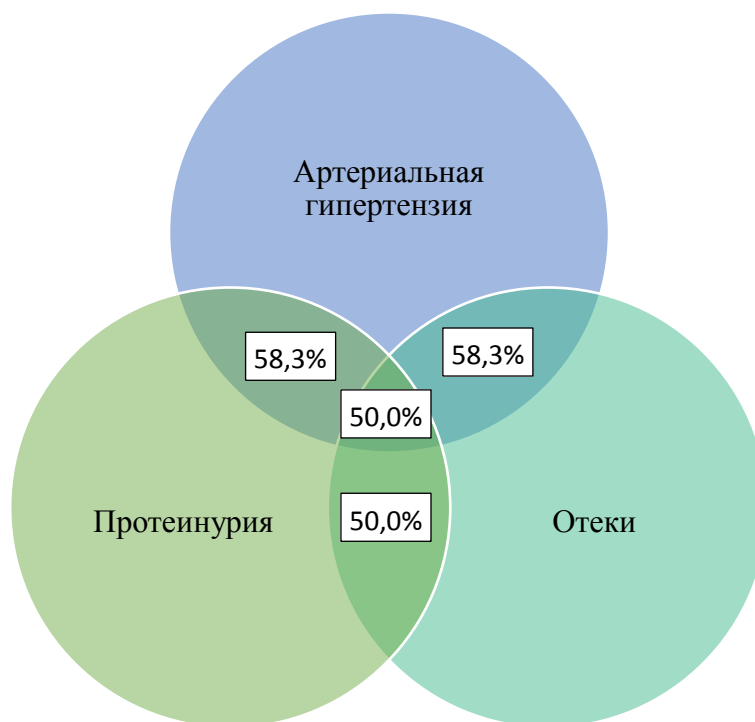
**Таблица 3 – Основные данные анамнеза пациенток умерших от ПЭиЭ**

Клинические данные	Эклампсия (n=3)	Преэклампсия (n=9)
Средний возраст	$27,6 \pm 8,5$ лет	$31,3 \pm 5,3$ лет
Количество беременностей		

Одна	2 (66,7%)	4 (44,4%)
Две и более	1 (33,3%)	5 (55,5%)
Количество родов		
Одни	2 (66,7%)	6 (66,7%)
Двое и более	1 (33,3%)	3 (33,3%)
Период манифестации		
До 34 недель	1 (33,3%)	7 (77,8%)
После 34 недель	2 (66,7%)	2 (22,2%)

Отягощенное течение беременности у пациенток с ПЭ было зарегистрировано практически во всех наблюдениях (77,8%). Наиболее распространенные патологии в данной подгруппе были: в I триместре – гестоз, ОРВИ (22,2%), кандидозный вагинит, гестационный сахарный диабет, гипотиреоз (11,1%); во II – обострение пиелонефрита, тошнота и рвота (11,1%); в III – анемия (33,3%), снижение диуреза вплоть до анурии (11,1%).

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 нашем исследовании 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%) (Рисунок 8).



**Рисунок 8 - Частота встречаемости классических симптомов и их комбинаций при преэклампсии**

Наиболее постоянным диагностическим критерием остается артериальная гипертензия: данный симптом наблюдался в девяти случаях из двенадцати (75,0%). В четырех наблюдениях цифры систолического АД находились в пределах 140-159 мм.рт.ст. а диастолического – в пределах 90-109 мм.рт.ст. В трех наблюдениях показатели максимального АД находились на уровне 160/100 мм.рт.ст. и выше, что соответствовало тяжелой степени гипертензии (Таблица 4).

Второй по частоте симптом, выявленный при анализе умерших пациенток – протеинурия, встречался несколько реже – у семи пациенток (58,3%), среди которых тяжелая степень потери белка с мочой (более 5г/л в сут.) была выявлена в двух случаях.

Отеки были зарегистрированы в семи наблюдениях (58,3%) и варьировались от локализованных в области дистальных отделов ног до генерализованной формы – анасарки.

Среди симптомов, послуживших поводом для госпитализации наиболее часто (после артериальной гипертензии и протеинурии) встречались: в 33,3% - тошнота, слабость/недомогание; в 22,2% - субфебрильная температура, схваткообразные боли внизу живота, пожелтение кожных покровов; реже всего, в 11,1% случаев регистрировались кровотечения из полости матки, боли в правом подреберье, кашель с мокротой.

**Таблица 4 - Частота встречаемости основных жалоб и классических диагностических критериев ПЭиЭ**

<b>Клинические данные, жалобы</b>	<b>ПЭиЭ (n=12)</b>
Артериальная гипертензия	9 (75%)
«Высокое» нормальное (САД 130-139 мм.рт.ст, ДАД 80-89мм.рт.ст.)	2 (16,7%)
Умеренная АГ (САД 140-159 мм.рт.ст, ДАД 90-109мм.рт.ст.)	4 (33,3%)
Высокая АГ (САД $\geq$ 160 мм.рт.ст, ДАД $\geq$ 110мм.рт.ст.)	3 (25%)
Протеинурия	7 (58,3%)
Умеренная (0,3-3г/л)	5 (41,7%)
Высокая (>3г/л)	2 (16,7%)
Отеки	7 (58,3%)
Генерализованные (анасарка)	5 (41,7%)
В области конечностей	2 (16,7%)
Тошнота, рвота слабость/недомогание	5 (41,7%)
Судороги	3 (25%)
Субфебрильная температура	2 (16,7%)
Схваткообразные боли внизу живота	2 (16,7%)
Пожелтение кожных покровов	2 (16,7%)

Кровотечение из полости матки	1 (8,3%)
Боли в правом подреберье	1 (8,3%)
Кашель с мокротой	1 (8,3%)

Только в одном наблюдении (11,1%) был выставлен диагноз ПЭ умеренной степени тяжести, поскольку у женщины в течение III-го триместра наблюдалась умеренная артериальная гипертензия (в пределах 120/80мм.рт.ст) и клинически значимый уровень протеинурии не превышал цифры 0,33г/л в сут. (однако в терминальном периоде было отмечено увеличение концентрации белка до 1,0г/л в сут.). Остальные наблюдения соответствовали критериям тяжелой степени ПЭ.

При исследовании лабораторных показателей, в первую очередь общего анализа крови, отмечалось наличие анемии практически во всех наблюдениях: лишь в одном случае изначальная концентрация гемоглобина находилась на уровне 120г/л. Легкая степень анемии выявлена в одном наблюдении, умеренная - в четырех, тяжелая, соответственно, в шести. На протяжении пребывания в стационаре у всех пациенток отмечалась тенденция к снижению показателей гемоглобина в среднем на 31,3%. Более значимые изменения продемонстрировали показатели уровня тромбоцитов: при поступлении концентрация тромбоцитов в пределах нормальных значений была отмечена у троих пациенток (25,0%), однако со временем во всех девяти наблюдениях данный показатель снизился в среднем более чем на половину (на 64,1%) и достигал значения  $72 \pm 12,2 \times 10^9/\text{л}$ . Во всех наблюдениях на этапе развернутой клинической картины присутствовало снижение концентрации белков крови, средние показатели данного параметра составили  $40,3 \pm 16,4$  г/л что на 37% меньше нормальных значений. Основные маркеры печеночного гомеостаза – АЛТ и АСТ, также демонстрировали отклонение от нормы в 75% наблюдений. Показатели АЛТ у пациенток без признаков HELLP-синдрома в среднем достигали значения  $206,0 \pm 96,4$  Ед/л, АСТ –  $244,6 \pm 171,2$  Ед/л.

В трех наблюдениях была диагностирована классическая картина ПЭ тяжелой степени, а также в одном - эклампсии, осложнившиеся развитием HELLP-синдрома. Возраст умерших в данной подгруппе колебался от 23 до 34 лет, для половины женщин данная беременность была первой, остальные две имели в анамнезе две и три беременности, закончившиеся своевременными родами. Классическая картина эклампсии с развитием судорожного синдрома, причем без признаков предшествующей ПЭ, манифестировалась на 34-35 неделе и осложнилась развитием HELLP-синдрома. ПЭ тяжелой степени начавшаяся в III триместре наблюдалась в двух случаях и проявлялась артериальной гипертензией (160/100 мм.рт.ст и 146/96 мм.рт.ст) и значимой протеинурией (3,0 и 1,2г/л в сут). В четвертом наблюдении обращала на себя внимание картина атипичного течения ПЭ без АГ и значимой протеинурии, но с признаками почечной недостаточности (анурия, азотемия) и печеночной недостаточности (желтуха, рост печеночных ферментов), к которой впоследствии присоединись другие симптомы HELLP-синдрома. Манифестация данного грозного осложнения в 2 наблюдениях с ПЭ пришлась на III триместр (35 и 30 неделя), а в одном произошла в раннем послеродовом периоде, после родов двойней на сроке 32-33 недели. Последний случай клинически сопровождался выраженным маточным кровотечением, что потребовало проведения операции экстирпации матки. В других наблюдениях среди основных клинических жалоб значились тошнота, рвота, тянущие боли в правом подреберье, а также слабость, головокружение, чувство онемения в правой руке, пожелтение кожных покровов. При изучении информации о течении родов в двух наблюдениях в III триместре беременным была диагностирована анемия легкой степени, и отеки нижних конечностях (во 2 триместре), а в одном – повышение D-димера с 25 недели гестации.

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  $9 \times 10^9$ /л в отдельных случаях, а в среднем составляла  $52 \pm 12,2 \times 10^9$ /л. Во всех четырех наблюдениях отмечалось повышение общего билирубина что можно объяснить, как наличием синдрома гемолиза, так и печеночной недостаточностью. Общий билирубин повышался 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 5).

**Таблица 5 - Средние значения основных клинико-лабораторные показатели крови у умерших с тяжелым течением ПЭиЭ и HELLP-синдромом**

<b>Основные лабораторные данные</b>	<b>ПЭиЭ (n=8)</b>	<b>ПЭ и Э с HELLP-синдромом (n=4)</b>
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±3,9 г/л	41,9±2,7 г/л
Креатинин	315,3±25,4 мкмоль/л	328,4±43,2 мкмоль/л

В качестве одного из методов купирования ПЭиЭ в 11 наблюдениях была выполнена операция родоразрешения путем КС, однако в четырех случаях развившиеся осложнения (в 2 наблюдениях эндометрит, в оставшихся - кровотечение) привели к необходимости проведения операции гистерэктомии.

По клиническим данным в совокупности с патоморфологическими находками были выделены наиболее часто встречающиеся осложнения ПЭиЭ (Рисунок 9). Самым частым осложнением явился ДВС-синдром, встретившийся в 11-ти наблюдениях из двенадцати. Стоит отметить, что единственный случай развития ПЭ, не сопровождавшийся развитием данного осложнения, соответствовал умеренной степени тяжести течения. Несколько реже встречались поражения печени и почек (в 8-ми и 7-ми наблюдениях соответственно). Несколько реже (в 5 случаях) в качестве осложнения фигурировали пневмония и тромбоэмболия сегментарных ветвей легочных артерий с формированием геморрагических инфарктов легких.



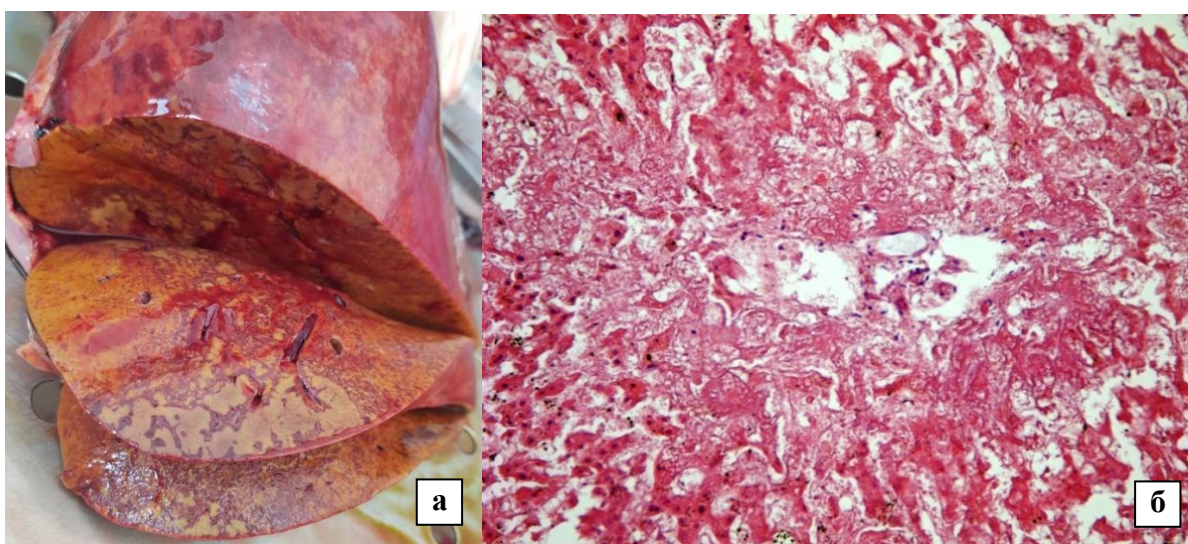


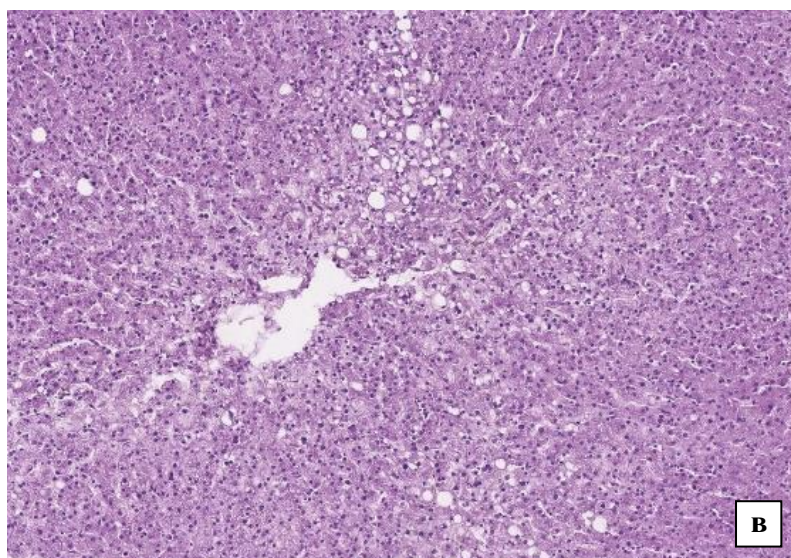
**Рисунок 9 - Наиболее часто встречающиеся осложнения преэклампсии и эклампсии**

Одно из самых грозных и часто встречающихся осложнений ПЭиЭ – ДВС-синдром - во всех наблюдениях характеризовался преобладанием фазы гипокоагуляции с геморрагическими проявлениями. Наиболее уязвимой локализацией данных проявлений оказалась паутинная оболочка головного мозга и сердце: точечные САК и субэндокардиально-интрамуральные кровоизлияния в миокарде встречались в 8 случаях (72,7%). Чуть реже (в 7-ми наблюдениях, 63,6%) кровоизлияния обнаруживались в почках, легких и слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Также относительно частой локализацией (6 наблюдений, 54,6%) проявления геморрагического синдрома явились надпочечники, селезенка и мягкие ткани в области оперативных вмешательств.

Одним из органов мишеней традиционно считается печень: макроскопическая картина 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 ( $p=0,49$ ). 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 (Рисунок 10). Выраженные некробиотические изменения гепатоцитов при HELLP-синдроме встречалось 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.



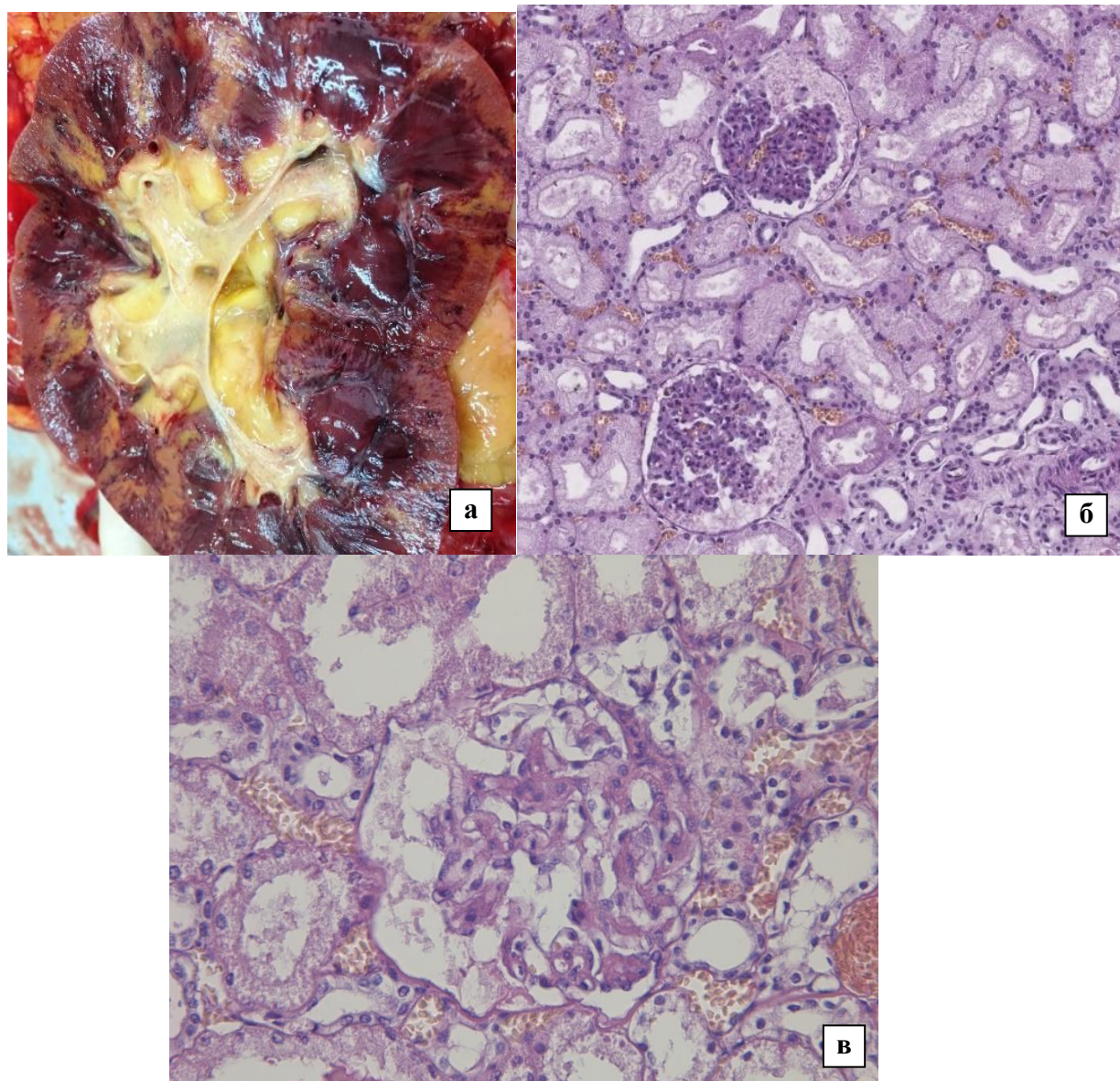


**Рисунок 10 а – макроскопический вид печени с признаками гепатомегалии (масса 2000г.) и участками некрозов и субкапсулярных гематом; б – микроскопический вид печени с участком центрлобулярного некроза при ПЭ с HELLP-синдромом, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; в – микроскопический вид печени с фокусами мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии при ПЭ тяжелой степени, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100**

Другим органом мишенью при ПЭиЭ зачастую являются почки, спектр морфологических изменений в которых также варьируется в зависимости от тяжести основного заболевания. Макроскопический вид органа 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 (Рисунок 11а). Микроскопические изменения наиболее часто характеризовались диффузной зернистой и вакуольной дистрофией эпителия проксимальных канальцев, неравномерным полнокровием сосудов межуточной ткани, мелкими очаговыми лимфоцитарными инфильтратами (Рисунок 11б). В клубочках отмечается утолщение стенок капилляров («эндотелиоз») без признаков клеточной пролиферации, в просвете некоторых капилляров клубочков – фибриновые тромбы (Рисунок 11в). В двух наблюдениях с наличием HELLP-

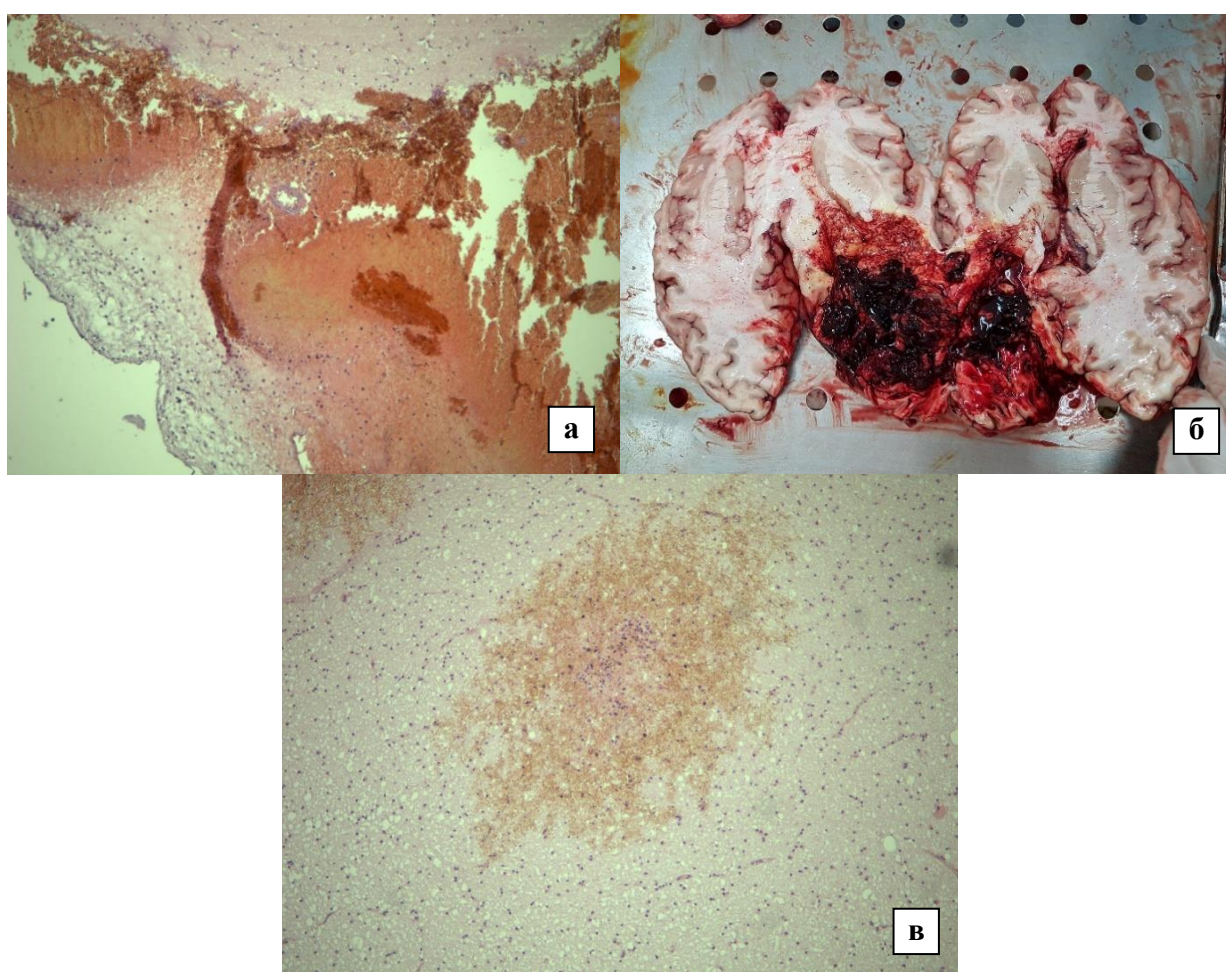


синдрома наряду с дистрофическими изменениями были выявлены очаговые некрозы эпителия извитых канальцев.



**Рисунок 11 а – макроскопический вид «шоковых» почек на разрезе с участками кортикальных некрозов; б – микроскопический вид почки с зернистой дистрофией эпителия извитых канальцев, гипертрофированными клубочками с «лапчатыми» очертаниями, наличием в полости клубочков эозинофильного аморфного секрета (ПЭ тяжелой степени), окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; в – микроскопический вид почечного клубочка с утолщением стенок капилляров и фибриновыми тромбами, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 400**

Центральная нервная система является еще одним важным органом мишенью при ПЭиЭ. Наиболее частой находкой, обнаруженной при патологоанатомическом исследовании, стали очаговые субарахноидальные кровоизлияния (58,3% наблюдений) (Рисунок 12а,в). В трех наблюдениях были выявлены субдуральные гематомы объемом от 30 до 50 см<sup>3</sup>. Наиболее выраженные изменения в единичном случае характеризовались паренхиматозно-вентрикулярным кровоизлиянием в объеме 200см<sup>3</sup> (Рисунок 12б), а еще в одном наблюдении обширными участками ишемического некроза белого вещества.

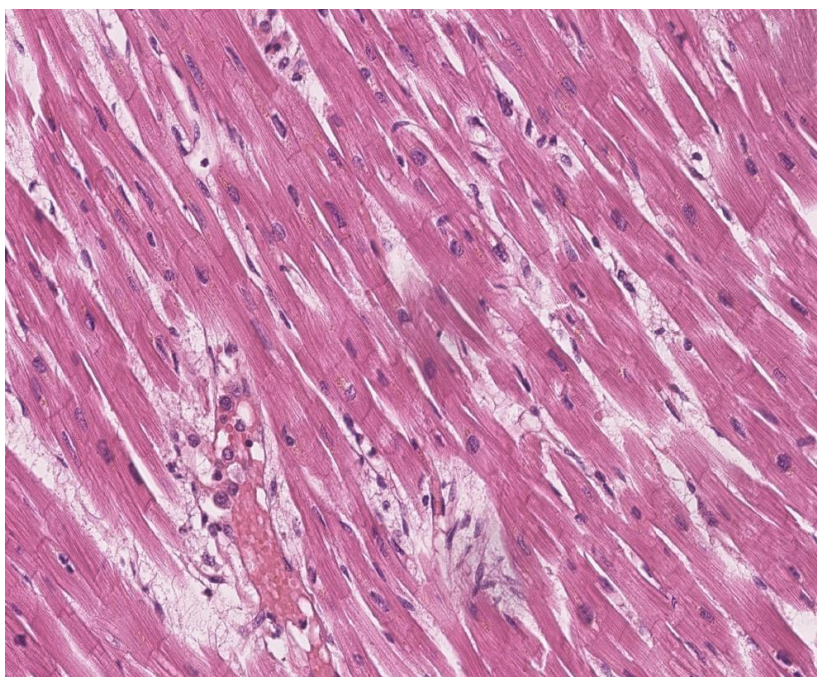


**Рисунок 12 а, в –микроскопический вид ткани головного мозга с очаговыми кровоизлияниями, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; б – макроскопический вид ткани головного мозга с субдуральной гематомой**

Тяжелые формы ПЭиЭ сопровождались изменениями в миокарде. Так почти во всех наблюдениях (91,7%) отмечались признаки фрагментации кардиомиоцитов



и отек интерстиция (Рисунок 13). Реже (41,7%) встречались дистрофические изменения мышечных клеток, которые в единичном случае привели к очаговому некрозу мышечных волокон. Наиболее редкой находкой явился интерстициальный миокардит, который был диагностирован в одном наблюдении (8,3%).

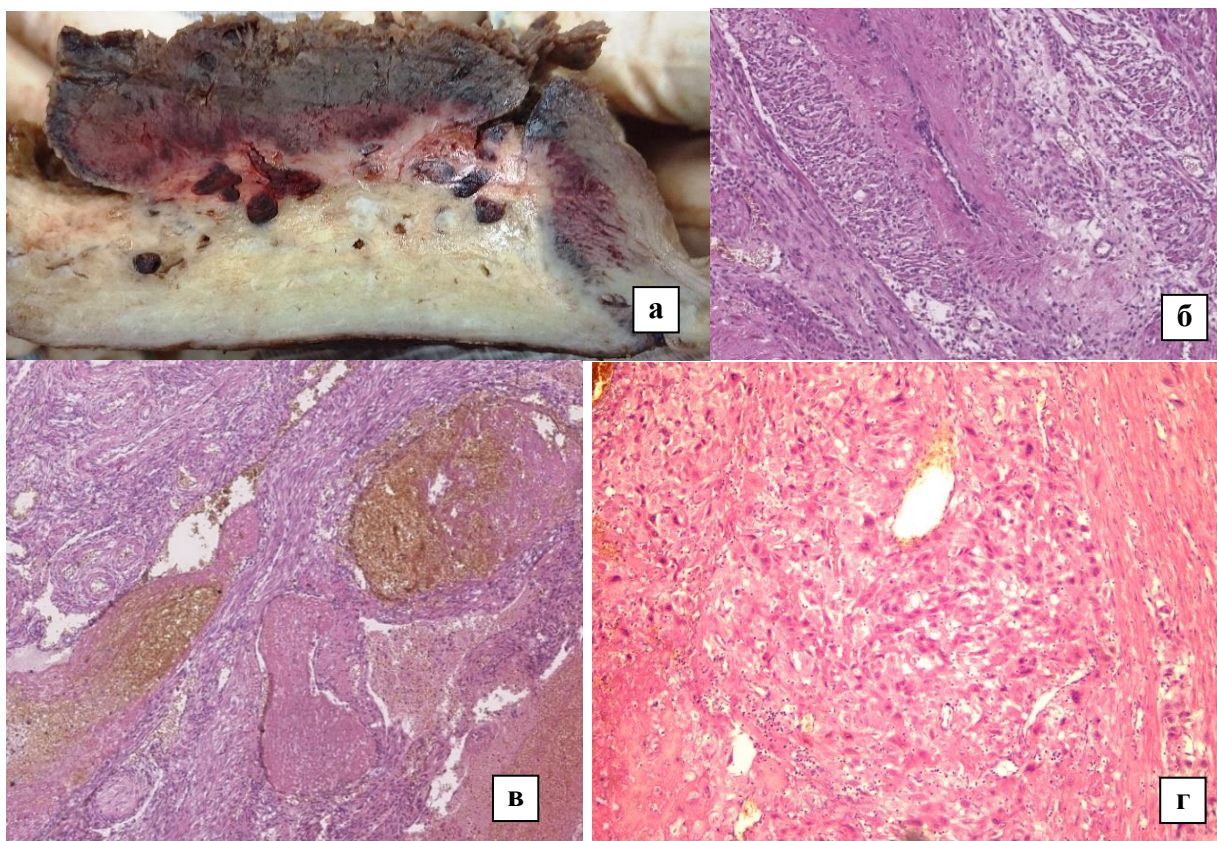


**Рисунок 13 - Микроскопический вид сердца с наличием фрагментации кардиомиоцитов, отека межзубочной стромы, полнокровием и запусеванием капилляров с краевым стоянием лейкоцитов, окраска гематоксилином и эозином, x100**

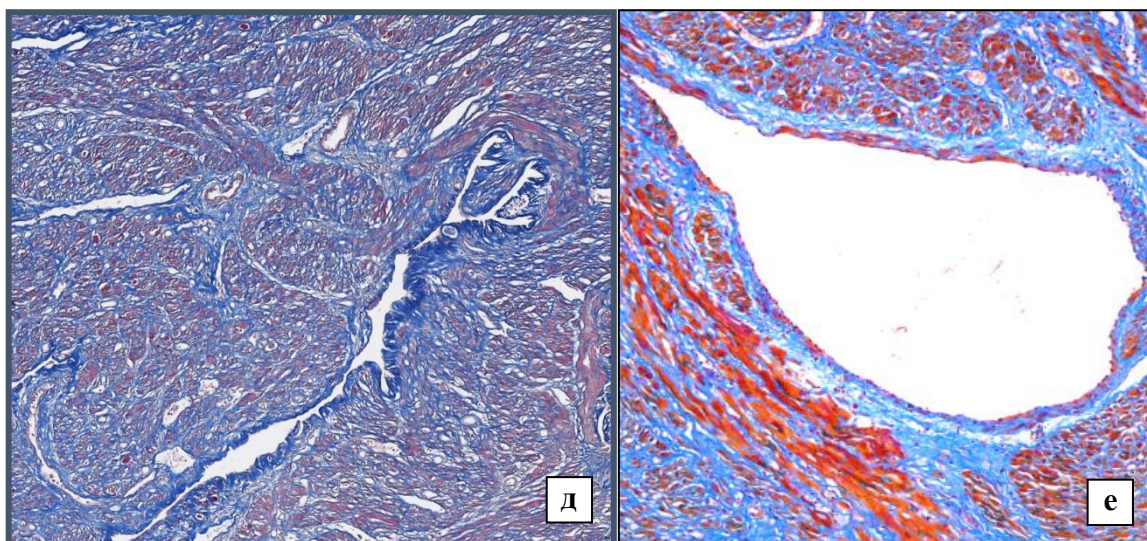
Особый интерес представляет собой исследование маточно-плацентарного ложе (МПЛ) как основного морфологического субстрата ПЭиЭ. С данной целью нами, наравне с рутинным микроскопическим исследованием были использованы дополнительные окраски по Маллори и, также проведено ИГХ исследование.

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, определяются 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 14).







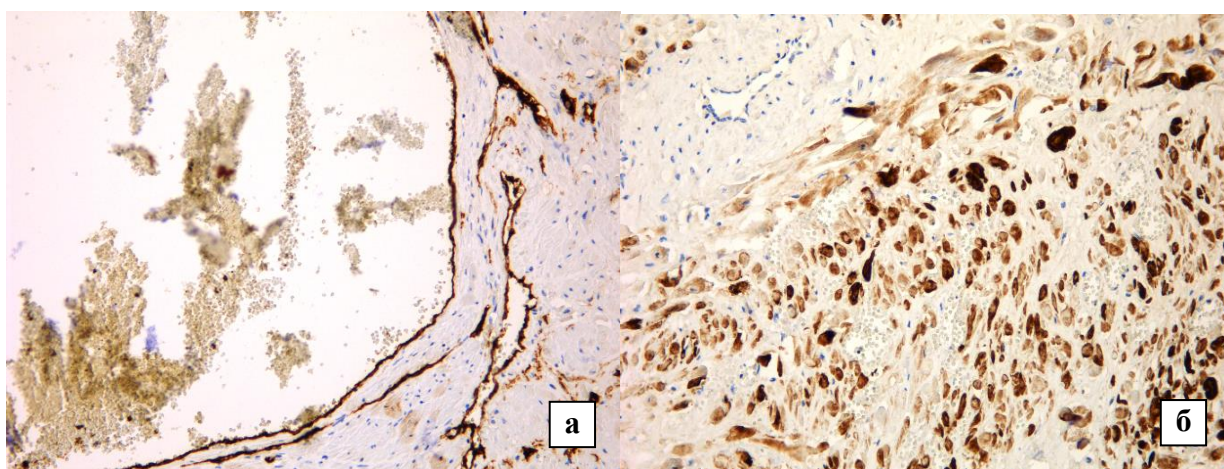
**Рисунок 14 а – макроскопический вид маточно-плацентарного ложа на разрезе (операционный материал после операции экстирпации матки); б – микроскопический вид утолщенного сосуда МПЛ с щелевидным просветом, сохранным эндотелием, окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200; в – микроскопический вид сосудов 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**

По результатам микроскопического исследования с последующей оценкой перестройки МПЛ по А.П. Милованову наибольшее количество баллов (8 баллов) было обнаружено в наблюдении ПЭ с умеренной степенью тяжести, а наименьшее – 5 баллов в случае с Э, осложнившейся HELLP-синдромом. Случаи с тяжелой ПЭ характеризовались средним показателем  $6,8 \pm 0,4$  баллов, при том, что в наблюдениях, с наличием HELLP-синдрома этот показатель оказался статистически значимо ниже –  $5,8 \pm 0,5$  баллов ( $p=0,018$ ).

В отдельных случаях для подтверждения диагноза ПЭ требовалось использование ИГХ-исследования. Так, в двух наблюдениях было проведено

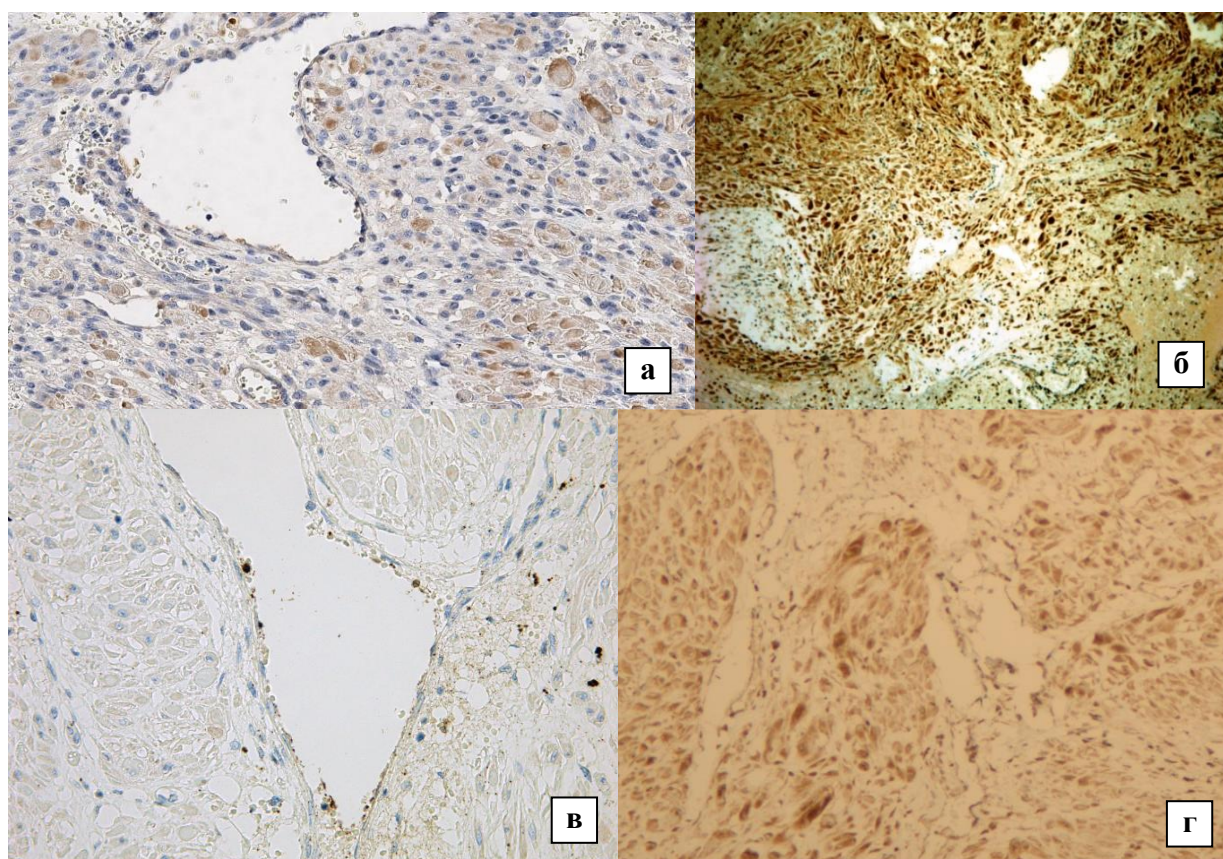


исследование внутреннего слоя стенки сосудов МПЛ с использованием антител к CD34 и была получена стойкая непрерывная положительная экспрессия в клетках эндотелия, что свидетельствует об отсутствии инвазии клеток трофобласта во внутрисосудистое пространство (Рисунок 15а). Для повышения достоверности оценки 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 15б).



**Рисунок 15 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 ММР 2 и 9 (Рисунок 16). В качестве контроля использовались образцы тканей плацентарного ложа умерших родильниц от экстрагенитальной патологии без признаков ПЭ в анамнезе.



**Рисунок 16 а - иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к ММР9 при ПЭ тяжелой степени, ув. x100; б- иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к ММР9 при нормальной плацентации (контроль), ув. x50; в - иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к ММР2 при ПЭ тяжелой степени, ув. x100; г- иммуногистохимическое исследование клеток инвазивного трофобласта с антителами к ММР2 при нормальной плацентации (контроль), ув. x200**

Иммунореактивность клеток цитотрофобласта в наблюдениях с ПЭиЭ, а также случаях, осложненных HELLP-синдромом, была достоверно ниже по сравнению с контролем (Таблица 6). Средние значения выраженности экспрессии ММР9 в группе неосложненного течения ПЭиЭ оказались на 46,4% ниже, чем в контроле, а в группе умерших с диагностированным HELLP-синдромом данный показатель оказался меньше контрольных значений на 62,5%. Аналогичное сравнение экспрессии ММР2 показало снижение реактивности в группе обычного

течения ПЭиЭ на 53,9% по сравнению с контролем, а при наличии HELLP-синдрома – на 76,9%. Статистически значимой разницы по выраженности экспрессии MMP9 и MMP2 в группах неосложненного течения ПЭиЭ и с наличием HELLP-синдрома выявлено не было.

**Таблица 6 - 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 <sup>#</sup>	0,50±0,58 <sup>##</sup>

\*при сравнении с контролем  $p=0,03$ ; \*\*при сравнении с контролем  $p=0,019$ ; \*при сравнении с контролем  $p=0,03$ ; <sup>#</sup> при сравнении с контролем  $p=0,036$ ; <sup>##</sup> при сравнении с контролем  $p=0,021$ .

Перечисленные протеолитические ферменты играют важную роль в remodelировании 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.

### 3.1.2. Акушерская инфекция

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. Отмечается определенная гетерогенность нозологических единиц составляющих данный класс

заболеваний, поскольку в основу патогенетической классификации могут положены как данные о входных воротах инфекции, так и об ассоциации с хирургическим вмешательством или состоянии плода.

Средний возраст умерших женщин в данной группе составил  $31,5 \pm 7,3$  лет. В большинстве случаев (57,1%) акушерская инфекция развивалась у первородящих. Во всех наблюдениях имело место развитие сепсиса, в двух случаях сверхострое течение было трактовано как инфекционно-токсический шок. 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.

В четырех наблюдениях клинико-морфологическая картина развития сепсиса возникла на фоне внутриутробной гибели плода на различных сроках гестации, однако механизмы танатогенеза были отличны.

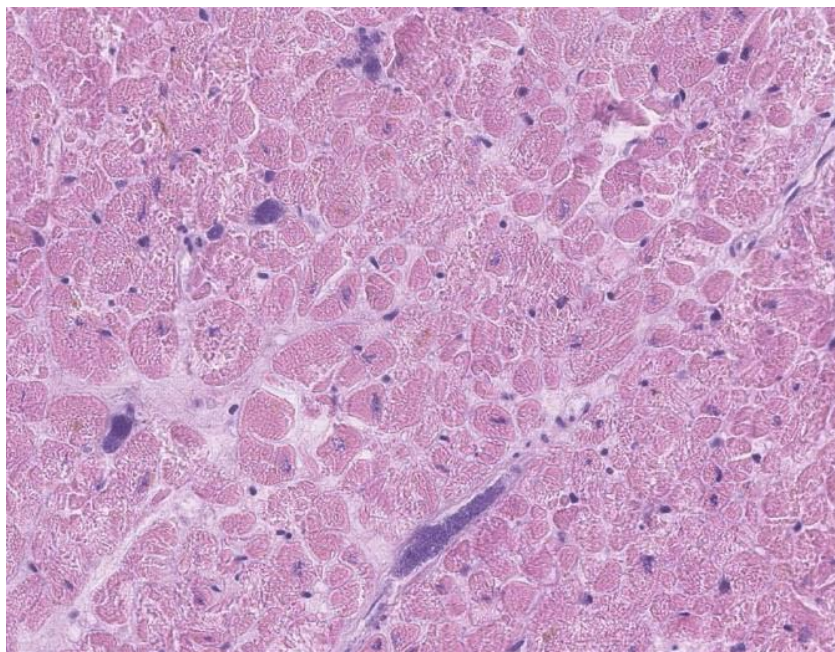
**Другие инфекции во время родов О75.3.** Первая женщина 32 лет поступила на сроке 27-28 недель беременности с жалобами на схваткообразные боли в нижних отделах живота, отсутствие шевеления плода в течение последних суток. Настоящая беременность третья (предыдущие две – медицинский аборт), в течение настоящей беременности в I триместре была диагностирована анемия легкой степени, во II триместре – ОРВИ с повышением температуры тела до  $37,3^{\circ}\text{C}$ , в 25 недель стационарное лечение по поводу угрозы преждевременных родов, истмико-цервикальной недостаточности. При поступлении состояние пациентки тяжелое, температура тела  $35,5^{\circ}\text{C}$ , частота дыхания 20/мин., ЧСС 120/мин., АД 80/40 мм. рт. ст.; живот мягкий безболезненный, сердцебиение плода не определяется. При осмотре вскрылся плодный пузырь, излилось 300 мл гнойно-мекониальных околоплодных вод с резким зловонным запахом. По УЗИ – антенатальная гибель



плода. При выполнении оперативного вмешательства в объеме КС в брюшной полости серозно-геморрагический выпот со зловонным запахом, стенки тонкого и толстого кишечника багрово-цианотичного цвета с кровоизлияниями. В послеоперационном периоде продолжающееся маточное кровотечение (общая кровопотеря 1550мл), что потребовало перевязки маточных артерий. На патологоанатомическом вскрытии, в первую очередь, обращали на себя внимание признаки геморрагического синдрома, развившегося в рамках диссеминированного внутрисосудистого свертывания: множественные кровоизлияния в слизистых оболочках пищевода, желудочно-кишечного тракта, чашечно-лоханочной системы почек, под серозными оболочками, в надпочечниках, в миокарде, мягких тканях шеи слева, геморрагический некроз шейки матки, субдуральная гематома в левой височно-теменной области, тромбы в просвете сосудов микроциркуляторного русла почек, легких. При микроскопическом исследовании ткани последа и плодных оболочек выявлены признаки гнойного плацентита, гнойного мембранита, фибриноидные некрозы базальной пластинки, множественные межворсинчатые свежие гематомы, преимущественно суббазально (давностью меньше 1 суток), гнойный эндovasкулит пупочных сосудов с перифокальным фуникулитом. При посеве крови были выделены *Esherichia coli*, что позволило выставить в качестве основного заболевания сепсис в родах, источником которого, вероятнее всего, послужило гнойное воспаление плодных оболочек и плаценты, чему в свою очередь способствовала истмико-цервикальная недостаточность и восходящий путь инфицирования.

В другом наблюдении беременная 27 лет поступила в первом периоде родов на сроке 38 недель. Данная беременность вторая, самопроизвольная. Первые роды протекали без особенностей, завершились рождением живой доношенной девочкой. Настоящая беременность протекала с угрозой прерывания в 7-8 недель. С ранних сроков беременности диагностирован гипотиреоз, с 16-ти недель – анемия. На сроке беременности 23 недели – антибактериальное лечение по поводу

инфекции мочевыводящих путей, в 23-24 недели - угроза преждевременных родов. Перед поступлением у пациентки отмечалась многократная рвота, потрясающий озноб, боли в груди и животе. В стационаре температура пациентки  $37,2^{\circ}\text{C}$ , в анализах крови - лейкоциты  $34,2 \times 10^9/\text{л}$ , Нв - 109 г/л, тромбоциты  $112 \times 10^9/\text{л}$ . После излития околоплодных вод состояние пациентки резко ухудшилось, появились жалобы на слабость, головокружение, затрудненное дыхание, тошноту, была однократная рвота с примесью крови, АД 70/40 мм.рт.ст., ЧСС - 120 в мин, ЧДД 22 в мин. Было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции КС. При интубации в полости рта и гортани обнаружено большое количество жидкой алой крови, при бронхоскопии обнаружена кровь в трахее и во всех долевыми и сегментарных бронхах при постоянном ее поступлении. Извлечена мертвая доношенная девочка, задние воды светлые около 300 мл. Послед удален подтягиванием за пуповину, все оболочки целы, плацента 20x15 см, отслойки нет. В ближайшем послеоперационном периоде началось гипотоническое коагулопатическое кровотечение, отмечено поступление гемолизированной крови из половых путей в объеме 1500 мл. Выполнена перевязка внутренних подвздошных артерий и наложены компрессионные швы на матку. При проведении вскрытия, по аналогии с предыдущим наблюдением, отмечались признаки ДВС-синдрома: внутрисосудистый гемолиз крови, легочное кровотечение, маточное гипотоническое коагулопатическое кровотечение (общая кровопотеря - 4100 мл), множественные кровоизлияния в слизистых и серозных оболочках, в конъюнктиве обоих глаз, коже с развитием акроцианоза, субэндокардиально и интрамурально в миокарде, в надпочечниках. При микроскопическом исследовании в сосудах микроциркуляторного русла множественных органов (головной мозг, легкие, сердце, почки, печень) обнаружены бактериальные эмболы (Рисунок 17) – при посеве аутопсийной крови и ткани легкого выявлен обильный рост *Streptococcus pyogenes*. Таким образом, в качестве основного заболевания, приведшего к смерти, был выставлен стрептококковый сепсис, молниеносная форма, а в качестве непосредственной причины смерти – полиорганная недостаточность.



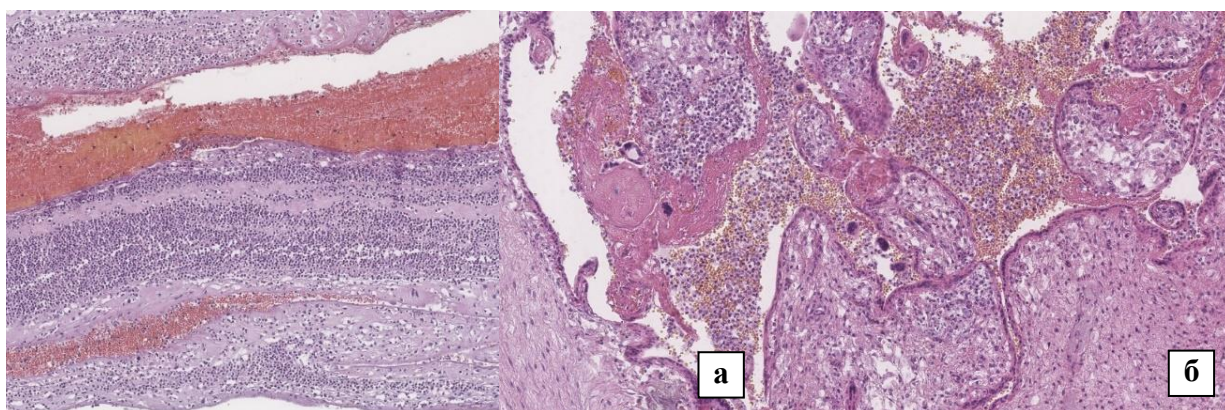
**Рисунок 17 - Множественные микробные эмболы в просвете кровеносных сосудов микроциркуляторного русла миокарда, окр. гематоксилином и эозином, ув. x200**

В обоих представленных наблюдениях бактериальное инфицирование запускало каскад необратимых изменений, в первую очередь в системе гемостаза и приводило к развитию ДВС- синдрома с преобладанием фазы гипокоагуляции. Если в первом наблюдении причиной сепсиса послужил восходящий путь инфицирования с вовлечением в воспалительный процесс плодных оболочек и элементов плацентарной ткани, то во втором случае имела место молниеносная форма стрептококкового сепсиса, при котором стираются клинико-морфологические изменения в области входных ворот.

**Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью O08.0.** Пациентка 34 лет поступила в родильный дом с жалобами на повышение температуры, озноб, слабость, двукратный жидкий стул. Данная беременность первая, встала на учет с 5-ой недели гестации, где выявлены ретрохориальная гематома, гипертонус матки. При поступлении состояние больной средней тяжести, АД 110/80 – 90/60 мм.рт.ст, ЧСС 86 уд. в мин., сознание ясное, температура 37,2<sup>0</sup>, в анализах мочи «следы» белка,

бактерии, в анализах крови Нв 111 г/л, лейкоциты  $3,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $201 \times 10^9$ /л. По УЗИ – неразвивающаяся беременность, низкая плацентация, выкидыш в ходу. Начата антибактериальная терапия, однако состояние больной ухудшается, отмечаются признаки ацидоза, по данным тромбоэластограммы – склонность к гипокоагуляции. Данный симптомокомплекс был расценен как проявление септического шока. С целью проведения инфузионной терапии была предпринята попытка катетеризации правой яремной вены, однако была пунктирована правая сонная артерия, что привело к образованию гематомы мягких тканей шеи, правой половины грудной клетки. Спустя 4 часа произошел выкидыш мертвым плодом, женского пола с плацентой и оболочками с явлениями аутолиза, после чего выполнена вакуум-аспирация содержимого полости матки, пункция заднего свода, кольпотомия, дренирование дугласова пространства (1000мл. прозрачной жидкости). В анализах крови нарастали явления лейкоцитоза (лейкоциты  $27,5 \times 10^9$ /л), тромбоцитопении ( $9 \times 10^9$ /л), значительно повышен С-реактивный белок (42,7 МЕ/л). Состояние оставалось крайне тяжелым, сохранялась анурия, несмотря на заместительную почечную терапию в режиме продленной вено-венозной гемодиализации. При проведении патологоанатомического исследования были уточнены данные о характере травмы, полученной при попытке пункции правой яремной вены – обнаружен дефект в стенке подключичной артерии, который послужил причиной имбибиции кровью окружающих мягких тканей. В плевральных полостях: слева 480 мл геморрагического вида жидкости, справа 1280 мл жидкой крови и 290г свертков крови. В брюшной полости около 500 мл геморрагической жидкости. При микроскопическом исследовании внутренних органов обнаружены множественные кровоизлияния в надпочечниках, фибриновые тромбы в микрососудах почек, тромботические наложения на эндотелии в проекции ушка правого предсердия, интерстициальный миокардит. С целью диагностики бактериемии была взята кровь на посев – рост *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. При исследовании отдельно присланного abortивного материала в ткани плаценты выявлены признаки гнойного хориоамнионита, плацентита, омфало-васкулита (Рисунок 18).





**Рисунок 18 а - микроскопическая картина плодных оболочек с массивной лейкоцитарной инфильтрацией, кровоизлияниями, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; б - микроскопическая картина плацентарной ткани с отеком, кровоизлияниями, ворсины хориона преимущественно незрелые, отдельные некротизированы, с наличием лейкоцитарной инфильтрации в межворсинчатом пространстве, кровоизлияниями, окр. гематоксилином и эозином, ув. х100**

Таким образом, на основании клинико-морфологических данных и микробиологического исследования аутопсийной крови был выставлен основной диагноз самопроизвольный инфицированный выкидыш при неразвивающейся беременности в сроке 17-18 недель. К наиболее значимым осложнениям были отнесены сепсис с развитием септического (инфекционно-токсического) шока, а также ДВС-синдром, проявивший себя в основном выраженным геморрагическим синдромом. В отдельную группу осложнений были отнесены последствия попытки пункции правой яремной вены со сквозным ранением стенки правой подключичной артерии. Непосредственной причиной послужила полиорганная недостаточность.

Во втором наблюдении беременная в возрасте 41 года, поступила с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота, зеленоватые выделения из половых путей. Согласно акушерскому анамнезу: настоящая беременность третья (первые две – закончились абортами), наступила на пятые сутки после имплантации 2-ух эмбрионов. В течение месяца до поступления дважды проводилась

антибактериальная терапия по поводу пиелонефрита, неспецифического кольпита. При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, АД 105/74 мм. рт. ст., стул и диурез в норме. Лабораторно – лейкоцитоз ( $16,1 \times 10^9/\text{л}$ ). Обращало на себя внимание наличие метаболического синдрома (ожирение 3-4ст). Выставлен диагноз «Угроза прерывания беременности. Хронический пиелонефрит. Подозрение на подтекание вод. Хориоамнионит?». На фоне проводимой антибактериальной и инфузионной терапии состояние пациентки ухудшилось, отмечалась нестабильная гемодинамика, появились жалобы на боли в поясничной области, одышку, затруднение дыхания, слабость, озноб, температура тела  $39^{\circ}\text{C}$ . При проведении УЗИ матки – внутриутробная гибель плода, агидрамнион. Согласно коллегиальному решению показано медикаментозное прерывание беременности. Через одни сутки произошел выкидыш мертвым плодом мужского пола массой 150г, мацерированный со зловонным запахом, в этот же день проводится вакуум-аспирация содержимого полости матки. Дальнейшее состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, нестабильным, обусловлено нарастающей полиорганной недостаточностью при явлениях сепсиса - ДВС-синдром, дистресс-синдром, двусторонняя пневмония, анурия, анемия, внутричерепное кровоизлияние. На патологоанатомическом вскрытии были обнаружены признаки острого наступления смерти, связанные с септическим шоком (по результатам посмертного бактериологического исследования крови выявлены *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*): жидкая кровь в просвете крупных сосудов и полостях сердца, респираторный дистресс-синдром взрослого типа, некротический нефроз, ДВС-синдром (множественные внутричерепные кровоизлияния: субарахноидальные кровоизлияния, множественные мелкие кровоизлияния в полушариях и в стволе головного мозга, гематома в мозжечке). Исследование abortивного материала выявило признаки гнойного хориоамнионита, виллузит, гнойный фуникулита, что укладывается в картину позднего инфицированного выкидыша.

Оба представленных случая во многом имели схожую историю течения болезни: в обоих наблюдениях беременность первая, отсутствуют регулярные наблюдения в женской консультации, схожие первые клинические проявления в виде выделений из половых путей. Дважды при поступлении была зарегистрирована внутриутробная гибель плода, а после родоразрешения развивалась картина сепсиса или септического шока, в обоих случаях сопровождавшаяся ДВС - синдромом, различной степени выраженности. Так же в обоих наблюдениях после исследования абортированного материала обнаруживалась картина гнойного хориоамнионита, что было трактовано как входные ворота для сепсиса. Состояние одной из умерших в значительной степени осложнилось за счет дефекта подключичной артерии, которой образовался при попытке катетеризации правой подключичной вены, что сопровождалось образованием массивной подкожной гематомы в области пункции, однако, данное осложнение не специфично именно для беременных, рожениц и родильниц.

Последнее наблюдение в данной подгруппе имело определенной особенности течения, поскольку во многом было связано с выраженными метаболическими расстройствами, на фоне которых развилась внутриутробная гибель плода.

**Погибшее плодное яйцо и непузырный занос O02.0.** Женщина, 34 лет на сроке гестации 17 недель поступила экстренно, в тяжелом состоянии, сознание – оглушение, не критична, заторможена, отмечалась многократная рвота, в неврологическом статусе-диффузное снижение мышечного тонуса, отсутствие движения в конечностях. При проведении люмбальной пункции был получен белок в концентрации 1,7г/л, в анализе крови отмечался лейкоцитоз до  $12,7 \times 10^9/\text{л}$ .

Из анамнеза известно, что в течение 7 дней до госпитализации у пациентки были многократные эпизоды неукротимой рвоты, в связи с чем она не употребляла пищу и воду, а в течение последних 3 дней наблюдалось угнетение сознания. На сроке 12-13 недель беременности проходила стационарное лечение с признаками

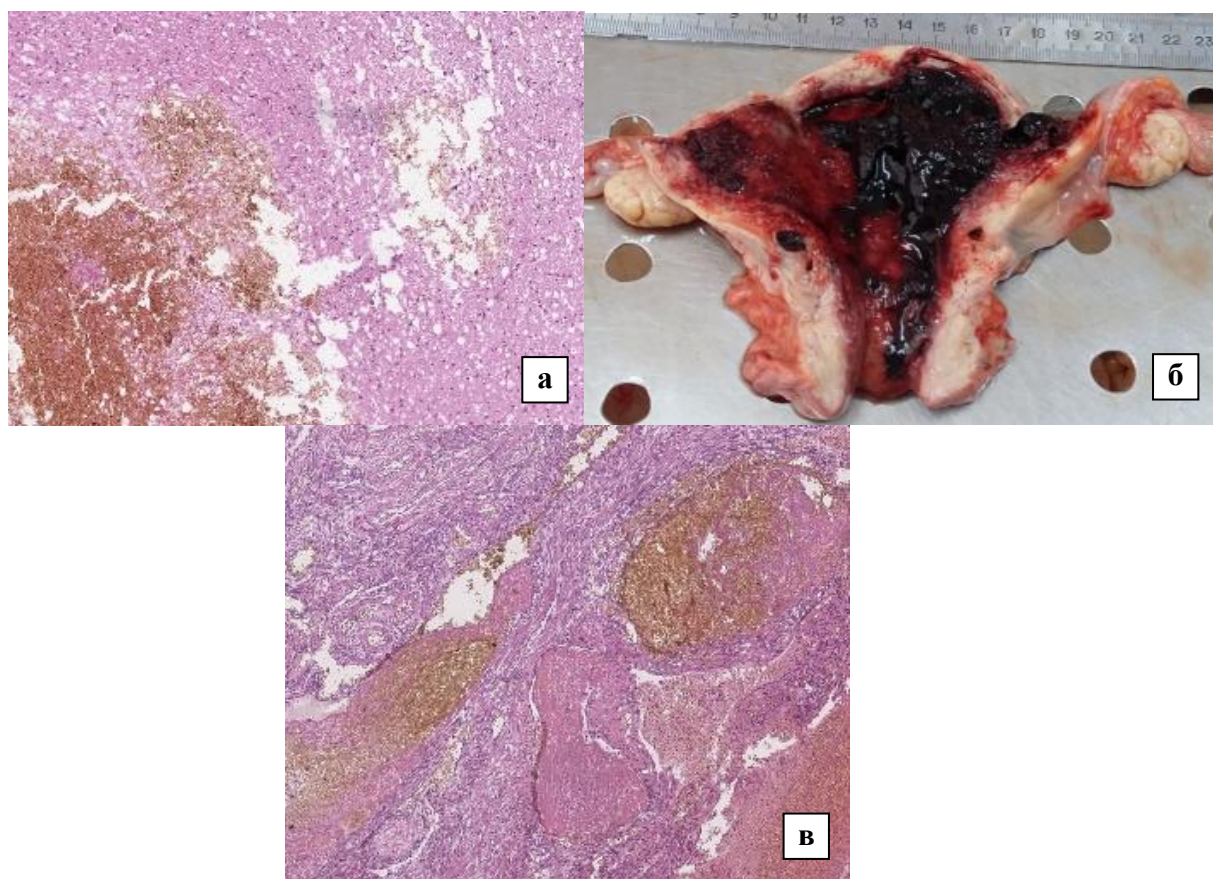
начавшегося выкидыша, гестоза I половины беременности средней степени тяжести.

В данную госпитализацию по решению консилиума было назначено медикаментозное прерывание беременности миролютом 100 мкг. Произошел индуцированный выкидыш плодом мужского пола, масса которого составляла 160г, без видимых пороков развития. На следующий день было произведено инструментальное удаление остатков плацентарной ткани в связи с неполным выкидышем. По данным гистологического исследования – в плаценте острый децидуит, к тому же были выявлены гнилостные изменения ткани плода. Отмечено ухудшение состояния в виде отрицательной неврологической динамики, угнетение сознания до сопора, появление анизокории, гипертермия. Данное состояние расценено как нарастающий отек головного мозга, больная переведена на ИВЛ.

В связи с обнаруженной по УЗИ органов малого таза свободной жидкости в полости матки произведена санационная гистероскопия, вакуум-аспирация полости матки с последующим диагнозом гематометра, хронический эндометрит. Тем временем, у пациентки просматривается гипертермия ( $39,5^{\circ}$ - $38^{\circ}$ ), на ЭХО-КГ признаки диффузных изменений миокарда со снижением сократимости. При исследовании лабораторных анализов крови: анемия (Hb 109 г/л), тромбоцитопения ( $196 \times 10^9$ /л), лейкоцитоз ( $18,5 \times 10^9$ /л), увеличение печеночных трансаминаз (АЛТ 90-112 МЕ/л, АСТ 177-193МЕ/л), признаки почечной недостаточности (креатинин 104 мкмоль/л). Несмотря на проводимую терапию у пациентки отмечались неоднократные эпизоды остановки кровообращения, во время которых констатировалась клиническая смерть.

На патологоанатомическом вскрытии выявлены признаки сепсиса, инфекционно-токсического шока, осложнившие течение основного заболевания. Диагноз сепсиса был подтвержден посевом аутопсийной крови (рост грамм-отрицательной флоры: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), в посевах из полости матки - рост *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*. В пользу инфекционно-токсического шока говорят кровоизлияния в селезенке, обширные кровоизлияния в корковом веществе надпочечников, множественные очаговые кровоизлияния в веществе головного мозга (Рисунок 19а), очаговые субарахноидальные кровоизлияния, «шоковые почки», обширные кровоизлияния в слизистых оболочках лоханок и чашечек почек, мочевого пузыря, желудка, тонкой и толстой кишок. Выраженная токсинемия обусловлена появлением очагов метаболического повреждения в миокарде левого желудочка и центрлобулярные некрозы печени. При исследовании срезов матки из МПЛ – частичная эпителизация эндометрия наряду с наличием децидуальной ткани с многоядерными гигантскими клетками, с обширными кровоизлияниями, участками некроза (Рисунок 19б,в).



**Рисунок 19 а - вещество головного мозга с периваскулярным и перицеллюлярным отеком, очаговыми кровоизлияниями и фокусами некроза, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; б - макроскопическая картина матки на 14-е сутки после выкидыша; в- микроскопическая картина плацентарного ложа с наличием децидуальной ткани с многоядерными**

**гигантскими клетками, с обширными кровоизлияниями, участками некроза, тромбозом сосудов, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50**

На основании клинико-морфологических данных был выставлен основной диагноз: неразвивающаяся беременность 17 недель с внутриутробной гибелью плода на фоне неукротимой рвоты беременных (по клиническим данным). Сепсис с развитием септического (инфекционно-токсического) шока явился наиболее серьезным осложнением, проявлением которого в том числе стала и двусторонняя очагово-сливная пневмония.

Данное наблюдение демонстрирует важность своевременной диагностики такого заболевания, как неукротимая рвота беременных, поскольку данная патология может запустить последовательность осложнений, которые могут привести к летальному исходу. Неукротимая рвота у беременной сопровождалась отказом от приема пищи и воды, что привело к серьезным метаболическим осложнениям и способствовало внутриутробной гибели плода. Присоединившаяся инфекция в сочетании с метаболическими нарушениями быстро приобрела картину сепсиса с развитием шока.

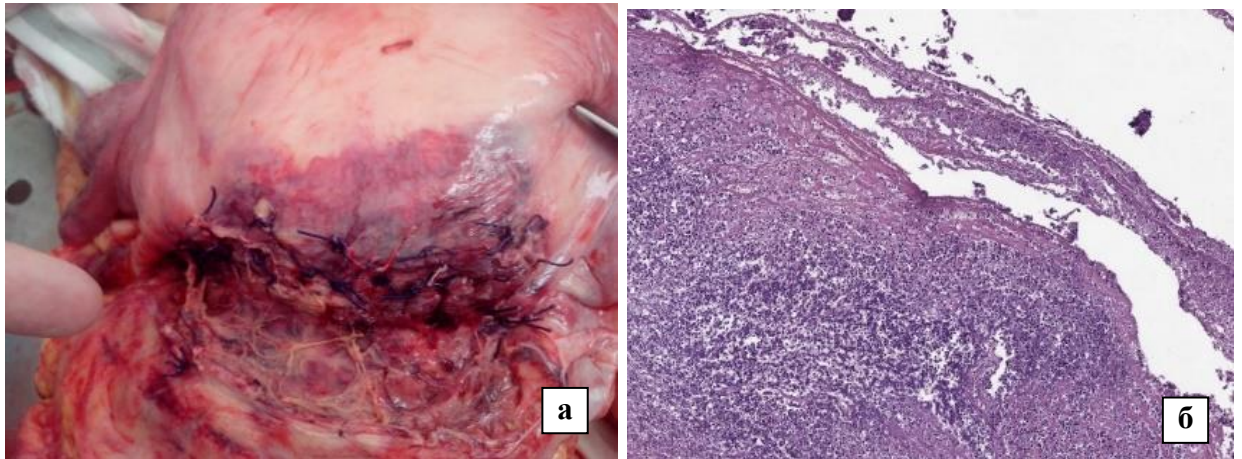
В двух наблюдениях был диагностирован сепсис после операции кесарево сечение.

**Послеродовой сепсис (O85).** Пациентка 18 лет, на сроке 39-40 нед беременности поступила по СМП с диагнозом водянка беременных для дообследования и наблюдения за развитием родовой деятельности. В процессе течения 2-го периода родов из-за отсутствия продвижения головки плода во время схваток с формирующейся родовой опухолью, хронической гипоксией плода и наличием клинически узкого таза родоразрешение проведено путем операции КС с кровопотерей 700мл. На вторые сутки после родов развился парез кишечника с нарушением отхождения газов и повышение температуры до 39,4<sup>0</sup>. На четвертые сутки, на фоне комплексной терапии, из полости матки появились мутные выделения с запахом. При посеве содержимого полости матки установлено



наличие *Staf. Epidermidis*, проведен лаваж полости матки. На 6-е сутки после оперативного вмешательства выявляется повышение температуры до 38-40<sup>0</sup>, так же в анализах крови отмечается гипопроотеинемия, гипоальбуминемия и анемия (до 54г/л). При выполнении гистероскопии: шов на матке после операции КС с наложениями фибрина, определяется картина эндометрита. На 7-е сутки, с целью исключить подозрения на несостоятельность швов на матке, произведена релапаротомия в условиях распространенного серозно-фибринозного перитонита с переливанием плазмы (1200мл) и эритроцитарной массы (1415мл). Несмотря на проводимую антибактериальную терапию сохранялась гипертермия 38-41<sup>0</sup>С.

При патологоанатомическом исследовании выставлен диагноз послеродовый сепсис, проявившийся острым гнойно-некротическим эндометритом, гнойным цервицитом (бактериальный посев из операционной раны-*Pseudomonas aeruginosa*), очаговым серозным менингитом, миокардитом и гепатитом. В брюшной полости 1000мл мутного содержимого, на петлях кишечника определяются наложения нитей фибрина. В области послеоперационных швов на матке определяются наложения фибрина, очаговый некроз миометрия, в центральной части шва наличие участка несостоятельности (Рисунок 20а). В операционном материале, полученном при кюретаже матки, определяется гнойно-некротическая ткань и фибрин. Микроскопическое исследование подтвердило диагноз: в теле матки определяются остатки некротизированного эндометрия, в миометрии диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация, в просвете артерий наличие пристеночных смешанных тромбов. В шейке матки субтотальный некроз с инфильтрацией лейкоцитами. В области операционной раны выявлены некроз и кровоизлияния с выраженной воспалительной инфильтрацией. В области повторно наложенных швов - гнойно-некротические изменения, в теле матки признаки продолжающегося эндомиометрита, захватывающего более 2/3 толщины миометрия на всем протяжении (Рисунок 20б).



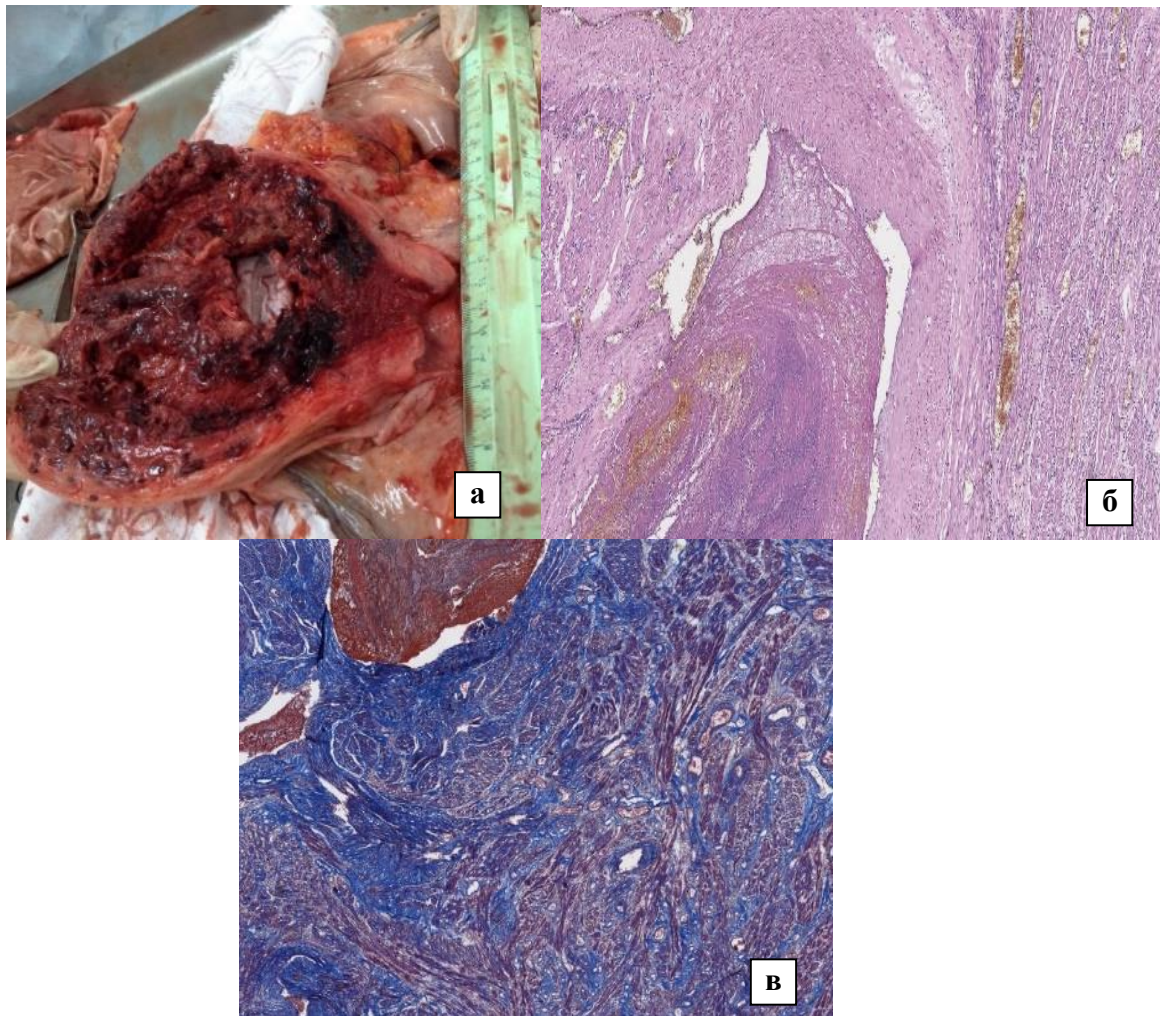
**Рисунок 20 а - макроскопическая картина матки с наложенными хирургическими швами; б - микроскопическая картина гнойно-некротического воспаления в области несостоятельного шва матки, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50**

**Инфекция хирургической акушерской раны (О86.0).** Роженица, на сроке 40-41 недель беременности поступила в родах с диагнозом: гестоз, маловодие, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Родоразрешение произведено путем операции КС в условиях повышения температуры до  $37,2^{\circ}\text{C}$ , увеличения количества белка в моче (до  $1,3\text{г/л}$ ), наличии лейкоцитоза (до  $16,7 \times 10^9/\text{л}$ ), анемии ( $106\text{ г/л}$ ). В течение пяти дней наблюдалось снижение лейкоцитов, в связи с чем пациентка была выписана с рекомендациями домой. Через четыре дня родильница поступает в больницу с жалобами на боли в эпигастрии, тошноту, слабость и повышение температуры до  $37,5^{\circ}\text{C}$ . При обследовании состояние больной тяжелое, заподозрена несостоятельность шва на матке с развитием перитонита. При проведении экстренной лапаротомии в брюшной полости определялось 500мл мутного сероватого жидкого содержимого, яичники с множественными кровоизлияниями, в области нижнего сегмента матки определялся некротический дефект  $10 \times 5\text{см}$ . Учитывая репродуктивный возраст, больной решено выполнить органосохраняющую операцию - метропластика, выскабливание полости матки, ревизия, санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде сохранялись температура, лейкоцитоз (до  $33 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия, азотемия



(мочевина-14,2-16,9ммоль/л, креатинин 144-164мкмоль/л), в том числе отмечалось снижение сократительной функции левого желудочка с подъемом МВ-фракции КФК (52,3-71,9 МЕ/л), тахикардия (ЧСС 174 в мин), гипотония (АД 110/60мм.рт.ст). В результате проведения лабораторно-инструментальных исследований выявлено снижение сократимости перегородки сердца и низкий уровень прокальцитонина, вследствие чего был заподозрен инфекционно-токсический шок с развитием острого миокардита.

В ходе патологоанатомического исследования поставлен диагноз инфицированная рана тела матки с развитием несостоятельности и перфорации в области шва на матке (Рисунок 21а) в условиях разлитого серозно-геморрагического перитонита с развитием сепсиса, проявившегося в качестве гиперплазии селезенки, гнойной бронхопневмонии, наличии лейкоцитарных и фибриновых тромбов в сосудах миокарда, головного мозга, легких. Микроскопическая картина подтвердила наличие сепсиса: тело матки с выраженным эндомиометритом с наличием слоистых тромбов в просвете сосудов с реканализацией во всех слоях миометрия (Рисунок 21б), так же в области МПЛ со стороны просвета матки определяются остатки некротизированной децидуальной оболочки, незначительная воспалительная инфильтрация. В области шва тела матки определялись участки некроза миоцитов с кровоизлияниями, относительно сохранные клетки, воспалительная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, смешанные тромбы в просвете сосудов. При окраске по Маллори: избыток интерстициальной соединительной ткани и резкая окраска миоцитов (Рисунок 21в).



**Рисунок 21 а - область хирургического разреза с гематомой; б - слоистые тромбы в просвете сосудов с реканализацией во всех отделах миометрия, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; в - фиброз в области шва тела матки после операции КС, окр. по Маллори, ув. х50**

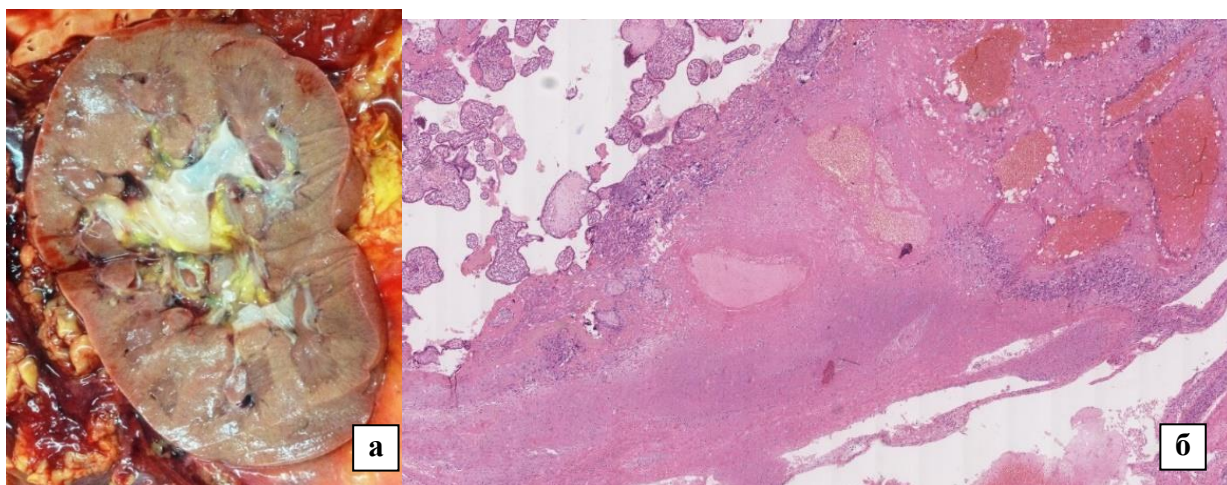
### **3.1.3. Акушерские кровотечения**

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).

**Длительное или массивное кровотечение, вызванное абортom, внематочной и молярной беременностью.**

Больная 27-и лет экстренно поступила в стационар, с жалобами на схваткообразные боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. Из анамнеза известно, что данная беременность вторая (первая беременность в 2013г – кесарево сечение по поводу слабости родовой деятельности), желанная. В 10 недель беременности находилась на амбулаторном лечении с диагнозом: начавшийся выкидыш. Следует отметить, что на учете в женской консультации не состояла. При поступлении - состояние удовлетворительное, АД 120/70 мм.рт.ст, ЧДД 16 уд. в мин., отмечаются нерегулярные схватки, плодный пузырь цел. На УЗИ – признаки ретроплацентарной гематомы, отслойка плаценты. Через 12 часов после поступления произошел выкидыш мертвым плодом мужского пола, послед выделился самостоятельно, имеются дефекты плаценты и оболочек, была выполнена инструментальная ревизия полости матки с удалением остатков плаценты и оболочек. Кровопотеря составила 100 мл. Еще через 8 часов состояние больной ухудшается, появляются кровяные выделения из половых путей в объеме 500 мл. Производится ревизия полости матки, вакуум-аспирация содержимого: получена кровь без сгустков. Отмечается падение гемоглобина крови до 63г/л в связи с чем был констатирован геморрагический шок. Отмечается прогрессивное снижение АД до 80/50 мм.рт.ст, прогрессирование анемии (Hb до 47 г/л, а затем до 38 г/л). Также была проведена процедура высокообъемной вено-венозной гемофильтрации из доступа катетеризированной правой бедренной вены. На патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки геморрагического шока и ДВС-синдрома: малокровие внутренних органов в том числе почек (Рисунок 22а), множественные кровоизлияния на серозных оболочках, кровоизлияния в надпочечниках, миокарде, оболочках головного мозга и в слизистых оболочках. Кроме того, находкой явилась гематома в клетчатке малого таза с распространением на правую паранефральную жировую клетчатку, источником которой явилась травма катетером с разрывом стенки подвздошной вены при

подготовке к гемофильтрации. Микроскопическое исследование плаценты и оболочек плода выявило признаки острой плацентарной недостаточности: децидуальная ткань с очаговыми некрозами, кровоизлияниями, лейкоцитарной инфильтрацией, хориальная пластинка отёчная с очаговыми отложениями гемосидерина, ворсины незрелые с полнокровными сосудами, ретроплацентарно – частично гемолизированная кровь (Рисунок 22б). Таким образом, пусковым механизмом для развития таких осложнений как геморрагический шок и ДВС-синдром в данном наблюдении послужил поздний самопроизвольный выкидыш в сроке беременности 17-18 недель при наличии ретроплацентарной гематомы с отслойкой плаценты.



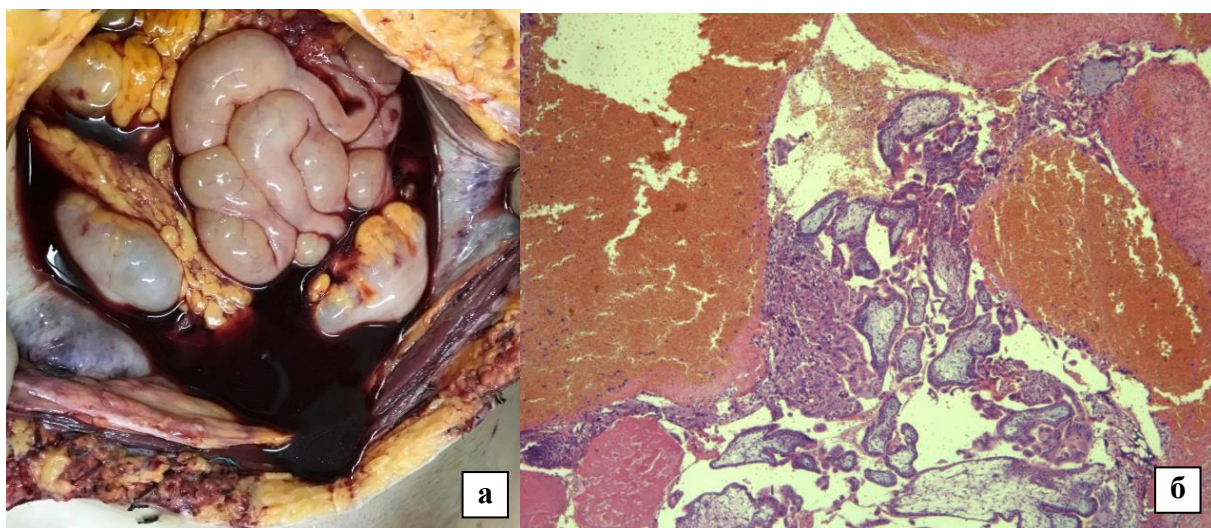
**Рисунок 22 а - макроскопическая картина «малокровных» почек бледно-серого цвета на разрезе, граница между корковым и мозговым слоем нечеткая; б - микроскопическая картина плацентарной ткани с отеком, кровоизлияниями, ворсины хориона незрелые, ретроплацентарно кровоизлияния различной давности, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50**

В другом наблюдении пациентка, 24 лет, поступила с жалобами на боли в нижних отделах живота в течение последних 2-х часов, общую слабость, потерю сознания, сухость во рту, учащенное сердцебиение. В анамнезе у женщины одна беременность, закончившаяся своевременными самопроизвольными родами. Настоящее ухудшение в течение последней недели, когда появились кровяные

выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота, боли усилились в день поступления. При поступлении пульс 92 уд. в мин., АД 95/70 мм.рт.ст., ЧДД 17 в мин. После обследования выставлен диагноз «Внутрибрюшное кровотечение. Апоплексия яичника? Внематочная беременность?». По экстренным показаниям пациентка доставлена в операционную, при ревизии полости малого таза выявлено 2500мл алой крови, правая труба синюшно-багрового цвета, имбибирована кровью, расширена, с наличием сквозного дефекта. Была произведена сальпингэктомия справа, резекция правого яичника, операция сопровождалась проведением аутогемотрансфузии (собрано 2300мл крови, после обработки системой произведена обратная трансфузия в объеме 800мл эритроцитарной массы). В послеоперационном периоде состояние пациентки оставалось крайне тяжелым, проводили переливание свежзамороженной плазмы, пациентка оставалась на ИВЛ. В последующем отмечена отрицательная динамика – появилась брадикардия до 40 уд. в мин. АД снизилось до 60/30 мм. рт. ст., сатурация - 60%. Отмечались неоднократные эпизоды остановки кровообращения, за которыми следовали реанимационные мероприятия. На патологоанатомическом вскрытии при исследовании полостей тела в брюшной полости обнаружено 560 мл темно-красной жидкости со сгустками крови (Рисунок 23а), в грудной – двусторонний пневмоторакс, источником которого явились дефекты висцеральной плевры на диафрагмальной поверхности. В области правого маточного угла имеется участок яичника с прилегающим связочным аппаратом, с наличием множественных узловых швов кетгутом, также яичниковая артерия, из которой выступает темно-красный рыхлый тромб. Так же характерной находкой явилось малокровие внутренних органов. При микроскопическом исследовании в срезах из области дефектов плевры - определялось очаговое отслоение висцеральной плевры с разрывом, в прилежащей легочной ткани кровоизлияния и щелевидные дефекты без воспалительной инфильтрации. В ткани почки диффузная зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев с очаговыми их некробиотическими изменениями, что укладывается в картину «шоковых» почек. Морфологическое исследование операционного материала подтвердило наличие нарушенной



трубной беременности (Рисунок 23б) с разрывом стенки правой маточной трубы, что и было рубрифицировано в качестве основного заболевания. Основными осложнениями явился геморрагический шок, развитию которого от части способствовало рецидивирующее внутрибрюшное кровотечение из правой яичниковой артерии, возникшее в послеоперационном периоде. Развитие очаговых сквозных дефектов висцеральной плевры нижней доли левого легкого и средней доли правого легкого (баротравмы легких) с двусторонним пневмотораксом и коллапсом легких трактовались как осложнение интенсивной терапии (ИВЛ) явились последним этапом в цепи патологических процессов, приведших к летальному исходу.



**Рисунок 23 а - макроскопическая картина вскрытой брюшной полости с наличием свободной жидкости геморрагического вида; б - микроскопическая картина нарушенной трубной беременности с обширными кровоизлияниями, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

Оба представленных случая объединяет непосредственная причина смерти, связанная с проявлениями геморрагического шока, хотя пусковой механизм у них различается. В одном случае относительно небольшая кровопотеря была связана с отслойкой плаценты и внутриутробной гибелью плода на сроке 17-18 недель гестации, в то время как в другом наблюдении имело место нарушенная

внематочная беременность с разрывом стенки маточной трубы и значительным внутрибрюшным кровотечением.

**Другие кровотечения в раннем послеродовом периоде O72.1.** Пациентка 24 лет, на сроке 36 недель беременности с преждевременным излитием околоплодных вод, в первом периоде родов экстренно доставлена в родильный дом. Соматический анамнез отягощен нарушением проводимости сердца в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Во время первых преждевременных родов появился живой недоношенный мальчик массой 2990г. Во время третьего периода родов возникли осложнения, проявившиеся затрудненным отхождением плаценты (дефект последа), по поводу чего было произведено ручное обследование полости матки. В раннем послеродовом периоде развилось гипотоническое кровотечение (общая кровопотеря составила 3600мл), в связи с чем произведена нижнесрединная лапаротомия, перевязка маточных артерий, внутренних подвздошных артерий. В ходе продолжающегося кровотечения на матку наложены гемостатические швы.

При патологоанатомическом исследовании, основываясь на клинические данные, был подтвержден диагноз гипотонического маточного кровотечения в послеродовом периоде, так как были обнаружены проявления геморрагического шока: «шоковые» почки, «шоковые» легкие, а также признаки постгипоксической энцефалопатии в виде очагов некроза нейронов коры больших полушарий и глиии, резко выраженного перицеллюлярного и периваскулярного отека. Находкой при микроскопическом исследовании стало обнаружение признаков подострого миокардита в виде очаговой лимфо-гистиоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации миокарда, явившегося сочетанным заболеванием. Еще одной находкой стало обнаружение выраженной лейкоцитарной инфильтрации эндо- и миометрия с участками абсцедирования и контаминацией кокковой флорой, что было расценено как проявление манифестации гнойного эндометрита и рубрифицировано как осложнение основного заболевания.

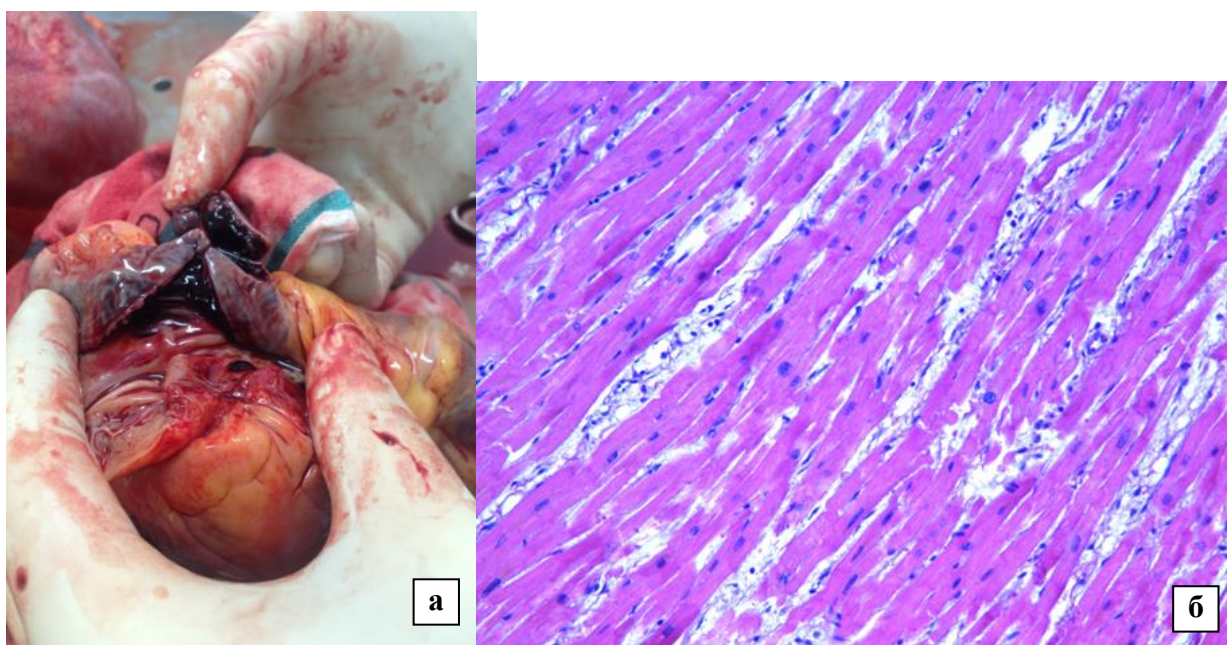
Во втором случае пациентка на сроке 39 недель беременности поступила в родильный дом с клиникой начавшейся родовой деятельности. Данная беременность вторая. Произведена операция КС по поводу предполагаемого крупного плода, анатомического сужения таза. Операция производилась под спинально-эпидуральной анестезией с помощью введения препарата «Маркаин Спинал». После извлечения живого мальчика состояние пациентки резко ухудшилось в виде угнетения самостоятельного дыхания, явления острой сердечно-сосудистой недостаточности. После проведения реанимационных мероприятий сердечный ритм был восстановлен, операция продолжена, но появилось кровотечение. На матку наложен второй ряд непрерывных швов, так же контрлатеральные и компрессионные швы. Матка гипотонична, кровопотеря на момент завершения операции составляла 1500мл. Учитывая гипотонию и продолжающееся кровотечение были перевязаны внутренние подчревные артерии, на этот момент кровопотеря составляла 3000мл. При ревизии малого таза выявлено продолжающееся кровотечение из верхних отделов брюшной полости источником которого являлись дефекты капсулы печени, а также надрыв капсулы селезенки. Была произведена операция спленэктомия, экстирпация матки. В ходе продолжающегося внутрибрюшного кровотечения и общей потери крови 5000мл произведена релапаротомия, ушивание гематомы печени.

На патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки тромбоэмболического синдрома: тромбоз основной и правой средней мозговой артерий с обширными инфарктами головного мозга, ветви левой почечной артерии с инфарктом в нижнем полюсе левой почки, тромбоз вен малого таза и ушка правого предсердия, тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии, что вместе с клиникой продолжающегося кровотечения укладывается в картину ДВС-синдрома. Миокард красно-коричневого цвета с кровоизлиянием 1,8x1,5см. При патоморфологическом исследовании сердца определяется фрагментация кардиомиоцитов, отек межучной стромы, очаговый лейкостаз, мелкоочаговая инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, в области межжелудочковой



перегородки-субэндокардиальное кровоизлияние, в срезах из ушка правого предсердия выявлен эритроцитарно-лейкоцитарный тромб. В головном мозге ткань отечна, с обширными некробиотическими и некротическими изменениями, с очагами периваскулярной инфильтрации (Рисунок 23).

По результатам патологоанатомического вскрытия с последующим микроскопическим и микробиологическим исследованием, изучения медицинской документации можно заключить, что смерть пациентки наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, развившейся во время вторых срочных оперативных родов (кесарево сечение) в головном предлежании при беременности на сроке 39 недель, осложнившейся гипотоническим маточным кровотечением с развитием гиповолемического шока и сепсиса с проявлением ДВС-синдрома и тромбозом эмболического синдрома.



**Рисунок 23 а - макроскопическая картина сердца с тромбом в ушке предсердия; б - фрагментация кардиомиоцитов с очаговым лейкостазом и инфильтрацией лимфоцитами, плазмоцитами, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

### 3.1.4. Акушерская эмболия сгустками крови

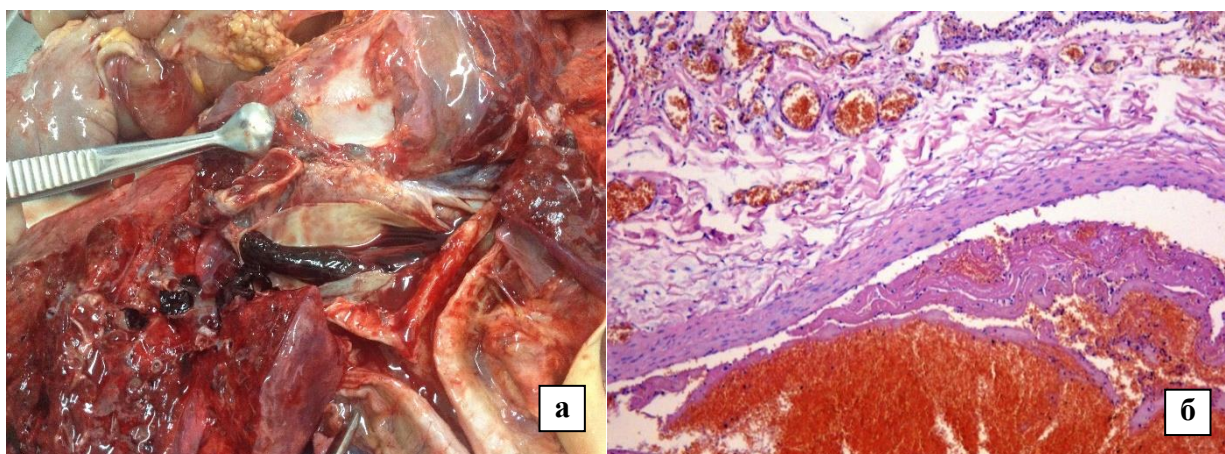
В нашем исследовании были выявлены четыре наблюдения, в которых летальный исход наступил от тромбоэмболических осложнений. Средний возраст умерших составил  $32,3 \pm 5,9$  лет, в 50% случаев речь шла о первородящих, в оставшихся двух наблюдениях в анамнезе уже были одни роды.

В первом наблюдении дебют заболевания пришёлся на первые сутки после первых преждевременных оперативных родов в сроке беременности 33-34 недели бихориальной биамниотической двойней. Умершая имела отягощенный акушерский анамнез: в I триместре – ПЭ средней степени тяжести со стационарным лечением и угрозой прерывания, во II триместре – анемия легкой степени, гиперкоагуляция, протеинурия, в III, с 28-и недель, отеки. Общая прибавка в весе составила 14 кг. На первые сутки после родов отмечалась кратковременная потеря сознания, упала в коридоре, отмечалось затрудненное дыхание, в связи с чем переведена на ИВЛ. По КТ картина двусторонней ТЭЛА (основной ствол правой легочной артерии, а также долевые и сегментарные ветви правой и левой легочной артерии).

Во втором случае умершая так же имела отягощенный акушерский анамнез: во II триместре отмечалась анемия; в III триместре: на 34 неделе угроза прерывания. Однако на сроке 38-39 недель беременности было выполнена операция оперативного родоразрешения, без особенностей. На первые сутки после операции пациентка попросилась в туалет, где потеряла сознание. При осмотре: кожные покровы цианотичные, носогубный треугольник синий, зрачки D=S, сужены, дыхание и сердцебиение не определяются.

В обоих описанных случаях изменения, описанные при патологоанатомическом исследовании во многом схожи. При исследовании дыхательной системы были обнаружены признаки массивной тромбоэмболии правой, левой легочной артерии и их сегментарных ветвей, источником которой в обоих случаях явился флеботромбоз голени (Рисунок 24). Однако в первом

наблюдении обращал на себя внимание рецидивирующий характер эмболии, что привело к образованию сегментарных геморрагических инфарктов обоих легких с очаговой полисегментарной пневмонией, а также присоединение признаков полиорганной недостаточности (гипопротеинемия, «шоковые» почки, уремия, жировой гепатоз с некрозами паренхимы печени, асцит с примесью крови, двусторонний гидроторакс), в то время как второй случай характеризовался быстрым наступлением летального исхода непосредственно от ТЭЛА.



**Рисунок 24 а – внешний вид легкого на разрезе с обтурирующими темно-красными тромбоемболами в просвете легочной артерии и сегментарных ветвей; б - микроскопическая картина стенки легочной артерии с наличием смешанного тромбоембола в просвете, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

Третья больная изначально была доставлена в тяжелом состоянии, без сознания, с признаками антенатальной гибели плода на сроке беременности 32-33 недели, что потребовало оперативного родоразрешения. В ближайшем послеоперационном периоде по дренажу и из половых путей кровотечение (всего с учетом операции – 1500мл), выполнена релапаротомия с перевязкой маточных сосудов. Следует отметить, что у больной в анамнезе тяжелая сочетанная травма костей малого таза: множественные переломы лонных и седалищных костей, вертлужных впадин, крестца, бедренных костей по поводу чего были проводились неоднократные операции остеосинтеза.

При проведении патологоанатомического исследования также были обнаружены обтурирующие тромбоэмболы в просвете легочного ствола и сегментарных ветвей. Источником эмболии стали эритроцитарные тромбы вен малого таза и нижних конечностей. Кровоизлияния в области оперативного вмешательства и маточное кровотечение развились в рамках такого осложнения как ДВС-синдром, в пользу которого говорят обнаруженные при микроскопическом исследовании фибриновые тромбы в сосудах гемомикроциркуляторного русла. Микроскопическое исследование так же подтвердило наличие эритроцитарных тромбов с краевым отложением фибрина в легочных артериях.

В последнем случае клиническая симптоматика появилась после срочных самопроизвольных родов на сроке беременности 39-40 недель, которые осложнились нарушением отделения плаценты, что потребовало проведения ручного выскабливания. После процедуры роженица пожаловалась на внезапно возникшую общую слабость, затруднение дыхания, озноб, при осмотре – состояние тяжелое, бледность кожных покровов, ЧД 30 в мин., АД 70/40 мм. рт. ст., тахикардия 120 в мин. Отмечалось образование гематомы в области промежности и боковой стенки влагалища (500мл), кровотечение из мягких тканей половых путей (общая кровопотеря – 4500мл).

На патологоанатомическом вскрытии выявлены характерные признаки тромбоэмболии бифуркации легочного ствола и мелких ветвей легочных артерий, источником которой послужили вены жировой клетчатки малого таза. Среди осложнений наиболее значимую роль в танатогенезе сыграл развившийся ДВС-синдром, проявивший себя кровотечением из полости матки и мягких тканей половых путей, а также образованием гематомы правой боковой стенки влагалища и промежности.

В большинстве случаев ТЭЛА (75%) развивается в ближайший послеоперационный период (в нашем исследовании – в течение первых суток).

Источником эмболии в половине случаев могут быть вены нижних конечностей (области голени), а также вены жировой клетчатки малого таза. В 50% случаев ТЭЛА осложняется ДВС-синдромом, в одном наблюдении протрагированная ТЭЛА способствовала развитию периинфарктной пневмонии и присоединению полиорганной недостаточности. Лишь в одном случае чрезвычайно быстрое наступление летального исхода позволяет говорить о ТЭЛА как о первоначальной и непосредственной причине смерти.

### **3.1.5. Другие осложнения спинномозговой и эпидуральной анестезии во время родов и родоразрешения**

В нашем исследовании в двух случаях смерть наступала от осложнений, связанных с эпидуральной анестезией.

В первом наблюдении пациентка 26-ти лет на сроке 40 недель беременности в I периоде родов поступает в родильный дом с жалобами на нерегулярные тянущие боли внизу живота и поясничной области в течение часа. С целью обезболивания родов была произведена местная анестезия 2% раствором лидокоина 4,0. В эпидуральное пространство введена тест-доза 0,2% наропина (8мг). У женщины резко ухудшилось самочувствие, наблюдалось побледнение кожных покровов, сливная сыпь на коже шеи, отечность губ, лица, спутанность сознания, брадикардия, отсутствие АД, отек гортани. Начаты реанимационные мероприятия. Роженица была транспортирована на операцию КС. Дальнейшее ухудшение состояния пациентки обусловлено постаноксической энцефаломиелопатией, водно-электролитными и метаболическими нарушениями.

По результатам патологоанатомического вскрытия и анализа медицинской документации был установлен диагноз анафилактический шок, развившийся при проведении эпидуральной анестезии, осложнившийся ДВС-синдромом. Были обнаружены тромбы в сосудах гемомикроциркуляторного русла, множественные тромбы в артериях основания головного мозга и их ветвях, субарахноидальные кровоизлияния, тромб во внутривенной артерии с крупным некрозом правой

доли печени, а также крупноочаговый некроз межжелудочковой перегородки сердца (давностью 2-3 недели) и гнойно-некротический менингоэнцефалит.

При микроскопическом исследовании выявлена патология последа, проявившаяся хронической плацентарной недостаточностью, признаками внутриутробной гипоксии плода.

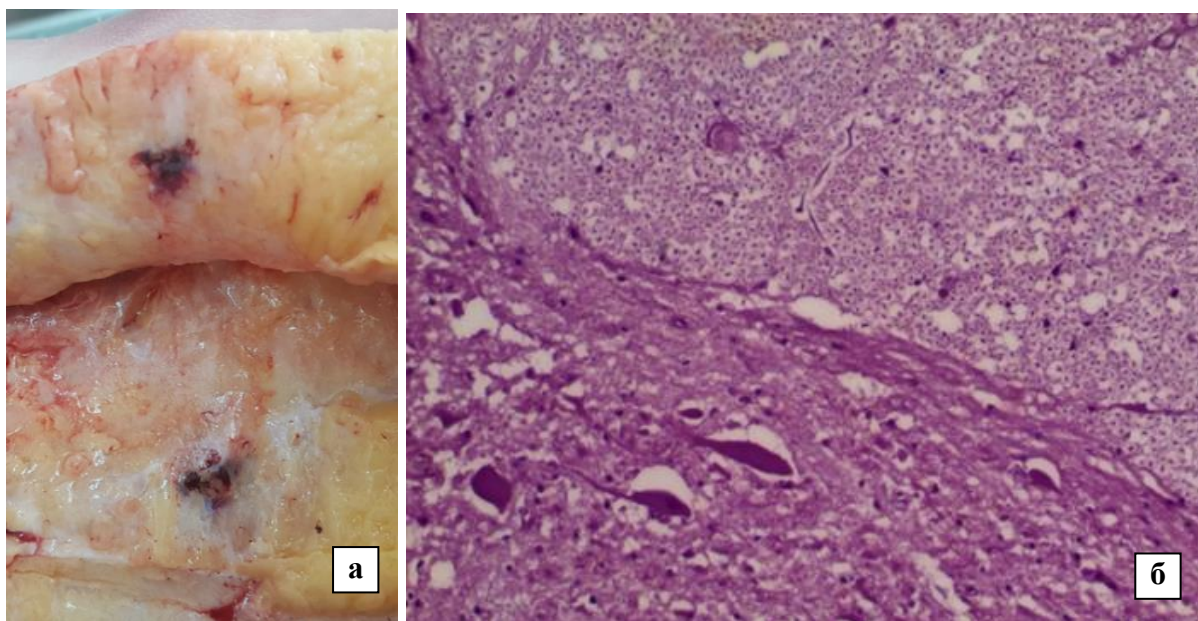
Во втором случае женщина поступила в родильный дом на сроке 38-39 недель беременности с жалобами на подтекание околоплодных вод, ноющие боли внизу живота. Данная беременность третья (первая завершилась фармакологическим абортом, вторая – оперативными срочными родами по поводу слабости родовой деятельности). Учитывая отягощенный акушерский анамнез (угроза прерывания беременности на сроке 16-17 недель, рубец на матке, чрезмерная прибавка в весе, общеравномерно-суженный таз, анемия беременных, хронический пиелонефрит, отеки конечностей, эндометриоз передней брюшной стенки в области послеоперационного рубца), было принято решение о родоразрешении путем операции кесарево сечение. После проведения спинномозговой анестезии препаратами бупивакаин, лидокаин произошло падение давления, затруднение дыхания, угнетение сознания. Первая попытка интубации трахеи неудачная, отмечена фибрилляция желудочков. При повторной интубации трахеи с помощью эндоскопической техники резко нарастают признаки легочно-сердечной недостаточности.

При патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки шока: «шоковые» легкие, «шоковые» почки, обширные и множественные кровоизлияния в надпочечниках, аденогипофизе, в оболочках и веществе головного мозга, в слизистых оболочках внутренних органов. При дополнительном ИГХ исследовании области послеоперационного рубца в области матки (выявлена очаговая экспрессия к desmin и vimentin) обнаружена картина неоднородных локальных участков рубцовых изменений в миометрии и разноориентированных



пучков гладкомышечных клеток, что укладывается в картину несостоятельности послеоперационного рубца.

При прицельном исследовании области спинномозговой анестезии обнаружены очаги кровоизлияний в подкожно-жировой клетчатке, паравертебральных мягких тканях с отеком (Рисунок 25а). Микроскопическое исследование ткани спинного мозга в проекции введения лекарственных препаратов показало отек оболочек и собственно вещества мозга с очаговыми некротическими изменениями (Рисунок 25б). Таким образом, обнаруженные клинично-морфологические изменения позволили установить, что первоначальной причиной смерти явился шок, развившийся при проведении спинномозговой анестезии во время операции КС.



**Рисунок 25 а – макроскопическая картина подкожной клетчатки с очаговыми кровоизлияниями в паравертебральных мягких тканях в проекции катетера от спинномозговой анестезии; б - очаговые кровоизлияния, некробиотические и некротическими изменения ткани мозга с выпадением нейронов и перичеселлюлярным отеком в проекции катетера, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

Острый характер смерти в обоих наблюдениях, а также хронологическая связь с оперативным родоразрешением потребовало исключение диагноза ЭОВ.

Оба представленных случая объединяет первоначальная причина смерти, связанная с развитием негативной реакции при проведении эпидуральной анестезии при оперативном родоразрешении. В обоих наблюдениях имеет место острый дебют заболевания, ассоциированный именно с введением лекарственного препарата при проведении спинномозговой анестезии (в одном наблюдении - нарופן, в другом – бупивакаин). «Шоковый» характер изменений внутренних органов и характерные изменения в области проведения анестезии также свидетельствуют о наличии анафилактикоидной реакции.

### **3.1.6. Шок матери во время или после родов и родоразрешения**

В двух случаях в заключении о причине смерти роженицы значится акушерский шок – диагноз, требующий междисциплинарного коллегиального решения и являющийся во многом диагнозом исключения.

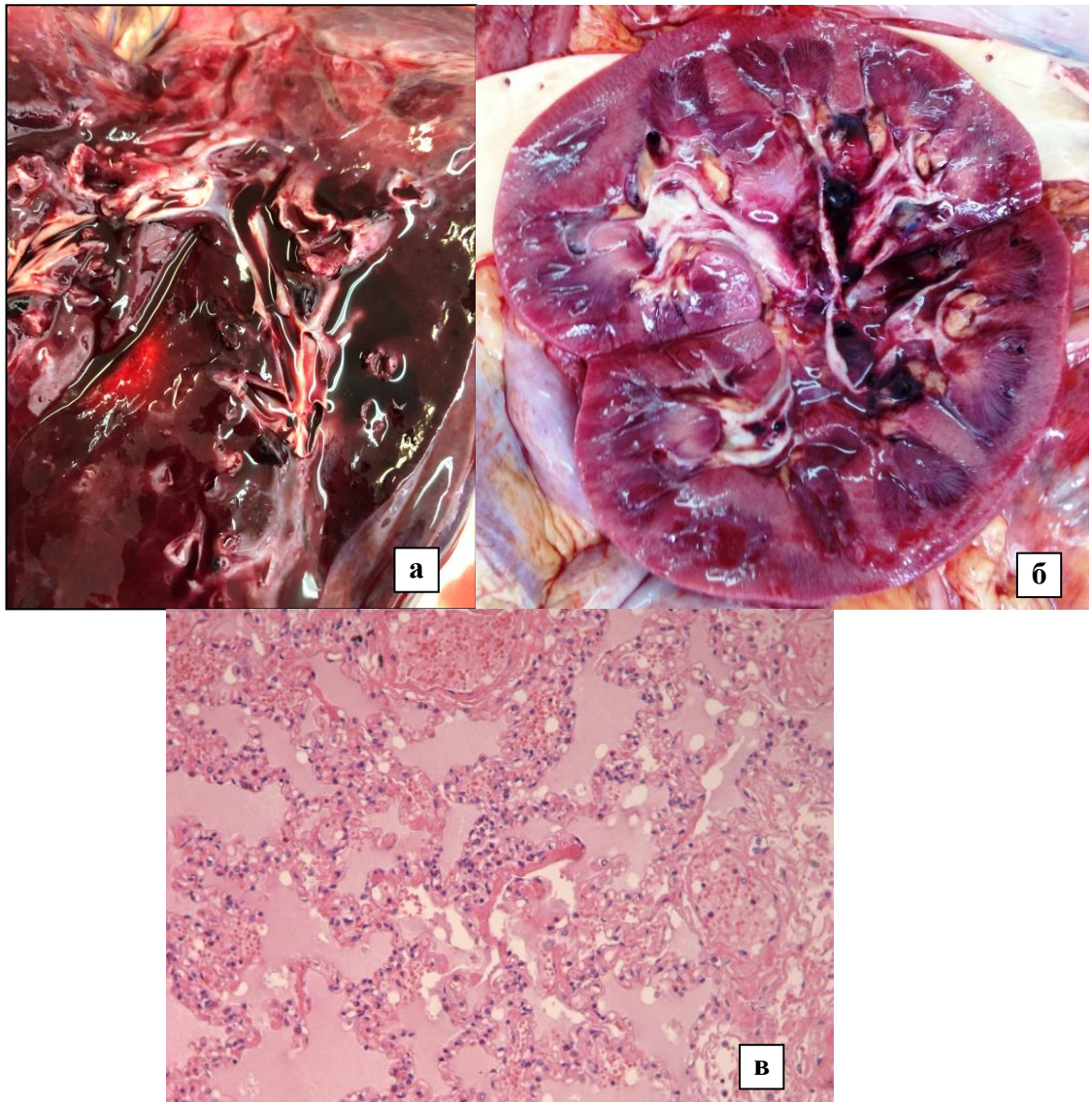
В первом наблюдении беременная 36 лет поступила в родильный дом самотеком с жалобами на подтекание околоплодных вод на сроке 40-41 неделя беременности. Из анамнеза известно, что данная беременность вторая, самопроизвольная (первые роды, самопроизвольные, своевременные, беременность протекала без особенностей). В I и III триместрах – респираторная вирусная инфекция. При поступлении в общем анализе крови без отклонений, в анализах мочи: белок 0,18 г/л, лейкоциты 5-7 в п/зр, эритроциты 8-10 в п/зр. На следующий день после поступления – самопроизвольное родоразрешение при преждевременном излитие вод с использованием эпидуральной анестезии наропином на уровне L3-L4, в связи с болезненными схватками. Самостоятельно отделилась плацента, выделился послед, оболочки целы, однако спустя 5 мин после введения лидокаина 1%-6,0 из половых путей появились яркие кровяные выделения без сгустков в количестве 300 мл, развилась гипотензия до 80/40 мм.рт.ст. Произведено ручное обследование матки под внутривенным наркозом на



фоне инфузионной терапии, выполнен осмотр родовых путей. Общая кровопотеря 600 мл. После введения кетамина 100 мг отмечено прогрессивное снижение АД до 60/50 мм.рт.ст., брадикардия до 45 в мин. В дальнейшем отмечались неоднократные эпизоды асистолии, реанимационные мероприятия. Клинические данные позволили выдвинуть в заключительном клиническом диагнозе ЭОВ в качестве основного заболевания. На патологоанатомическом вскрытии в брюшной полости обнаружено 350 мл желтовато-геморрагической жидкости, в просвете полостей сердца и крупных сосудов – жидкая кровь. Слизистая оболочка желудка с множественными мелкоточечными темно-красными эрозиями. Паренхима почек с дифференцированными слоями, пирамиды темно-красные с четкими границами, набухшие. При микроскопическом исследовании в легких отмечается неравномерное кровенаполнение сосудов и кровоизлияния в паренхиме, просветы альвеол большей частью спавшиеся, местами заполненные серозной жидкостью со слущенными альвеолоцитами, встречаются признаки ОРДСВ. Также обнаруженные множественные кровоизлияния в надпочечниках, аденогипофизе, в оболочках и веществе головного мозга, в слизистых оболочках внутренних органов укладываются в морфологическую картину акушерского шока.

Еще один случай связан с пациенткой 30 лет, поступившей с жалобами на схваткообразные боли внизу живота в течение последнего часа. Госпитализирована с диагнозом «беременность 38-39 недель. Головное предлежание. Крупный плод. 1 период 2 своевременных родов. Нарушение жирового обмена 2 степени». Принято решение вести роды через естественные родовые пути с эпидуральной анестезией. Спустя 1 час после проведения эпидуральной анестезии (введен рапивакаин), во время потуги роженица потеряла сознание, роды решено закончить путем наложения выходных акушерских щипцов под эндотрахеальным наркозом – родилась живая доношенная девочка. Далее было произведено ручное отделение плаценты и выделение последа, эпизиорафия (кровопотеря 400 мл). Состояние пациентки крайне тяжелое, кома II, анурия, проводилось ИВЛ, зафиксирована асистолия – начаты реанимационные мероприятия. Из половых путей кровянистые

выделения (общая кровопотеря 4000мл), которые компенсировались трансфузией свежезамороженной плазмы. Была проведена лапаротомия, перевязка ветвей маточных артерий, компрессионные швы на матку, перевязка подвздошных артерий. На патологоанатомическом вскрытии также были обнаружены признаки геморрагического синдрома: множественные мелкие кровоизлияния на серозных оболочках, мягких мозговых оболочках. Легкие отличались выраженным полнокровием и увеличенной массой (правое – 700г, левой – 500г.) (Рисунок 26а). При исследовании почек обращала на себя внимание выраженное полнокровие мозгового вещества и четкая граница между корковым и мозговым слоем (Рисунок 26б). Микроскопическая картина в легких демонстрировала межальвеолярные перегородки с резко полнокровными сосудами, многие со сладж-эффектом, в капиллярах эритроцитарные и фибриновые тромбы, очаговые кровоизлияния, альвеолоциты частично слущены в просвет альвеол, также определяется гомогенный розовый транссудат, в некоторых альвеолах по стенке имеются пластинчатые эозинофильные мембраны, что соответствует ранней стадии РДСВ (Рисунок 26в). В сосудах микроциркуляторного русла сердца, почек, головного мозга встречаются фибриновые тромбы, в периваскулярных пространствах – кровоизлияния. При микроскопическом исследовании последа выявлен хронический мелкоочаговый хориоамнионит с признаками активности воспаления, а также плацентарная недостаточность (гипоплазия плаценты, диссоциированное развитие котиледонов). Таким образом, на основании обнаруженных макро- и микроскопических изменений был выставлен основной диагноз акушерского шока, проявивший себя «шоковыми» легкими, «шоковыми» почками с кровоизлияниями в паренхиме и слизистой оболочке лоханок, анурией и ДВС-синдромом.



**Рисунок 26 а – внешний вид легкого на разрезе с выраженным полнокровием паренхимы, «тестообразной» консистенции; б – внешний вид «шоковых» почек; в - микроскопическая картина ткани легких с наличием в просвете альвеол гомогенного розового транссудата, в некоторых альвеолах по стенке имеются пластинчатые эозинофильные мембраны, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

Следует отметить, что во всех наблюдениях была проведена работа по поиску морфологических признаков ЭОВ: произведено центрифугирование крови из правой половины сердца (третий слой четко не дифференцировался) с последующим изучением мазков с поверхностных слоев центрифугата с окраской по Романовскому-Гимзе, исследованы множественные кусочки легких с применением гистологических (окраска гематоксилином и эозином),

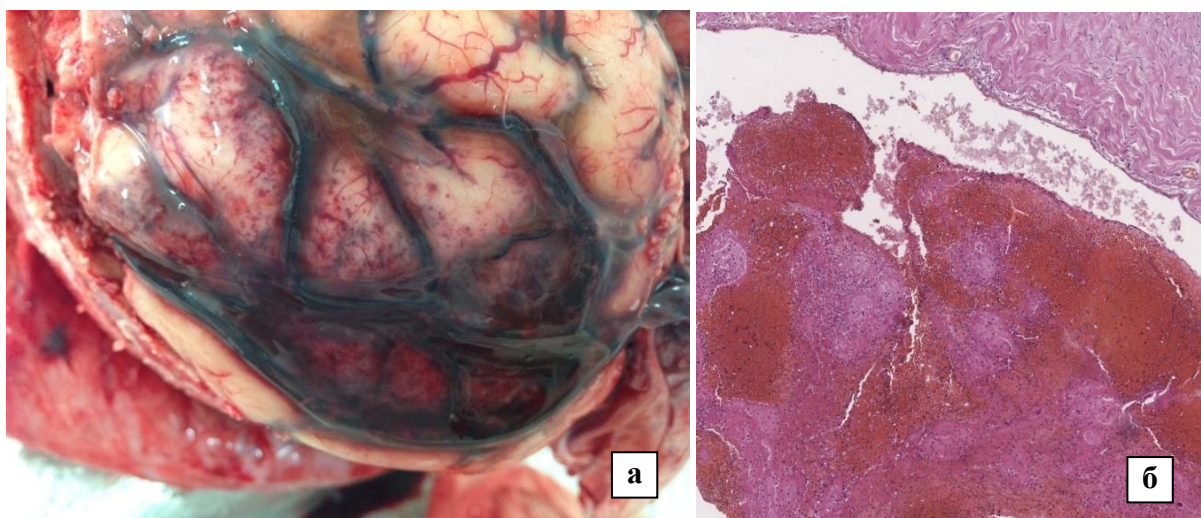
гистохимических (криостатные срезы с окраской суданом III), иммуногистохимических (CK5/6, CD31, Muc2) исследований – достоверно маркеры ЭОВ не выявлены. Таким образом, по решению клинико-экспертной комиссии в обоих случаях именно акушерский шок послужил основным заболеванием приведшем к летальному исходу.

### **3.1.7. Тромбоз церебральных вен в послеродовом периоде**

Венозный тромбоз церебральных сосудов и сплетений послужил причиной смерти двух родильниц в ближайшем послеродовом периоде. В первом наблюдении беременная 17 лет с отягощенным акушерским анамнезом: в сроке 20-ти недель беременности - угроза прерывания; в срок 31-32 недели – отеки конечностей, артериальная гипертензия (до 130/90-140/90 мм.рт.ст.); общая прибавка в весе составила 20 кг. На сроке беременности 39 недель при наличии нефропатии (АД 150/100 мм.рт.ст., отеки голеней, пастозность рук и лица, белок в моче 0,407г/л) и анемии (Hb 92 г/л) произошли самопроизвольные роды. На 14-е сутки после родоразрешения доставлена в стационар в тяжелом состоянии без сознания. Известно, что за два дня до госпитализации отмечала головные боли, боли и онемение правой руки, повышение температуры до 37,2°C. Также отмечался судорожный приступ с потерей сознания. По данным МРТ был выявлен тромбоз кортикальных вен в базальных отделах теменных областей, базальном среднем и переднем отделах верхнего сагиттального синуса с формированием венозного инфаркта в обеих теменных долях с геморрагической трансформацией. Церебральная ангиография показала наличие окклюзии верхнего сагиттального синуса. Были последовательно выполнены попытки тромбэкстракции, многократной баллонной ангиопластики – без эффекта. По данным КТ: картина ОНМК по смешанному типу в бассейне обеих средних мозговых артерий с преимущественным поражением левой теменной доли, субарахноидальное кровоизлияние.

На патологоанатомическом вскрытии обнаружено, что весь просвет верхнего сагиттального синуса заполнен темно-красными тромбами. Такого же вида тромбы определяются в его ответвлениях, в венах мягкой мозговой оболочки по обоим полушариям мозга (Рисунок 27а). В теменно-височной области с вовлечением лобной доли левого полушария определяется очаг размягчения мозга на участке 14x12 см без четких границ с точечными кровоизлияниями в виде геморрагического пропитывания. В правой теменной доле субкортикальный очаг в виде размягчения без четких границ диаметром около 6 см. При микроскопическом исследовании обнаружены обтурирующие пристеночные тромбы в просвете вен мягких мозговых оболочек с участками разной давности: по краям – сладж эритроцитов, в центре нити фибрина, множество сидерофагов, участки гемолиза эритроцитов (Рисунок 27б). Смешанные пристеночные тромбы также были обнаружены в венах жировой клетчатки малого таза. В срезах из плацентарной площадки – отек с разволокнением стромы. Радиальные артерии с тромбозом (окраска гематоксилином и эозином и по ван Гизону): в стенках артерий фибриноид, просвет широкий (адекватная перестройка). В просвете отдельных артерий – смешанные тромбы с клеточной инфильтрацией, наличием фибрина (окрашенного по ван Гизону в желтовато-оранжевый цвет), эндотелий местами слущен. Таким образом, первоначальной причиной смерти явился тромбоз верхнего сагиттального синуса в среднем и переднем его отделах, тромбоз кортикальных вен с формированием инфарктов в обоих полушариях головного мозга в области теменных долей с их геморрагической трансформацией.





**Рисунок 27 а – внешний вид тромбированных вен мягкой мозговой оболочки; б - микроскопическая картина венозного синуса с элементами смешанного тромба, окраска гематоксилином и эозином, ув. x100**

Еще один случай описывает историю болезни беременной 22 лет, первородящей, необследованной (не состояла на учете в ЖК). При первом поступлении в стационар на сроке 35 недель беременности состояние средней тяжести, сознание ясное, неврологический статус без особенностей, АД 140/80 мм.рт.ст, отеки голеней и стоп, протеинурия 3 г/л, анемия (Hb 98 г/л), тромбоцитопения ( $62 \times 10^9/\text{л}$ ), гипоальбуминемия (28г/л), лейкоцитоз до  $16,8 \times 10^9/\text{л}$ . В условиях нарастания признаков ПЭ была выполнена операция КС, родилась живая недоношенная девочка. После родоразрешения состояние больной улучшилось, была выписана под наблюдение врача женской консультации. На 11-е сутки после КС экстренно поступила с жалобами на ноющие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, повышение температуры до  $37,2^\circ\text{C}$ , АД 125/75 мм.рт.ст. По данным УЗИ органов малого таза: несостоятельность швов на матке, подозрение на остатки плацентарной ткани. Была проведена экстренная лапароскопия, разделение спаек, опорожнение гематомы и ушивание дефекта послеоперационного шва на матке. На четвертые сутки состояние больной резко ухудшилось, эпизод генерализованных судорог, атоническая кома. По данным КТ - картина внутримозговой гематомы правой теменной доли с прорывом в

желудочковую систему. При патологоанатомическом исследовании в просвете правой внутренней яремной вены обнаружены свертки крови, в синусах твердой мозговой оболочки свертки крови, в просвете сагиттального синуса пестрого вида серо-красный тромб. В области правого полушария наложения свертков крови в виде субарахноидального кровоизлияния 9x8 см, занимающее, преимущественно, лобно-теменно-височную область. МПЛ определяется с трудом по передней поверхности тела матки с переходом на дно матки размером 5,5x5,5x0,3 см с кровоизлияниями. Толщина миометрия 1,8-2 см, с темно-красными кровоизлияниями. При микроскопическом исследовании подтвердилось наличие в просвете сагиттального синуса слоистого тромба с организацией. В срезах из МПЛ – отек, склероз и участки отторжения некротизированной ткани с обширными кровоизлияниями, определяется частично сохранные клетки цитотрофобласта не проникающий в глубокие отделы миометрия. Маточно-плацентарные артерии местами с тромбозом (окраска гематоксилином и эозином и по Маллори): в стенках артерий фибриноид, просвет местами широкий (адекватная перестройка), местами артерии с замещением зоны адвентиция фибриноидом, артерии с узким просветом, определяются эндотелиальные клетки и фрагменты мышечных волокон (неполная перестройка). В просвете отдельных артерий – смешанные тромбы с клеточной инфильтрацией, наличием фибрина, эндотелий местами слущен. Основным заболеванием в данном наблюдении послужило обширное нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние при наличии тромбоза синусов твердой мозговой оболочки и правой ветви внутренней яремной вены, а непосредственной причиной смерти – полиорганная недостаточность.

Оба представленных случая описывают ведение отягощенной в плане акушерского анамнеза беременности, причем в одном у беременной отсутствовали наблюдения в женской консультации и диагноз ПЭ был выставлен непосредственно перед родами. Тромбоз венозного синуса в обоих случаях был связан с приобретенной коагулопатией развившейся вследствие ПЭ различной степени тяжести (как фоновое заболевание). Как было показано выше, тромбоз

венозного синуса может осложниться как повреждением вещества мозга (венозный инфаркт с геморрагическим пропитыванием), так и субарахноидальным кровоизлиянием с прорывом в желудочковую систему.

### **3.1.8. Эмболия амниотической жидкостью**

В двух наблюдениях в качестве основной причины смерти нами была выявлена ЭОВ.

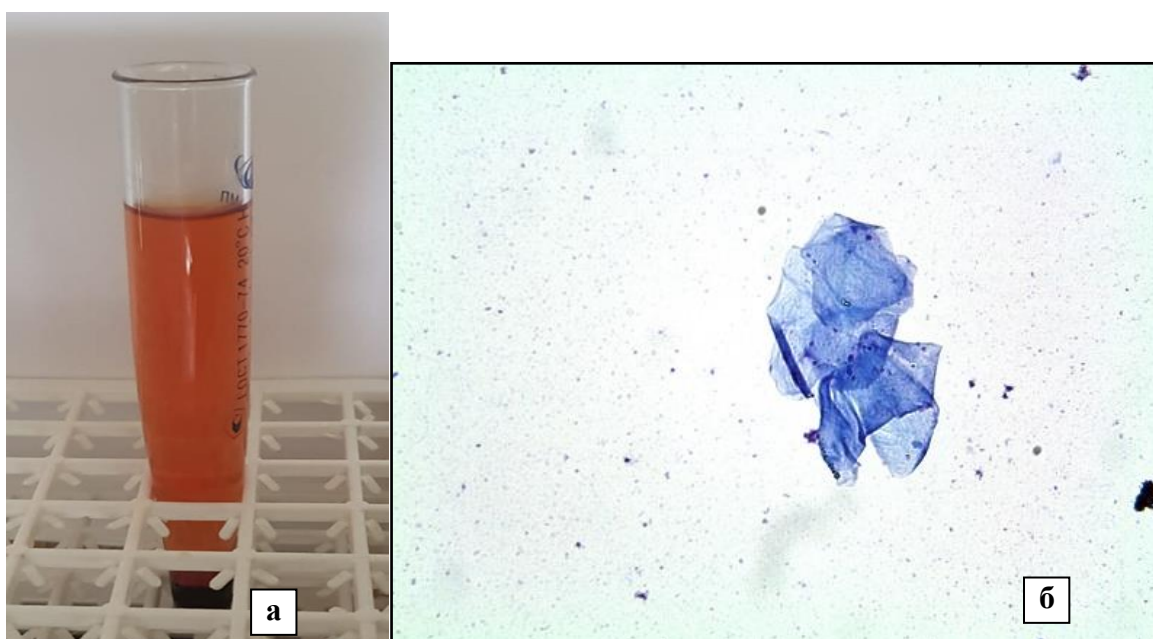
Первая беременная 30 лет, поступила в стационар самотеком с жалобами на схваткообразные боли внизу живота на сроке 38-39 недель. настоящая беременность III (первая – срочные роды, вторая – медицинский аборт в 12 недель), протекала следующим образом: в I триместре – тошнота, во II триместре – гипотиреоз, в III триместре – гестационный сахарный диабет, с 36 недель – анемия. После поступления констатировано многоводие в связи с чем выполнена амниотомия. Спустя час после введения эпидуральной анестезии отмечается ухудшение состояния – затруднение дыхание, кожные покровы бледные, цианоз лица, шеи, АД 70/40 мм. рт. ст., пульс на периферических артериях не определяется, подтекают светлые воды. Пациентка экстренно переводится в операционную, выполняется КС с общей кровопотерей 600 мл, проводятся реанимационные мероприятия. По результатам исследования последа выявлена краевая ретроплацентарная гематома.

Вторая беременная 39 лет поступила по направлению из женской консультации с диагнозом: беременность 39-40 недель. ОАГА. Высокий риск ПЭ по 1 скринингу. Хронический пиелонефрит. Из анамнеза известно, что данная беременность вторая (первая закончилась самопроизвольным выкидышем). Во II триместре настоящей – ОРВИ (16 недель), в III триместре – отеки беременных. При поступлении состояние удовлетворительное, однако отмечается значительное повышение печеночных ферментов (АЛТ 614 ед/л, АСТ 1671 ед/л). Была выполнена операция КС, за головку извлечен живой доношенный мальчик, послед удален подтягиванием за пуповину, целый. На этапе восстановления целостности



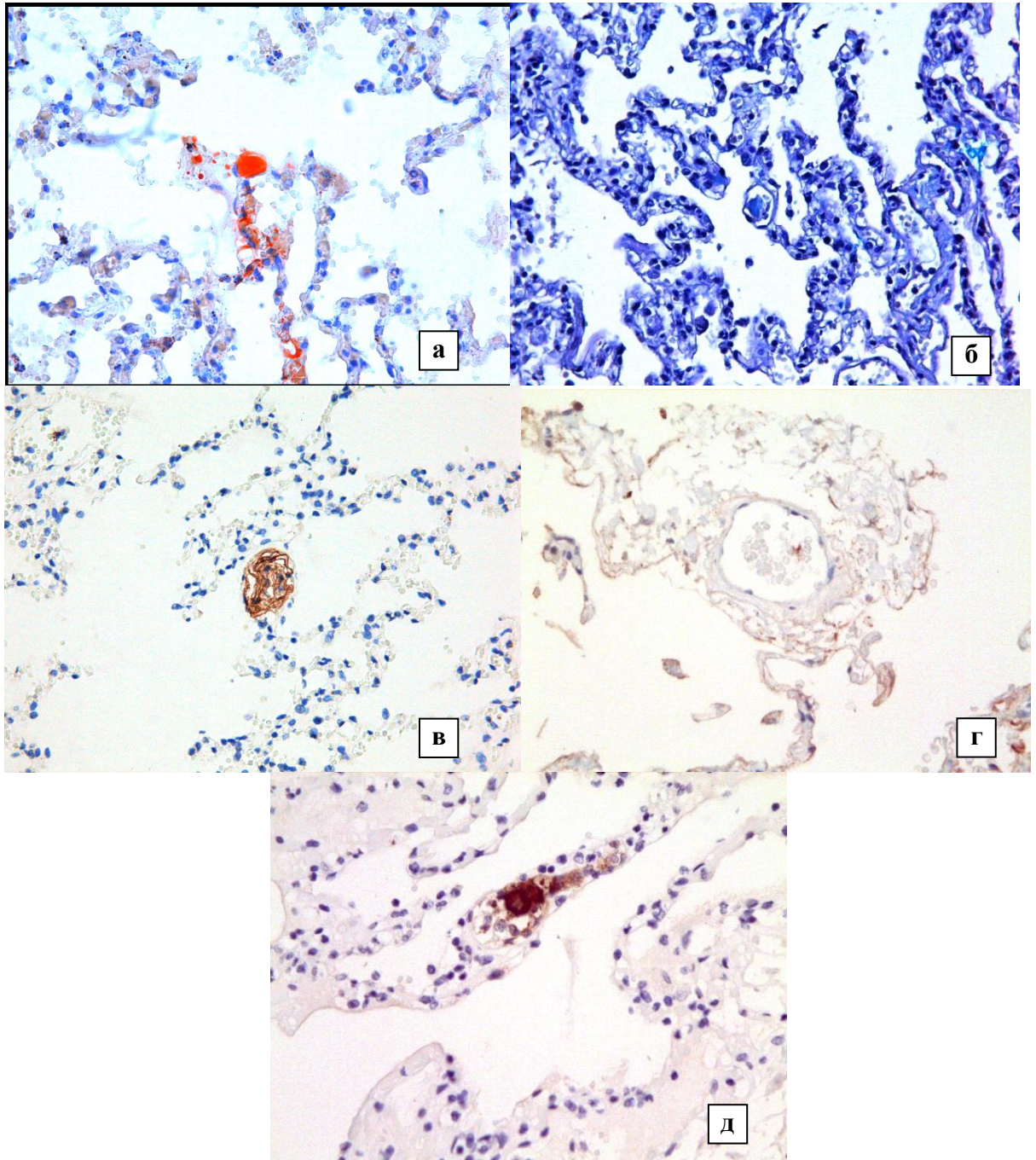
матки, когда отмечено внезапное ухудшение состояния родильницы: внезапная потеря сознания, диффузный цианоз, брадикардия 8-6 в мин, снижение сатурации 98-70%, АД 90/60 мм.рт.ст., ЧСС 42-54 в мин. В последующем отмечались эпизоды неоднократных асистолий с последующими реанимационными мероприятиями.

При проведении патологоанатомического вскрытия в обоих случаях обращали на себя признаки острого наступления смерти – жидкая кровь в полостях сердца, точечные кровоизлияния на серозных оболочках. А во втором наблюдении так же отмечается осложнение в виде картины ДВС-синдрома: тромбоцитопения ( $89 \times 10^9/\text{л}$ ) с развитием кровоизлияний и множественных эрозий в слизистой оболочке желудка, тонкой кишке, кровоизлияния в слизистой оболочке лоханок, подкапсульные кровоизлияния в печени, в области оперативного вмешательства с развитием кровоизлияний в клетчатке малого таза, подкожно-жировой клетчатке передней брюшной стенки, гематома мягких тканей грудной клетки. В качестве дополнительных методов исследования бралась кровь из правых отделов сердца: после центрифугирования крови в пробирке определялись три слоя: нижний более темный (эритроциты), средний светлый (плазма), на поверхности которого четко определяется узкий ободок третьего слоя (Рисунок 28а). С последнего взяты мазки-отпечатки и окрашены по Романовскому Гимзе: в отдельных фокусах, имеются мелкие компоненты околоплодных вод в виде мельчайших чешуек светло-голубого цвета и слизи в виде голубоватых хлопьев (Рисунок 28б).



**Рисунок 28 а – образец центрифугата венозной крови, взятой из полости правого предсердия, с четким разделением фракций на три слоя; б – микроскопическая картина мазков отпечатков из центрифугированной крови с наличием компонентов околоплодных вод в виде мельчайших чешуек светло-голубого цвета, окраска по Романовскому Гимзе, ув. х 200**

Для подтверждения диагноза ЭОВ рутинное микроскопическое исследование с использованием окраски гематоксилином и эозином было дополнено гистохимическими методиками с окраской замороженных срезов ткани легкого суданом III для выявления жиросодержащих веществ, а также окраской парафиновых срезов и альциановым синим в сочетании с ШИК-реакцией для выявления различных видов сиаломуцинов (Рисунок 29 а,б). С целью повышения достоверности верификации наличия элементов околоплодных вод в артериях легких было проведено ИГХ исследование с АТ к СК10, MUC1, PLAP (Рисунок 29 в,г,д).



**Рисунок 29** а – микроскопическая картина замороженных срезов ткани легкого с наличием в просвете отдельных мелких кровеносных сосудов жировых включений оранжево-красного цвета, окраска суданом III, ув. x50; б – микроскопическая картина ткани легкого с наличием патологических включений в просвете сосудов микроциркуляторного русла, окраска ШИК-реакция с альциановым синим, ув. x100; в – иммуногистохимическое исследование ткани легкого с антителами к CK10, ув. x50; г – иммуногистохимическое исследование ткани легкого с антителами к MUC1,

**ув. х50; д - иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к PLAP, ув. х50**

В обоих наблюдениях непосредственной причиной смерти послужил кардиопульмональный шок.

Во всех исследованных нами случаях ЭОВ была ассоциирована с проведением оперативного вмешательства при родоразрешении и дебютировала именно в период родов. В одном случае были обнаружены признаки частичной отслойки плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы, что можно расценивать как пусковой фактор развития ЭОВ. В обоих наблюдениях клиническая картина характеризовалась резким ухудшением состояния, нестабильной гемодинамикой, а в одном осложнилась присоединением ДВС-синдрома. Отсутствие специфичных макро- и микроскопических признаков ЭОВ требует проведения углубленного клинико-морфологического анализа и в каждом случае должна подтверждаться дополнительными методами исследования с использованием дополнительных окрасок и иммуногистохимических методов. Так, одним из методов посмертного обнаружения элементов околоплодных вод в крови умершей является центрифугирование крови, собранной из правых отделов сердца. В случае наличия элементов околоплодных вод, при центрифугировании данная кровь разделяется на три слоя: форменные элементы крови, плазма, и собственно амниотическая жидкость. С последнего слоя делается мазок отпечаток и окрашивается по Романовскому Гимзе. Обнаружение микроскопических чешуек голубоватого цвета свидетельствует о присутствии в крови элементов поверхностного эпидермиса плода. Наибольшую диагностическую ценность представляют образцы ткани легких. Так, окрашенные суданом III замороженные срезы паренхимы легочной ткани позволяют выявить частицы жиросодержащих веществ, например, сыровидную смазку, богатую олигопептидами, которая представляет собой секрет сальных желез кожи плода. Комбинированная окраска альциановым синим и ШИК-реакция позволяет одновременно выявлять наличие в ткани нейтральных и кислых сиаломуцинов, которые также входят в состав

амниотической жидкости. Наиболее высокую достоверность демонстрируют методы, позволяющие выявлять поверхностные антигены в частицах, принадлежащих к амниотической жидкости. Экспрессия СК10 характерна для зрелых эпителиоцитов надбазального слоя эпидермиса, в связи с чем обнаружение в легкие частицы с положительной реакцией к данному антителу говорит в пользу ЭОВ.

### **3.1.9. Кардиомиопатия в послеродовом периоде**

За период с 2013 года по 2019г. кардиомиопатия беременных явилась основным заболеванием приведшем к летальному исходу дважды.

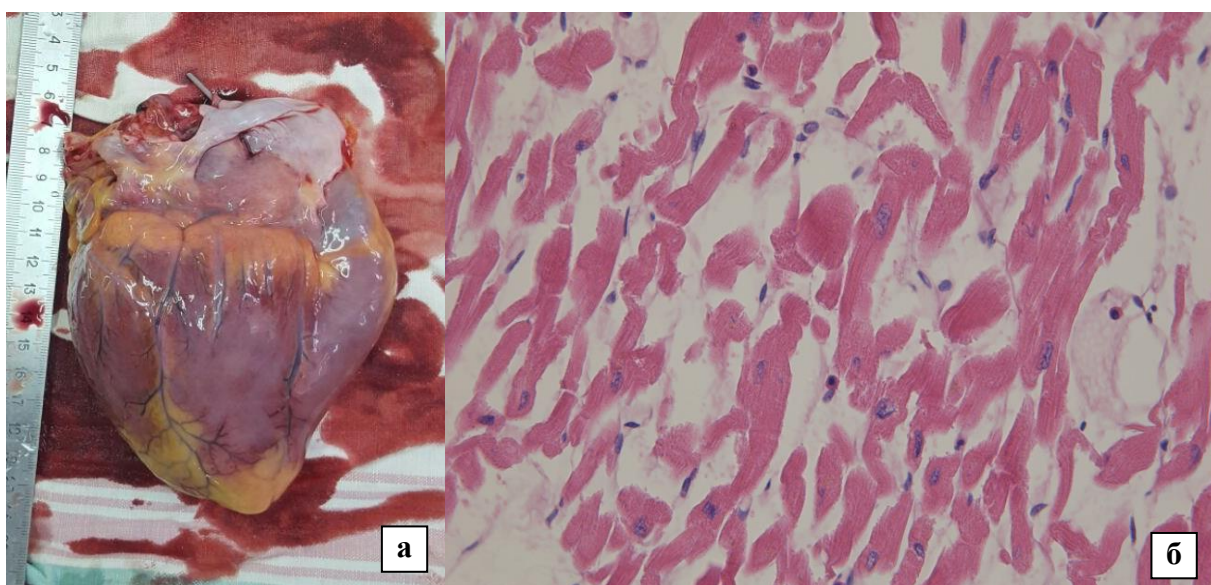
В первом наблюдении умершая 34 лет имела отягощенный гинекологический анамнез: по поводу трубной беременности с разницей в три года были последовательно произведены операции тубэктомии с обеих сторон; по поводу вторичного бесплодия было произведено 5 операций экстракорпорального оплодотворения, одна из которых завершилась неразвивающейся беременностью, а наступившая последняя беременность сопровождалась тазовым предлежанием, послужившим поводом к плановому оперативному родоразрешению на 37-38 недели беременности. В анамнезе известно о перенесенных инфекционных заболеваниях (ОРВИ и уреаплазмоз). Плановая операция КС, осложнилась в раннем послеоперационном периоде острой сердечно – сосудистой недостаточностью и остановкой сердца. В стационаре проводилась дифференциальная диагностика между ЭОВ и тромбозом с осложнениями. Состояние больной оставалось тяжелым в течение 27 дней, проводилось длительная ИВЛ, массивная вазопрессорная терапия и повторные сеансы гемодиализации, однако состояние больной ухудшилось за счет постгипоксической энцефалопатии и нозокамиальной пневмонии. Устойчивая к лекарственным препаратам пневмония сопровождалась развитием гнойно-септических осложнений и явилась источником сепсиса. При патологоанатомическом исследовании обращал на себя внимание измененный

миокард: гипертрофированное сердце массой 380 г. размерами 11,0x7,0x4,5 см., толщина стенки левого желудочка 1,6 см, правого - 0,3см. Макроскопическая картина легких соответствовала правосторонней пневмонии с абсцедированием, а обнаруженные при микроскопическом исследовании множественные фибриновые микротромбы в просвете сосудов легких, миокарда, печени, почек говорят в пользу развития ДВС- синдрома. При микроскопическом исследовании миокарда обнаружены сосуды с тонкими стенками неравномерно полнокровны, строма миокарда отечна, кардиомиоциты с крупными ядрами умеренно гипертрофированны в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии.

Во втором наблюдении умершая 28 лет, первородящая, поступила в стационар самостоятельно в удовлетворительном состоянии на сроке 40 недель. Данная беременность первая, в I триместре – респираторная инфекция в 11 недель. Произведена амниотомия (излилось 20 мл светлых вод), обезболивание путем эпидуральной анестезии, однако, учитывая признаки клинически узкого таза и отсутствие поступательных движений головки плода при открытии маточного зева 7-8см, было принято решение о проведение оперативного родоразрешения. Выполнено КС под спинальной анестезией (извлечена живая доношенная девочка), однако через 5 минут после начала операции пациентка отметила дрожь, озноб, стала беспокойной, по ЭКГ-монитору зафиксирована асистолия, остановка кровообращения – начаты реанимационные мероприятия, выполнена интубация трахеи и подключение к аппарату ИВЛ. В последующем развилась крупноволновая фибрилляция желудочков, после дефибрилляции – асистолия, так же отмечено обильное поступление геморрагической жидкости по эндотрахеальной трубке (санация трахеи) суммарно в объеме 600 мл. В качестве основного заболевания в окончательном клиническом диагнозе значится ЭОВ. Патологоанатомическое вскрытие показало наличие гипертрофии миокарда: масса сердца 350г, толщина миокарда левого желудочка 1,4см, правого – 0,3см (Рисунок 30а). Также обнаружены признаки ДВС-синдрома в виде тромбоцитопении (клинически тромбоциты крови  $24 \times 10^9/\text{л}$ ), субплевральных кровоизлияний с двусторонним



гемотораксом (по 100мл), легочного кровотечения (600мл – трахея санирована), мелких субарахноидальных кровоизлияний, кровоизлияний в надпочечники. Микроскопическое исследование сердца продемонстрировало периваскулярный склероз, местами липоматоз, очаги субэндокардиального фиброза, волновую деформацию кардиомиоцитов, очаги контрактурных изменений кардиомиоцитов с небольшими участками некробиотических изменений, мелкие перинуклеарные отложения липофусцина, отек межучной стромы, лейкостаз, очаговый лейкодиapedез, неравномерное полнокровие сосудов (Рисунок 30б). Во многих мелких сосудах отмечается набухание эндотелия с поперечным расположением ядер. Дополнительные методы исследования позволили исключить диагноз ЭОВ.



**Рисунок 30 а – внешний вид гипертрофированного сердца; б-микроскопическая картина миокарда с контрактурными и некробиотическими изменениями мышечных волокон, отеком интерстиция, окраска гематоксилином и эозином, ув. x100**

Своевременная диагностика ППКМ представляет собой сложную задачу как для врача клинициста, так и для патологоанатома. В обоих представленных случаях дебют данной патологии приходился на ранний послеоперационный период КС, и характеризовался развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности. Такая картина заставляет проводить дифференциальный диагноз в первую очередь с

ЭОВ. Посмертное подтверждение или опровержение этого диагноза возможно только при использовании дополнительных окрасок и ИГХ исследований.

Стоит отметить, что в обоих исследованных случаях имела место картина ДВС-синдрома, а в одном наблюдении, в условиях тяжелого состояния и длительного нахождения на ИВЛ, так же присоединилась бактериальная абсцедирующая пневмония.

### **3.1.10. Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ**

На сроке 13-14 недель пациентка госпитализирована с жалобами на тошноту, рвоту до 6-7 раз в сутки, общая потеря в весе за данную беременность 12 кг. Из анамнеза известно, что данная беременность третья, первые две закончились медицинскими абортами. С 24 лет страдала «паническими атаками», принимала медикаментозное лечение этаперазином и циклодолом, но с 6 недель беременности прекратила лечение. На фоне отмены лекарственных препаратов появились многократные эпизоды рвоты (до 10 раз в сутки), слюнотечение, потеря в весе. Учитывая ОАГ и соматический анамнез, клиническую картину, лабораторные показатели (Нв 97 г/л, лейкоциты  $10,1 \times 10^9$ /л, общий белок 56,8 г/л, креатинин 68 мкмоль/л, мочевины 9 ммоль/л, глюкоза 13,8 г/л, билирубин 18 мкмоль/л, АЛТ 61 Ед/л, АСТ 41 Ед/л) пациентке показано прерывание беременности по медицинским показаниям. Женщина подписала отказ от прерывания беременности. На основании клинических анализов крови (глюкоза 13,8-11,7-2,8, креатинин 68-70-63 мкмоль/л, мочевины 0,9-1,5-1,3 ммоль/л) и мочи (уробилиноген 70-100; белок 0,5 г/л, глюкоза – 0-2,8) эндокринологом выставлен диагноз сахарный диабет 2 типа впервые выявленный, кетоацидоз, водно-электролитные нарушения. При консультации неврологом отмечено резкое истощение, слабость в конечностях, обусловленная гипокалиемией (1,4 ммоль/л). Состояние больной ухудшалось, тяжесть состояния обусловлена водно-электролитными нарушениями, была



продолжена инфузионная терапия, назначены дополнительные исследования (УЗДГ сосудов, ЭГДС, МРТ головного мозга).

На патологоанатомическом вскрытии выявлена морфологическая картина шока в виде неравномерного кровенаполнения миокарда, печени, почек с развитием «шоковых» почек, наличия субарахноидальных кровоизлияний в оболочках головного мозга, кровоизлияний в надпочечниках, паренхиме легких, селезенке, в слизистой оболочке желудка.

В срезах из МПЛ выявлен отек, фокусы некроза, кровоизлияния, фрагменты плацентарной ткани с сохранными, однако дистрофически измененными клетками цитотрофобласта, не проникающими в глубокие отделы миометрия. В препаратах плаценты обнаружен очаговый экссудативный париетальный хориодецидуит, продуктивный виллузит, продуктивный базальный децидуит.

Таким образом, на патологоанатомическом вскрытии выявлены признаки гипотрофии внутренних органов и выставлен диагноз чрезмерная рвота беременных, осложнившая течение беременности на сроке 13-14 недель, развившаяся на фоне синдрома «панических» атак с постоянной медикаментозной терапией и одномоментной ее отменой. Непосредственной причиной смерти явился шок.

### **3.1.11. Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде**

Беременная женщина, на сроке 13-14 недель экстренно поступила с жалобами на многократную рвоту в течение последних 2-х недель (до 15р/день), боли в голенях и ступнях. Пациентка на учете в женской консультации не состояла, со слов больной отмечала неоднократные эпизоды рвоты с 5-ти недель беременности, похудение на 10кг (до 40,8кг). Исследование лабораторных данных показало кетонурию, анемию (снижение Hb до 100г/л), лейкоцитоз (до  $9,7 \times 10^9$ /л),

увеличение печеночных ферментов (АЛТ 215Ед/л, АСТ 79,6Ед/л), нарушение водно-электролитного баланса тяжелой степени (гипокалиемия, гипонатриемия).

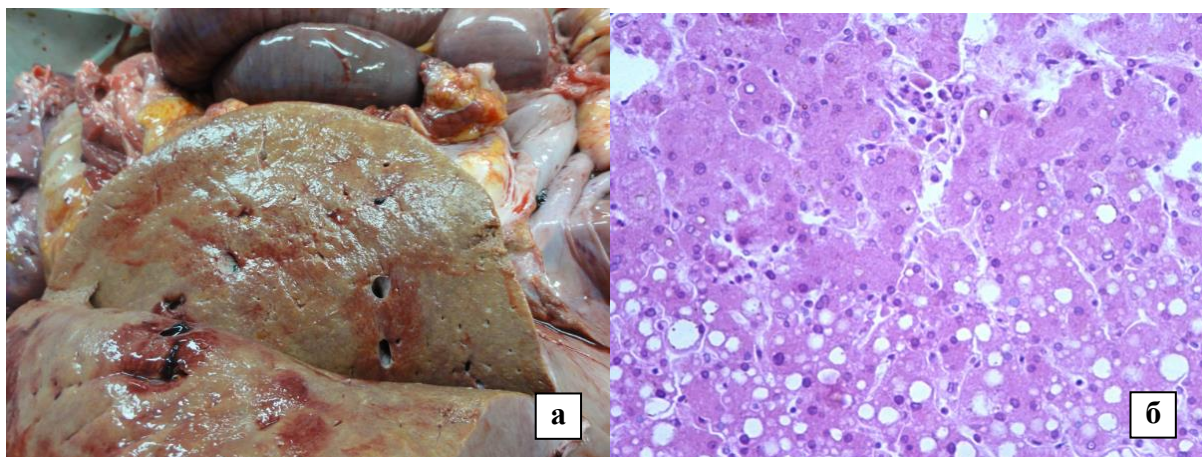
Больной было предложено прерывание беременности по медицинским показаниям, от которого она отказалась. В последующем нарастал отек головного мозга, расстройства гемодинамики, присоединилась двухсторонняя полисегментарная пневмония, ОРДС. На сроке 15-16 недель беременности диагностирована антенатальная гибель плода, в связи с чем произведена операция КС. Наблюдалось резкое ухудшение состояния родильницы, вследствие чего произведено подключение к аппарату ИВЛ, в сочетании с инотропной и вазопрессорной поддержкой, а также проведении 7 сеансов экстракорпоральной коррекции гемостаза.

На патологоанатомическом вскрытии обнаружено увеличение печени в размерах (выступающей на 3см из-под края реберной дуги, масса 2252г.), ткань печени дряблой консистенции, умеренно полнокровная, на разрезе зеленовато-желтого цвета с салым блеском, что соответствовало картине острого гепатоза (Рисунок 31а). Также найдены множественные кровоизлияния в серозных и слизистых оболочках и субарахноидальное кровоизлияние в лобной доле головного мозга, расцененные как ДВС-синдром, осложнивший течение основного заболевания.

При микроскопическом исследовании в печени обнаружены полнокровие центральных вен и межбалочных капилляров, жировая дистрофия гепатоцитов (Рисунок 31б). В МПЛ наблюдается глубокая инвазия цитотрофобласта с гестационной перестройкой маточно-плацентарных артерий, миометрий, также с гестационной перестройкой. Также были выявлены признаки жировой дистрофии миокарда, гидропической дистрофии и некроза эпителия канальцев почек.

Принимая во внимание клинические данные, анамнез (в первую очередь многократные эпизоды рвоты), и патоморфологические находки в виде выраженного гепатоза печени в качестве основного заболевания было выставлено

именно поражение печени, так как в рамках т.н. синдрома Шихана у беременной на фоне гепатоза печени, сопровождающегося ростом печеночных ферментов, может наблюдаться такой симптом как рвота. Особенностью данного наблюдения является то, что синдром Шихана проявляется обычно в III триместре беременности, здесь же выраженные изменения были диагностированы к 14-15 недели гестации.



**Рисунок 31 а - макроскопическая картина печени с картиной гепатоза; б - микроскопическая картина печени с признаками жировой дистрофии, окр. гематоксилином и эозином, ув. x200**

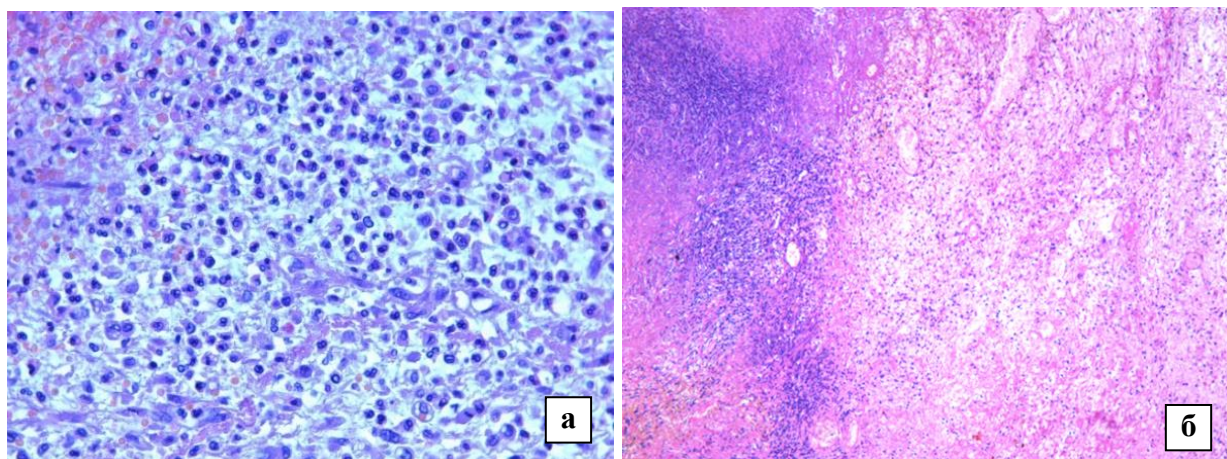
### **3.1.12. Другая преждевременная отслойка плаценты**

Беременная на сроке 37 недель экстренно поступает в родильный дом по поводу отслойки нормально расположенной плаценты. Данная беременность третья (в 19 лет - преждевременные роды, в 26 лет - прерывание беременности по медицинским показаниям), роды вторые. По показаниям была проведена срочная операция кесарево сечения. При микроскопическом исследовании плаценты обнаружено продуктивное воспаление (децидуит), диссоциация масс плаценты и новорожденного сроку гестации (масса плаценты - соответствует сроку 33 недели, тогда как масса плода - 38 недель) и острый эндометрит. На фоне повышения температуры (до 38<sup>0</sup>С) с диагнозом эндометрит после КС выполняется гистероскопия. На 9 сутки после операции появляется поверхностное расхождение

послеоперационного шва передней брюшной стенки с инфильтрацией и грануляциями, на 10 сутки - появляется гипопроотеинемия, анемия, олигурия, гиповолемия. В связи с подозрением на несостоятельность швов на матке и развитием перитонита, производится релапаротомия, которая сопровождалась массивным кровотечением (7200мл).

При проведении патологоанатомического вскрытия выявлено нагноение послеоперационной раны передней брюшной стенки с частичной несостоятельностью швов с развитием сепсиса, подтвержденного бактериологическим исследованием крови с выделением *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*. Еще одним осложнением явилось развитие ДВС-синдрома в виде множественных кровоизлияний в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, чашечно-лоханочной системы почек, в мягких тканях забрюшинного пространства, малого таза, а также наличия тромбов в просветах сосудов микрогемодиализаторного русла.

При микроскопическом исследовании ткани послеоперационной раны определяются обширные некротические изменения с кровоизлияниями, выраженной инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами с примесью лимфоцитов, многоядерных гигантских клеток (Рисунок 32а). В препаратах тела матки в области МПЛ визуализируются выраженные гнойно-некротические изменения с лейкостазами в сосудах, гнойное воспаление, распространяющееся в миометрий с очагами некроза и кровоизлияниями, смешанные тромбы в просвете спиральных артерий, стенки которых с деструктивными изменениями, очагами фибриноидного некроза и воспаления (Рисунок 32б).



**Рисунок 32 а - микроскопическая картина нагноения в области кожной раны, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100; б - микроскопическая картина гнойно-некротического эндомиетрита, окр. гематоксилином и эозином, ув. x50**

В данном наблюдении первоначальной причиной смерти выступила преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (по клиническим данным), осложнившая течение беременности на сроке 36 недель с инфицированием тела матки после КС и развитием сепсиса. Острая интраоперационная кровопотеря явилась непосредственной причиной смерти.

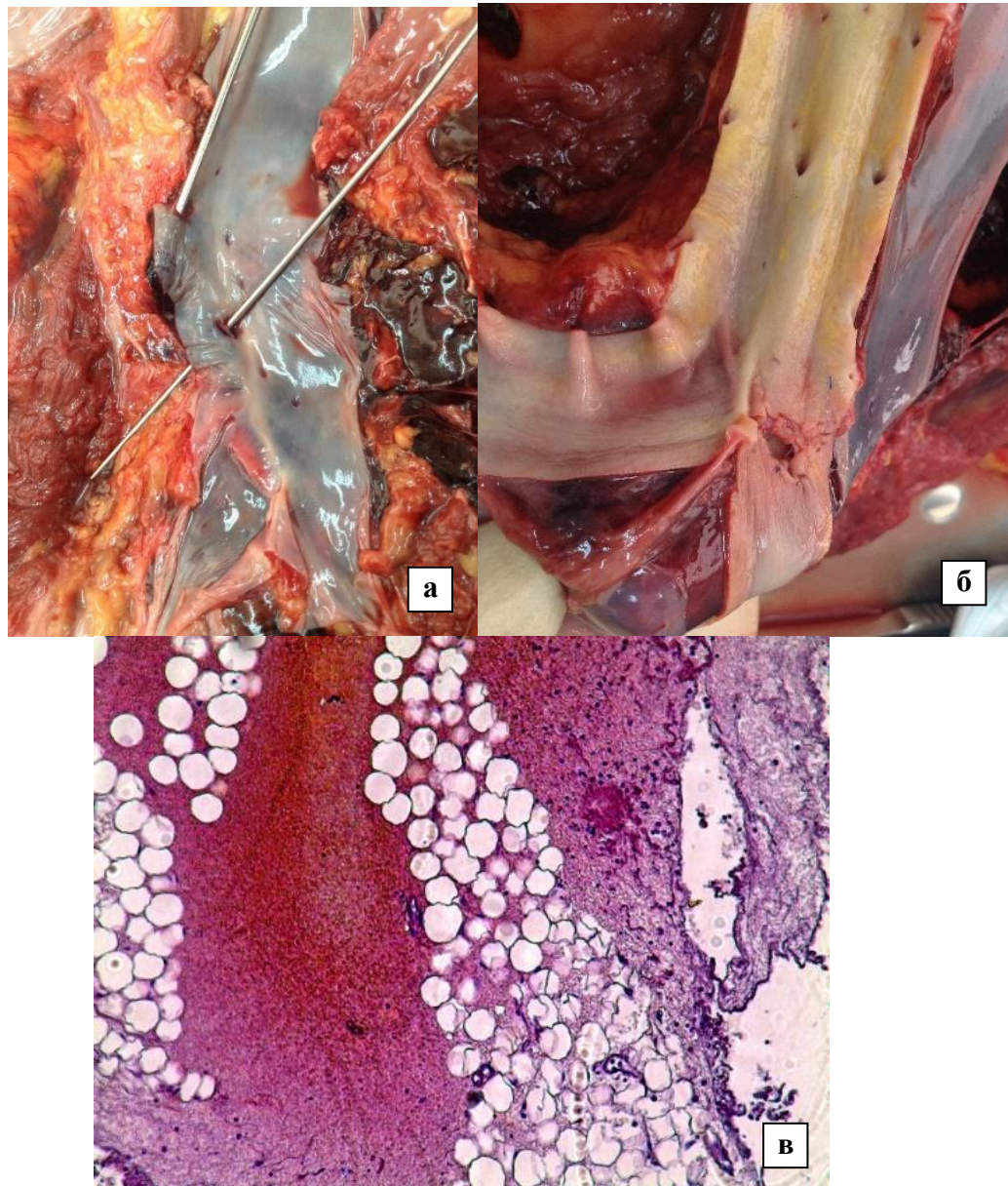
### **3.1.13. Другие осложнения, вызванные акушерским оперативным вмешательством и другими процедурами**

В одном наблюдении женщина 33 лет по СМП госпитализирована с жалобами на задержку менструации, боли внизу живота, кровянистые выделения. На момент исследования ХГЧ составлял 71 МЕ/мл, по данным УЗИ плодного яйца не обнаружено. На третьи сутки пребывания в стационаре была произведена экстренная операция сальпингоэктомия справа по поводу трубной беременности. Данная беременность третья (в 19 лет-роды, в 21 год-2 медицинских аборта). Спустя 3 часа, по поводу внутрибрюшного кровотечения произведена лапаротомия, ушивание правой подвздошной артерии. У пациентки с правосторонней трубной беременностью во время лапароскопической

правосторонней сальпингэктомии произошло ранение правой подвздошной артерии и два ранения нижней трети полой вены с кровотечением, развитием массивной забрюшинной гематомы от диафрагмы до малого таза (200мл) и гемоперитонеум (1000мл), что явилось первоначальной причиной смерти.

При патологоанатомическом вскрытии у места бифуркации аорты на правой подвздошной артерии наложены поперечные швы по всему периметру, после распускания которых определяется перфорация передней стенки округлой формы, диаметром 0,6см с красноватыми неровными краями, две перфорации такого же вида, диаметром по 0,6см на левой боковой стенке нижней полой вены на расстоянии 4,5см и 7см от устья. Забрюшинная жировая клетчатка пропитана кровью с обеих сторон от аорты по типу гематомы, также отмечается имбибиция кровью паранефральной клетчатки справа. При патоморфологическом исследовании окружающей жировой клетчатки определялось обширное кровоизлияние. Нижняя полая вена с дефектом, в краю стенки которого кровоизлияние, в окружающей жировой клетчатке обширное кровоизлияние по периферии стенки вены (Рисунок 33).





**Рисунок 33 а - макроскопическая картина сквозного дефекта стенки нижней полой вены; б- макроскопический вид перфорации передней стенки подвздошной артерии; в - микроскопическая картина обширного кровоизлияния жировой клетчатки, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

### **3.1.14. Глубокий флеботромбоз в послеродовом периоде**

Пациентка наблюдалась в женской консультации по поводу третьей беременности. В I триместре беременность протекала без особенностей, во II триместре выявилась гестационная артериальная гипертензия, с поднятием АД до 135/90 мм.рт.ст, лечилась допегитом, в III-триместре -гепатоз беременных,

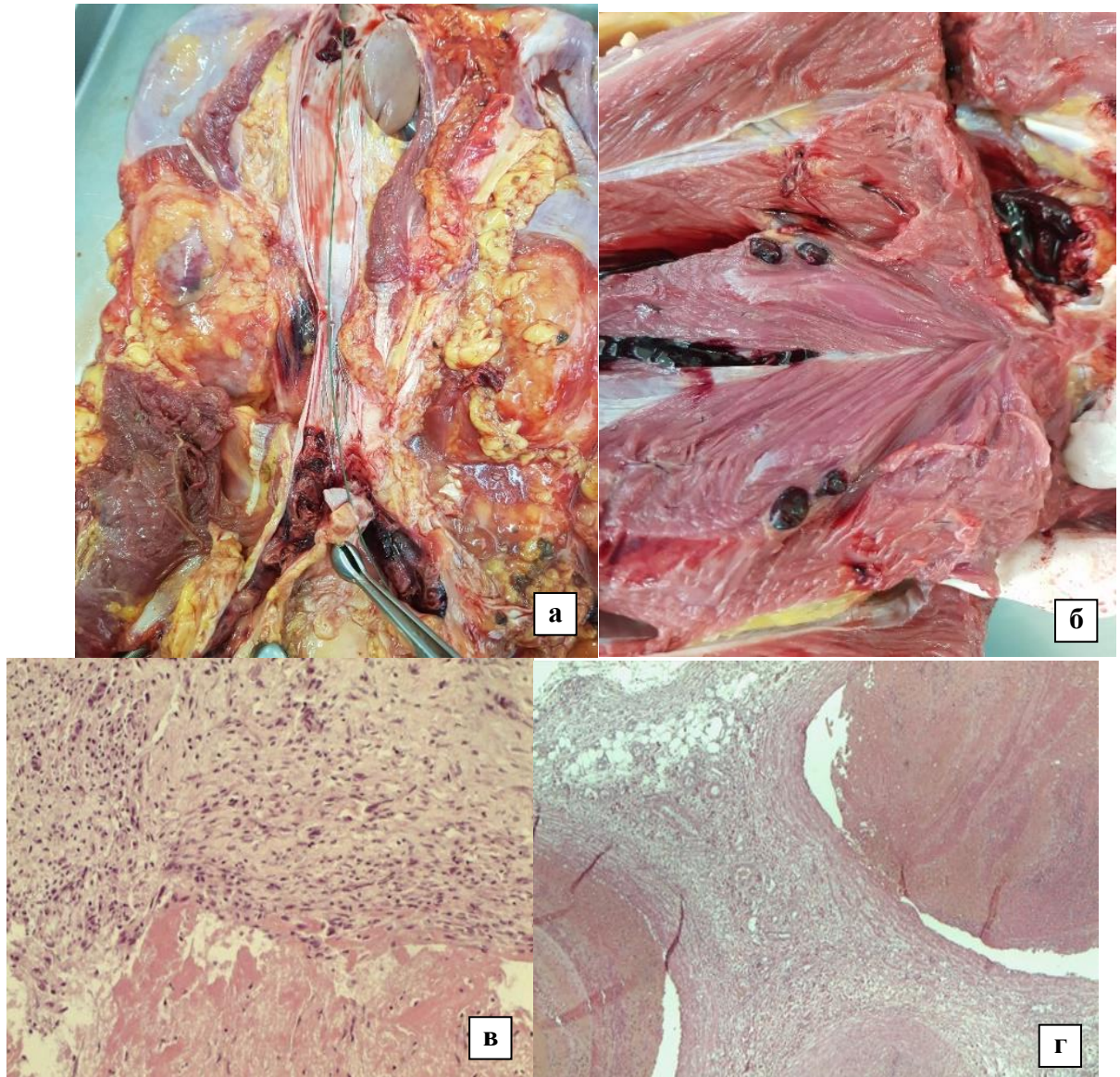
назначено лечение супрастином, урсофальком. На сроке 41 неделя беременности женщина поступает в связи с преждевременным излитием вод и отягощенным акушерским анамнезом (в 2017 году две беременности, закончившиеся выкидышем и неразвивающейся беременностью с медицинским абортом), родоразрешена в экстренном порядке путем операции кесарево сечения. В качестве профилактики тромбоэмболических осложнений назначен препарат фрагмин 5000Ед подкожно 1 раз в день, в течение 6-ти дней. После выписки, на 19-е сутки экстренно поступает с жалобами на боли и отек правой нижней конечности. При обследовании выявлены ЭХО-признаки тромбоза глубоких вен правой нижней конечности, тромбоз наружной подвздошной вены, тромбоз нижней полой вены без признаков флотации, назначено лечение гепарином. В дальнейшем, на фоне лечения поднимается температура до 38<sup>0</sup>, отмечается прогрессирующая окклюзия общей и наружной подвздошной, общей бедренной, подколенной вен справа. При МСКТ органов грудной клетки определяются тромбы долевых и сегментарных ветвей легочных артерий с обеих сторон. Несмотря на лечение (больная в течение 7 суток получала антикоагулянтную терапию) состояние с отрицательной динамикой. В анализах крови: анемия (Hb 90-85 г/л), лейкоцитоз (9,2-11,3x10<sup>9</sup>/л), тромбоциты 213-382x10<sup>9</sup>/л, АЧТВ 50,8сек, протромбиновое время 15,6сек, активность по Квику 62%, гипоальбуминемия (21,9-18,8 г/л). Была произведена имплантация кава-фильтра, на фоне чего у пациентки развился шок, сопор. При проведении реанимационных мероприятий было принято решение о проведении ЭКМО. Гемодинамика нестабильная, со стойкой гипотонией.

На патологоанатомическом вскрытии обнаружены признаки флеботромбоза: в просвете правой и левой подвздошных артерий и правой общей бедренной артерии пристеночные тромбы розовато-красного цвета (Рисунок 34а). В просвете нижней полой вены имплантирован кава-фильтр. В просвете нижней полой вены выше кава-фильтра мелкие тромботические массы шероховатого вида и следы жидкой крови, ниже кава-фильтра также определяется тромб, обтурирующий нижнюю полую вену с переходом на правую и левую подвздошные вены. В



просвете левой бедренной артерии (с металлическим проводником) тромбы и в просвете правой бедренной вены пристеночный сероватый тромб с участками расслоения, спаянный со стенкой вены. В правой подколенной вене, в глубоких венах голени определяются множественные тромбы (Рисунок 34б). Интима легочного ствола цвета слоновой кости без тромботических наложений. В просвете долевых и сегментарных ветвей легочных артерий жидкая кровь и единичные мелкие темно-красные, слегка шероховатого вида тромбы.

При микроскопическом исследовании подтверждается диагноз тромбофлебита, а также найдены признаки сепсиса в качестве менингита, миокардита и гепатита. В стенках вен голени, бедренных и подвздошных вен (Рисунок 34в) определялась диффузная воспалительная инфильтрация в виде лимфоцитов, большого числа плазматических клеток, с примесью нейтрофильных лейкоцитов, с деструктивными изменениями стенок вен, с выраженным отеком. В просвете смешанные, фибриново-эритроцитарно-лейкоцитарные тромбы. Стенка правой бедренной артерии с деструктивными изменениями, отеком, нарушение целостности интимы и пристеночным эритроцитарно-лейкоцитарным тромбом с примесью фибрина (Рисунок 34г). В печени выявлены очаги некроза гепатоцитов, в перипортальных трактах инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками с распространением на дольки, в области добавочной дольки обнаружены очаги фиброза. В головном мозге резкий отек мягкой мозговой оболочки с очаговыми кровоизлияниями, инфильтрацией лимфоцитами, полнокровием сосудов. В сердце определялись обширные участки кровоизлияний, и фокусы инфильтрации лейкоцитами, эозинофилами. Для исключения тромбофилии, было проведено дополнительное молекулярно-генетическое исследование (ПЦР-ПДФ-анализ) – полиморфизма генов не выявлено.



**Рисунок 34 а - массивный тромбоз с обтурацией нижней полой вены с переходом на правую и левую подвздошную вену; б - тромбоз вен голеней; в - выраженная воспалительная инфильтрация стенок и тромбоз в левой бедренной и подвздошной венах, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; г - нарушение целостности интимы бедренной артерии и пристеночными эритроцитарно-лейкоцитарным тромбом с примесью фибрина, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50**

### **3.2 Анализ экстрагенитальных причин материнской смертности**

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 категорию иногородних и мигрантов попали 10 умерших из данной группы (26,3%). Доля первородящих несколько ниже, чем в группе акушерской патологии и составляет – 31,6% (12 женщин).

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%) (Таблица 7).

**Таблица 7 - Распределение умерших беременных рожениц и родильниц от экстрагенитальной патологии по основным заболеваниям согласно МКБ 10 за период с 2013-2019гг**

<b>Группы заболеваний по нозологиям</b>	<b>Код МКБ 10</b>	<b>Абс. число умерших</b>	<b>Отн. Число умерших, %</b>
<b>Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период</b>	<b>О99.4</b>	<b>14</b>	<b>36,8%</b>
Патология сосудов головного мозга		10	26,3%
Аневризма аорты		1	2,6%
Аневризма селезеночной артерии		1	2,6%
Порок сердца		1	2,6%
Инфаркт миокарда		1	2,6%
<b>Инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других</b>	<b>О98.0-8</b>	<b>10</b>	<b>26,3%</b>

<b>рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период</b>			
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	O98.7	5	13,2%
Другие инфекционные и паразитарные болезни матери, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период	O98.8	3	7,9%
Туберкулез, осложняющий беременность, деторождение или послеродовой период	O98.0	1	2,6%
Другие вирусные болезни, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период	O98.5	1	2,6%
<b>Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период</b>	<b>O99.8</b>	<b>6</b>	<b>15,8%</b>
Рак яичника (желточного мешка)		1	2,6%
Астроцитомы головного мозга		1	2,6%
Рак желудка		1	2,6%
Миеломонобластный лейкоз		1	2,6%
Диффузная B-лимфома		1	2,6%
T-лимфобластная лимфома средостения		1	2,6%
<b>Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период</b>	<b>O99.6</b>	<b>4</b>	<b>10,5%</b>
Острый панкреатит, панкреонекроз		2	
Цирроз печени		1	2,6%
Гнойный пародонтит		1	2,6%

<b>Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период</b>	<b>О99.1</b>	<b>2</b>	<b>5,3%</b>
Антифосфолипидный синдром		2	5,3%
<b>Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период</b>	<b>О99.5</b>	<b>2</b>	<b>5,3%</b>
Пневмония		2	5,3%
<b>Итого</b>		<b>38</b>	<b>100%</b>

### **3.2.1. Болезни системы кровообращения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период**

В нашем исследовании, среди экстрагенитальных причин смерти болезни сердечно-сосудистой системы занимают лидирующую позицию – было зарегистрировано 14 наблюдений. Из них 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 Вилизиева круга (6 наблюдений), значительно реже – по одному случаю – пришлось на аневризмы селезеночной артерии и аорты.

Различные варианты поражения сосудов головного мозга, сопровождавшиеся кровоизлияниями в вещество или оболочки мозга, оказались наиболее распространенной патологией в группе сердечно-сосудистых заболеваний. Основные варианты сосудистой патологии включали локальное аневризматическое расширение церебральной артерии в 6 случаях, а также артериовенозные мальформации (4 наблюдения). Пациентки из данной группы были доставлены в стационары г. Москвы экстренно, две из них в бессознательном состоянии. Все умершие предварительно наблюдались в женской консультации, в двух случаях умершие были осведомлены о наличии сосудистой патологии, а в анамнезе имеются данные о предшествующем лечении (клипирование аневризмы, эмболизация сосудов АВ мальформации).

Клинические проявления кровоизлияния при разрыве сосудов мозговых артерий у исследованных умерших наиболее часто были представлены церебральными симптомами, такими как головная боль, тошнота, рвота, оглушение, реже встречались судороги (Таблица 8).

**Таблица 8 - Частота основных клинических проявлений разрыва сосудов церебральных артерий беременных и рожениц с летальным исходом**

<b>Симптом</b>	<b>Количество наблюдений, n (%)</b>
Тошнота, рвота	6 (60,0%)
Судороги	5 (50,0%)
Кома	5 (50,0%)
Оглушение	4 (40,0%)
Головная боль	4 (40,0%)

Психомоторное возбуждение	2 (20,0%)
Боль в шейном отделе позвоночника	2 (20,0%)
Боль в эпигастрии	1 (10,0%)

Стоит отметить, что в двух случаях разрыв аневризмы происходил на фоне длительного течения гипертонической болезни, а в двух других – на фоне эклампсии различной степени тяжести. Разрывы сосудов наиболее часто происходили в последнем триместре беременности (5 наблюдения), три - на сроке 18-22 недели, в одном наблюдении непосредственно в первую фазу родовой деятельности, и еще в одном на 4 сутки после преждевременных самопроизвольных родов.

Наиболее частой локализацией аневризматического расширения были: передняя соединительная артерия (4 наблюдения, 66,7%), правая средняя мозговая артерия и передняя мозговая артерия слева – по одному наблюдению (16,7%), диаметр аневризм колебался в пределах от 5мм до 8мм.

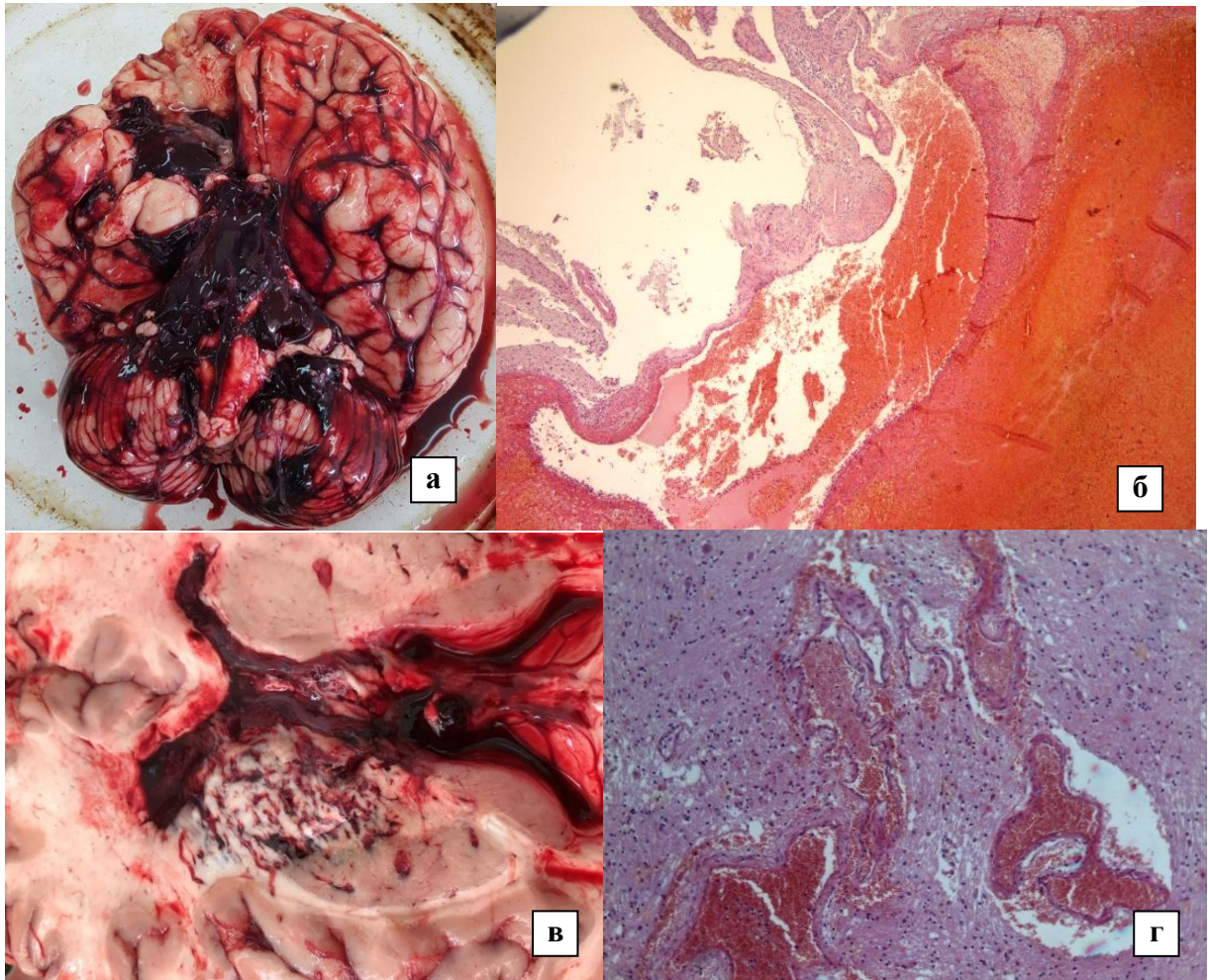
В восьми исследованных случаях клиническая картина значительно ухудшалась за счет прорыва крови в желудочковую систему, а в семи наблюдениях констатировано наличие паренхиматозного геморрагического компонента (Рисунок 35а). Средние показатели объема излившейся крови (по данным компьютерной томографии и результатов аутопсии) составили  $64,1 \pm 12,3 \text{ см}^3$ . Наиболее частыми осложнениями явились вторичные инфаркты головного мозга (в четырех случаях, 40%), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (2 случая, 20%). Бактериальная пневмония была зарегистрирована в 2 наблюдениях (20%), сепсис в одном (10%). Наиболее тяжелое осложнение было связано с паралитической кишечной непроходимостью и сегментарной гангреной правой половины толстой кишки с развитием флегмонозно-язвенного воспаления и перитонита

В четырех наблюдениях непосредственной причиной смерти послужил отек головного мозга с вклинением ствола в большое затылочное отверстие, в оставшихся шести – полиорганная недостаточность.

Морфологическая картина расширенных сосудов демонстрировала неравномерную толщину стенки с преобладанием истончения. Отмечается нарушение целостности адвентиции и интимы с фокусами некрозов, имбибицией стенки эритроцитами в области разрыва. Во всех наблюдениях периваскулярные пространства были пропитаны сгустками крови (Рисунок 35б).

Необходимым критерием посмертного подтверждения наличия АВМ является проведение патоморфологического исследования. Во всех исследованных нами образцах ткани мозга из АВМ обнаруживались сплетения из переплетающихся кровеносных сосудов крупного, среднего и мелкого диаметра, местами располагающиеся между магистральными сосудами, местами представлены участками из беспорядочных скоплений артерий и вен (Рисунок 35в). В имеющихся множественных беспорядочно расположенных скоплениях артерий и вен признаки неравномерного кровенаполнения, в просвете отдельных - фибриновые микротромбы. При использовании дополнительной гистохимической окраски по Маллори было отмечено неравномерное распределение эластических волокон во внутренней и наружной эластических мембранах, множественные очаги кальцинатов, а также субинтимальные очаги из гипертрофированных мышечных клеток - мышечные «подушки» (Рисунок 35г).





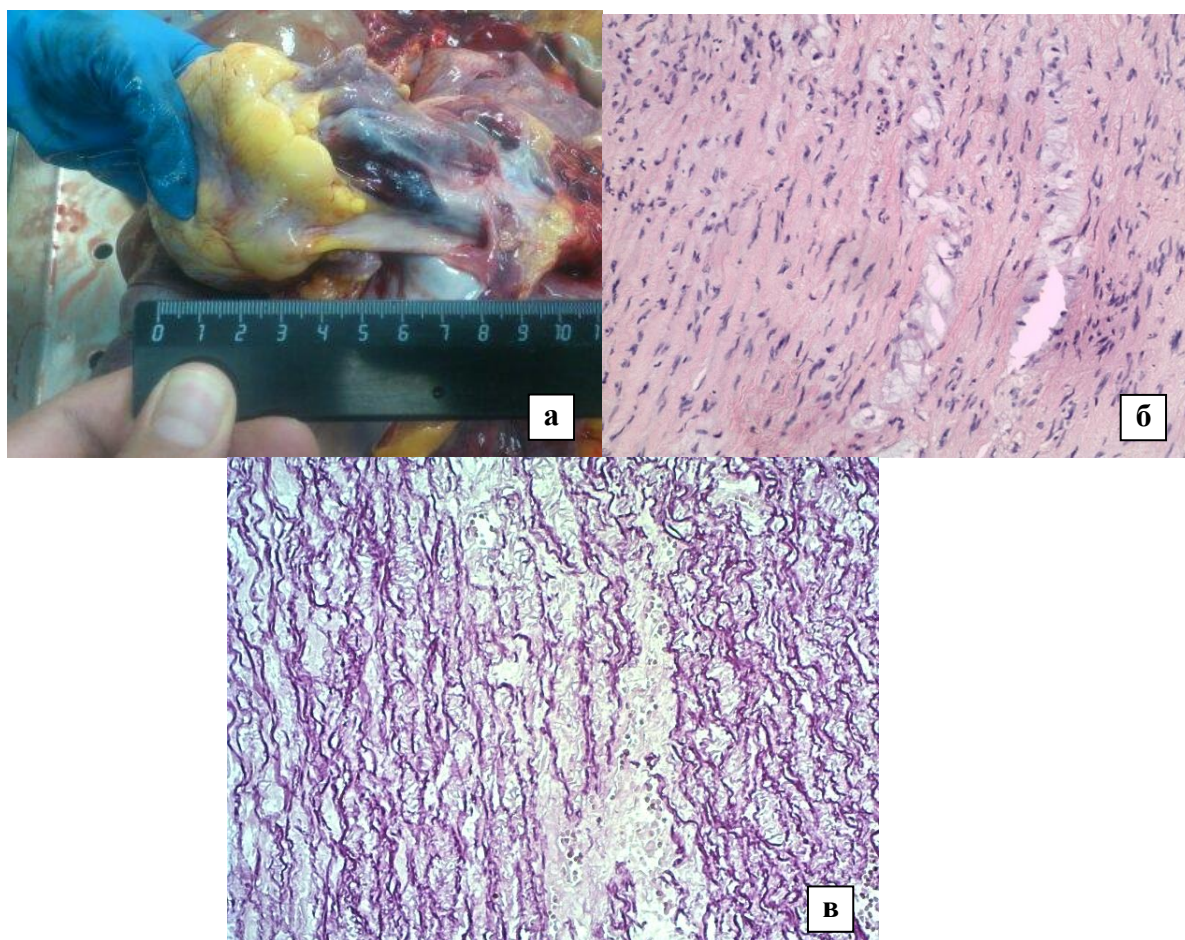
**Рисунок 35 а – макроскопическая картина субарахноидального кровоизлияния при разрыве аневризмы правой средней мозговой артерии; б – микроскопическая картина стенки аневризмы мозговой артерии неравномерной толщины, с периваскулярными скоплениями крови, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; в – макроскопическая картина АВМ в области правых подкорковых ядрах с распространением на теменную область и прорывом крови в желудочковую систему; г – микроскопическая картина области АВМ с участками компактно расположенных, порочно развитых сосудов артериального и венозного типа, окр. гематоксилином и эозином, ув. х100**

В еще одном наблюдении ключевую роль в танатогенезе сыграла расслаивающаяся аневризма грудного отдела аорты. Смерть первородящей наступила на 39-40 неделе беременности. Начальные этапы диссекции сосудистой

стенки проявлялись болями в правой подлопаточной области, некупирующимися медикаментами, однако, после госпитализации состояние резко ухудшилось: было отмечено значительное снижение артериального давления до 50 мм.рт.ст., нитевидный пульс. Во время проведения экстренной операции кесарева сечения отмечалась гипотоничная малокровная матка. На патологоанатомическом вскрытии выявлена расслаивающаяся аневризма дуги и грудного отдела аорты с разрывом стенки, двусторонним гемотораксом и развитием геморрагического шока, как непосредственной причины смерти (Рисунок 36а). Изменения, обнаруженные при патоморфологическом исследовании стенки аорты в совокупности с анамнестическими данными (открытый аортальный проток, варикозная болезнь, отягощенный наследственный анамнез по аневризме аорты) позволили диагностировать наследственную недифференцированную дисплазию соединительной ткани в качестве фонового заболевания.

Наиболее выраженные изменения при рутинном морфологическом исследовании были представлены фокусами кистозного медианекроза с участками базофильной дегенерации (Рисунок 3б). При гистохимической окраске орсеином выявляются локальные нарушения целостности эластических мембран (Рисунок 3бв).

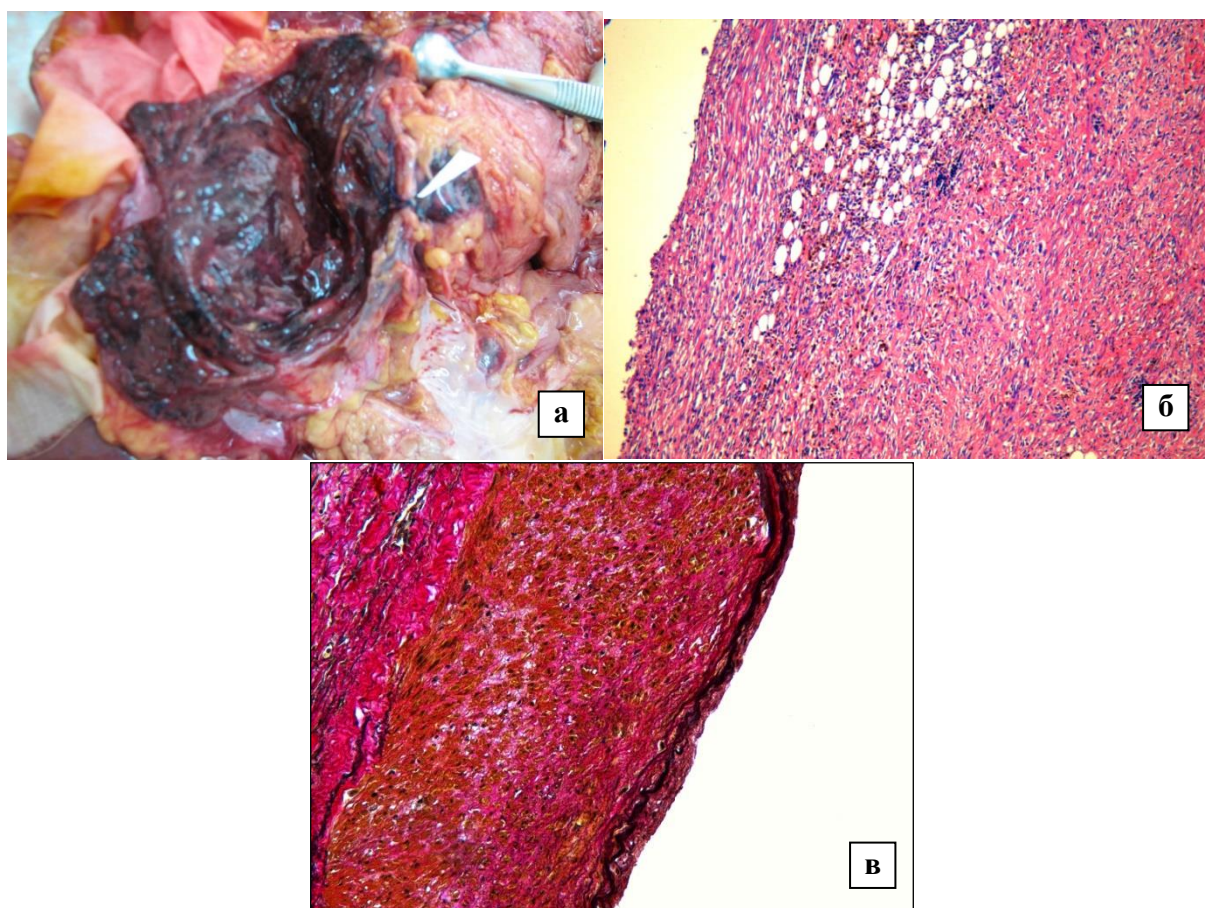




**Рисунок 36 а – макроскопическая картина разрыва стенки восходящей части дуги аорты с имбибицией кровью адвентиции; б – микроскопическая картина стенки аневризмы аорты с участками базофильной дегенерации в среднем слое, окр. гематоксилином и эозином, ув. х200. в – фокальный лизис эластических волокон в зоне медианекроза, окр. орсеином, ув. х200**

За исследуемый период один летальный исход был связан с разрывом аневризмы селезеночной артерии, который произошел на 19-20 неделе гестации. После развития первых клинических симптомов (потеря сознания, аспирация рвотными массами) пациентка была экстренно доставлена в стационар для проведения хирургического вмешательства в объеме лапаротомии, дренировании брюшной полости, спленэктомии, однако массивная кровопотеря привела к смерти. Особенностью данного случая, выявленной посмертно, явился тот факт, что разрыв стенки селезеночной артерии на ранней стадии привел к образованию массивной гематомы в парапанкреатической жировой клетчатке области хвоста

поджелудочной железы, а клиническая манифестация была ассоциирована с прорывом данной инкапсулированной гематомы в брюшную полость и развитием гемоперитонеума в объеме 3300мл крови со сгустками (Рисунок 37а). Непосредственной причиной смерти послужил геморрагический шок. Морфологическое исследование измененной стенки селезеночной артерии позволило исключить атеросклеротический генез аневризмы. При обычной окраске определяется неравномерная толщина стенки, гофрированные очертания внутреннего слоя и выраженный субинтимальный фиброз (Рисунок 37б). При использовании дополнительных гистохимических методов окрашивания (пикрофуксином по ван Гизону) было обнаружено что внутренняя эластическая мембрана фрагментируется и фокально исчезает. Мышечный слой разрушается и заменяется грубоволокнистой соединительной тканью (Рисунок 37в).

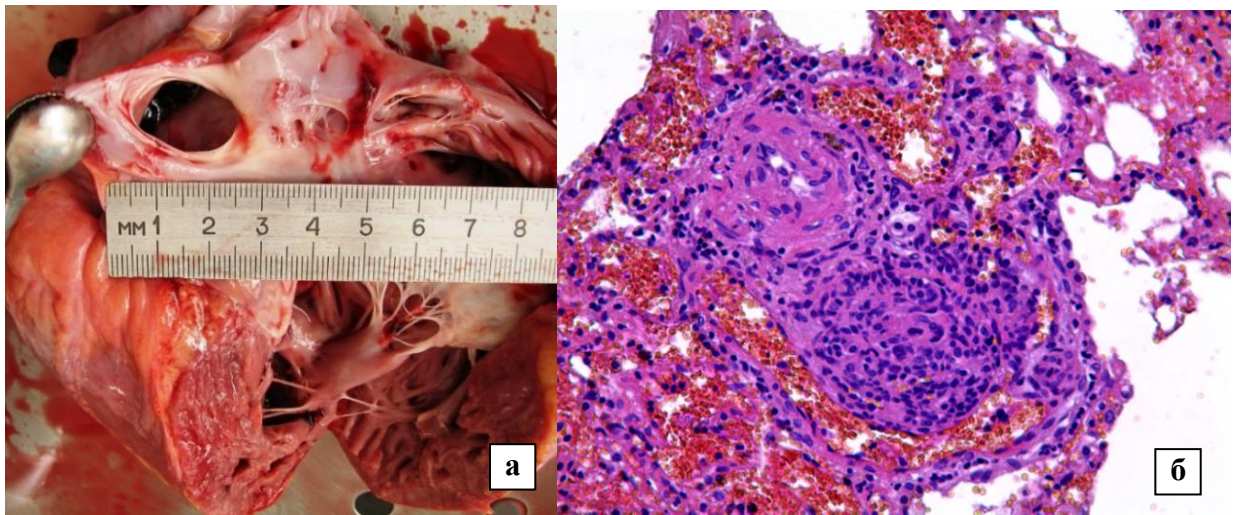


**Рисунок 37 а – макроскопическая картина инкапсулированной гематомы в забрюшинной жировой клетчатке в области разрыва аневризмы**

селезеночной артерии; б – микроскопическая картина стенки инкапсулированной кистозной полости, представленная грубоволокнистой соединительной тканью, элементами жировой и грануляционной тканей, с лимфогистиоцитарным инфильтратом и наличием сидерофагов, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100; в – стенка селезеночной артерии в области аневризмы с участками замещения гладкомышечных клеток на грубоволокнистую соединительную ткань, окр. пикрофуксином по ван Гизону, ув. x150

Еще один летальный исход из группы сердечно-сосудистой патологии произошел от врожденного порока сердца. Умершая с детства страдала незаращенным дефектом межпредсердной перегородки, однако первые признаки сердечной недостаточности – одышка, слабость, эпизоды потери сознания – проявились лишь в III триместре третьей беременности (первые две завершились самопроизвольными срочными родами). В стационар пациентка была доставлена на 20-е сутки после естественных родов с жалобами на головную боль, слабость, отсутствие аппетита, одышку. При КТ выявлены признаки легочной гипертензии, при ангиографии – открытое овальное окно. В последующем развивались повторные эпизоды нестабильной гемодинамики с исходом в асистолию. Обнаруженный при вскрытии дефект межпредсердной перегородки (диаметром 2см.) привел к выраженной гипертрофии миокарда и формированию «легочного» сердца: масса сердца 400г., при толщине стенки правого желудочка 1,0 см., левого – 1,1см., желудочковый индекс составил 1,17 (Рисунок 38а). Признаки легочной гипертензии так же были обнаружены при патоморфологическом исследовании образцов ткани легкого: мелкие ветви легочной артерии (артериолы) с утолщенными стенками и несколькими просветами по типу «глобусов», периваскулярные мелкие лимфоцитарные инфильтраты. Таким образом, можно сделать вывод что, смерть наступила от легочно-сердечной недостаточности (Рисунок 38б).



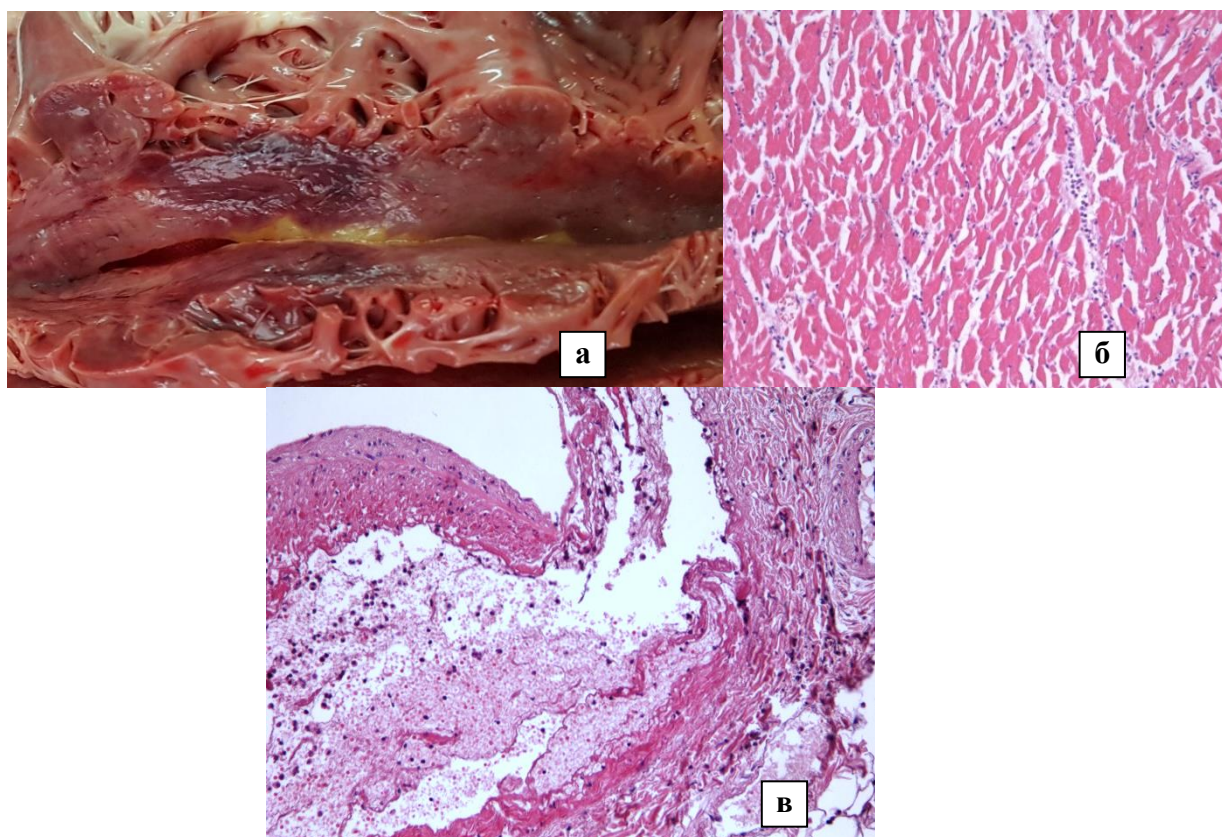


**Рисунок 38 а – макроскопическая картина незаращенного дефекта межпредсердной перегородки; б – микроскопическая картина терминальных отделов легочной артерии со значительно гипертрофированной стенкой и периваскулярными лимфоцитарными инфильтратами, окр. гематоксилином и эозином, ув. х200**

Последнее наблюдение в группе болезней системы кровообращения, осложняющих беременность, приходится на обширный трансмуральный инфаркт миокарда, развившийся на девятые сутки после срочных пятых самопроизвольных родов. Первыми клиническими проявлениями были боли в области грудной клетки, удушье, потеря сознания. Несмотря на реанимационные мероприятия, наблюдалось угнетение сознания до комы, гипотония до 90/50 мм.рт.ст. При проведении лабораторных исследований, в том числе биохимического анализа крови, обращали на себя внимание положительный тропонин I тест, повышение уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ и КФК, а также D-димер более 2000нг/мл. При коронароангиографии выявлена окклюзия средней трети промежуточной ветви левой коронарной артерии. Последовательно были выполнены тромболитическая терапия, механическая реканализация, баллонная ангиопластика, стентирование промежуточной ветви, однако состояние оставалось тяжелым.

При проведении патологоанатомического исследования в переднебоковой стенке левого желудочка был обнаружен массивный очаг темно-красного очага

(общими размерами 5,5x4,0x1,5см), что соответствует макроскопической картине ранней стадии острого инфаркта миокарда (Рисунок 39а). При микроскопическом исследовании выявлены участки некроза кардиомиоцитов с исчезновением поперечной исчерченности и ядер, их гомогенизацией, местами с распадом некротизированных мышечных клеток, в интерстиции – фокусы умеренно выраженной сегментоядерной лейкоцитарной инфильтрации (Рисунок 39б). Соответственно описанной картине давность инфаркта составила около одних суток. Микроскопическая картина стенки промежуточной артерии продемонстрировала минимальные изменения, связанные с атеросклерозом, при этом удалось обнаружить очаговое расслоение стенки преимущественно в мышечном слое с кровоизлияниями, мелкими фокусами некроза, небольшой сегментоядерной лейкоцитарной инфильтрацией, фокусами десквамации эндотелия (Рисунок 39в). Непосредственной причиной смерти в данном наблюдении послужил кардиогенный шок.



**Рисунок 39 а – макроскопическая картина миокарда с очагом темно-красного цвета в переднебоковой стенке левого желудочка; б – микроскопическая картина зоны некроза кардиомиоцитов с фокусами лейкоцитарной инфильтрации, окр. гематоксилином и эозином, ув. х50; в – микроскопическая картина зоны диссекции промежуточной артерии, окр. гематоксилином и эозином, ув. х100**

### **3.2.2. Инфекционные и паразитарные болезни матери, классифицированные в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовой период**

Второе место в группе экстрагенитальных причин материнских смертей в нашем исследовании занимает инфекционная патология.

С 2013 по 2019 годы проанализированы 10 случаев: в 2013 и 2014 году - по 2, в 2015, 2017, 2018 годах по одному, в 2016 году наибольшее количество (n=3), и только в 2019 году смертей беременных рожениц и родильниц от данной патологии



выявлено не было. Средний возраст женщин составлял -  $27,9 \pm 5,0$  лет (21-34 лет). 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, в остальных случаях в анамнезе у умерших были самопроизвольные аборты (в 2 наблюдениях) и антенатальная гибель плода (также в 2 случаях). У двух беременных женщин было проведено оперативное родоразрешение, показаниями для которого явились ягодичное предлежание плода, нарастание дыхательной недостаточности вследствие комбинированного поражения легких (туберкулез и пневмоцистная пневмония). Последняя беременность была по счету второй у одной умершей, четвертой-у другой, 5-й у третьей и десятой у еще одной из них. Диагноз ВИЧ был установлен при госпитализации у одной беременной, за 5-9 лет до наступления последней беременности в трех случаях, за 13 лет - у одной. У 3-х женщин конкретный интервал времени появления ВИЧ-инфекции неизвестен. Только одна умершая

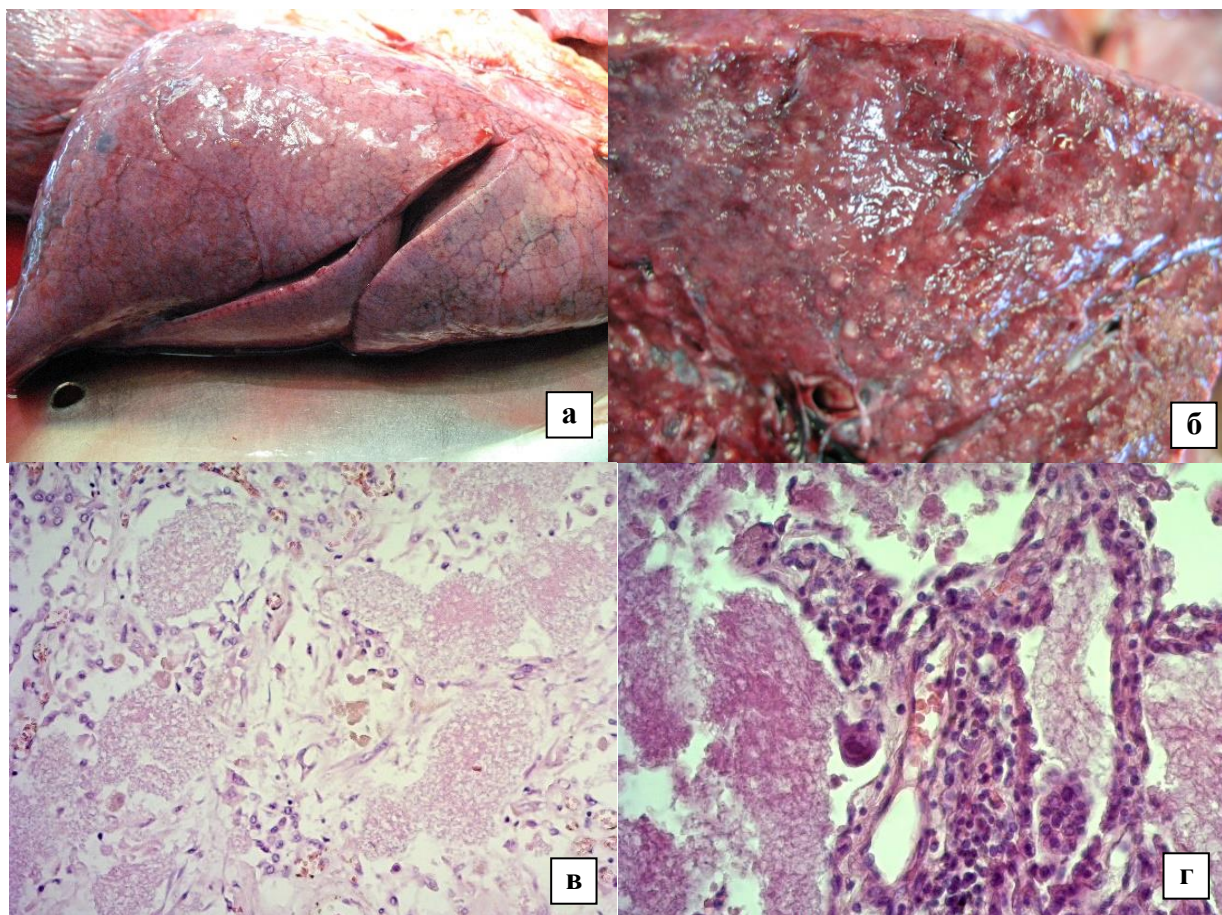
беременная получала антиретровирусную терапию, длительность ее заболевания составила 13 лет.

Исследовано 5 клинических наблюдений умерших беременных с диагностированной ВИЧ-инфекцией как основная причина смерти, из них, четыре, где вирус иммунодефицита явился основным заболеванием и одно наблюдение, где ВИЧ-инфекция являлась конкурирующим заболеванием с инфекционным эндокардитом. В тяжелом состоянии были госпитализированы все 5 пациенток, состояние которых определяло наличие СПИД-индикаторных заболеваний: оппортунистические инфекции, новообразования, синдромы энцефалопатии и истощения.

В 3-х случаях развивалась фибринозно-гнойная пневмония с участками микроабсцедирования, с гнойным фибринозно-гнойным плевритом, по одному наблюдению - бактериально-грибковая пневмония и двусторонняя пневмоцистная пневмония.

Отягощённая СПИД-индикаторными заболеваниями оказалась беременная 38 лет у которой диагностирована пневмоцистная пневмония. Пациентка поступила с жалобами на слабость, потерю веса до 8кг, головную боль. Из анамнеза известно, что часто болела бактериальными пневмониями, перенесла опоясывающий герпес, страдает хроническим вирусным гепатитом «С». Больная находилась в тяжелом состоянии, вялая с пошатывающейся походкой, также отмечается ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. В крови сдвиг лейкоцитарной формулы влево, признаки анемии, диспротеинемии. В спинномозговой жидкости выявлен белок до 1,4г/л, грибковая микрофлора (дрожжевые формы грибов). По тяжести состояния пациентка была родоразрешена кесарево-сечением на сроке 34 недели беременности. На патологоанатомическом вскрытии помимо пневмоцистной пневмонии (Рисунок 40а) у нее также был обнаружен генерализованный криптококкоз с поражением головного мозга, легких, внутригрудных лимфатических узлов, почек, селезенки, кишечника,

поджелудочной железы, туберкулез легких (Рисунок 40б) и генерализованная цитомегаловирусная инфекция с поражением пищевода, надпочечников, легких (Рисунок 40в,г). Смерть больной наступила от ВИЧ-инфекции, при развитии вторичных заболеваний и явлениях отека головного мозга в финале, обусловленного криптококковым менингоэнцефалитом.



**Рисунок 40 а - макроскопическая картина увеличенного уплотненного легкого; б - легкое на разрезе с мелкими очагами серого цвета плотноватой консистенции; в – микроскопическая картина пневмоцистной пневмонии, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100; г – микроскопическая картина цитомегаловирусного поражения легких в сочетании с пневмоцистной пневмонией, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

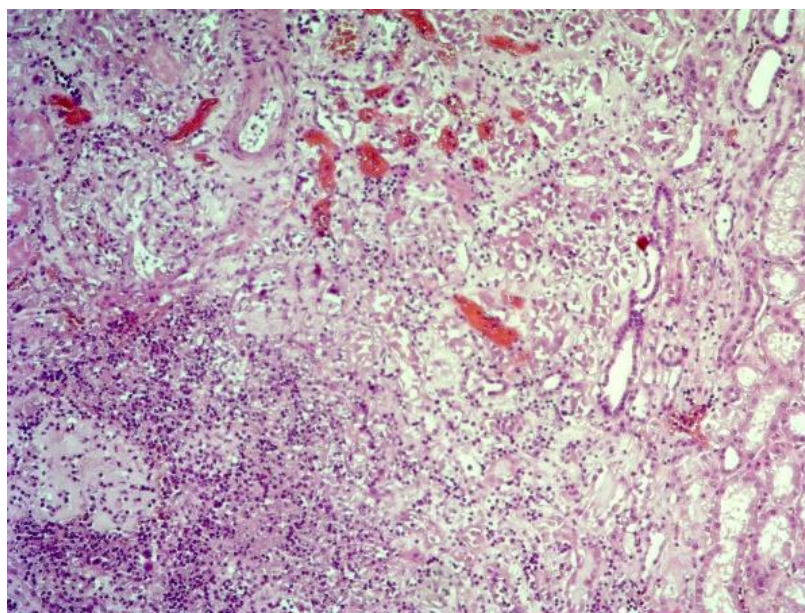
Во втором случае пациентка 28 лет, на сроке 32 недели беременности поступает с жалобами на повышение температуры до 40<sup>0</sup>, появление кашля в течение пяти дней. При поступлении сердцебиение плода не наблюдалось,

вследствие чего выставлен диагноз антенатальная гибель плода с развитием сепсиса. Учитывая тяжесть состояния принято решение родоразрешение произвести путем операции кесарево сечение. При патоморфологическом исследовании обнаружена двусторонняя полисегментарная фибринозно-гнойная пневмония с участками микроабсцедирования. Лабораторно посмертно выявлена смешанная бактериально-грибковая этиология поражения лёгких: *St. aureus*, *Klebsiella*, *Candida*, *Enterococcus faecium*. Течение заболевания осложнилось развитием двустороннего фибринозно-гнойного плеврита, миокардита, сыгравшие важную роль в танатогенезе. При микроскопическом исследовании плевры утолщена на отдельных участках пропитана фибрином и рассеянной воспалительной инфильтрацией, в просвете альвеол определяется фибрин, скопления нейтрофилов. В ткани сердца в строме определяется периваскулярная инфильтрация лимфогистиоцитарными элементами с распространением на кардиомиоциты. Смерть роженицы наступила от ВИЧ-инфекции с развитием двусторонней полисегментарной бактериально-грибковой пневмонии, плеврита, миокардита и полиорганной недостаточности.

Еще одно наблюдение с ВИЧ-инфекцией, осложнилось очагово-сливной фибринозно-гнойной пневмонией. Пациентка 21 года на сроке 35-36 недель беременности экстренно поступила в родильный дом с диагнозом: синдром задержки развития плода 2-3 степени, острая гипоксия плода, инфильтративный туберкулез. Женщина поступила с жалобами на одышку, боль в бедре, из анамнеза выявлено данная беременность пятая (родов -3, один аборт). Прослушивалось слабое сердцебиение плода. При клинико-лабораторных исследованиях, в крови выявлена анемия (Hb-72г/л), в моче белок -3г/л, лейкоциты 30 ед. Учитывая острую гипоксию плода проведена операция кесарево сечение, извлечен живой гипотрофичный мальчик. В послеоперационном периоде пациентка находилась в тяжелом состоянии, переведена на ИВЛ. При обследовании диагностирован острый панкреатит (амилаза до 1084 ед, азотемия, креатинин 256мкм/л), развилась анурия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия. Учитывая клиническую картину и



лабораторные данные, была произведена заместительная почечная терапия в режиме продленной веновенозной гемодиализации. При выполнении лапароскопической операции с целью исключения панкреонекроза были найдены множественные сливные очаги гнойного воспаления на поверхности почек, в связи с чем была проведена двусторонняя ревизия почек с декапсуляцией и вскрытием гнойных очагов. При патологоанатомическом исследовании выявлены комбинированные заболевания: ВИЧ-ассоциированный туберкулез легких, внутригрудных лимфатических узлов вне АРВТ, фибринозно-гнойная пневмония, микотическое поражение пищевода, и второе основное заболевание: двусторонний апостематозный пиелонефрит с паранефритом (Рисунок 41).

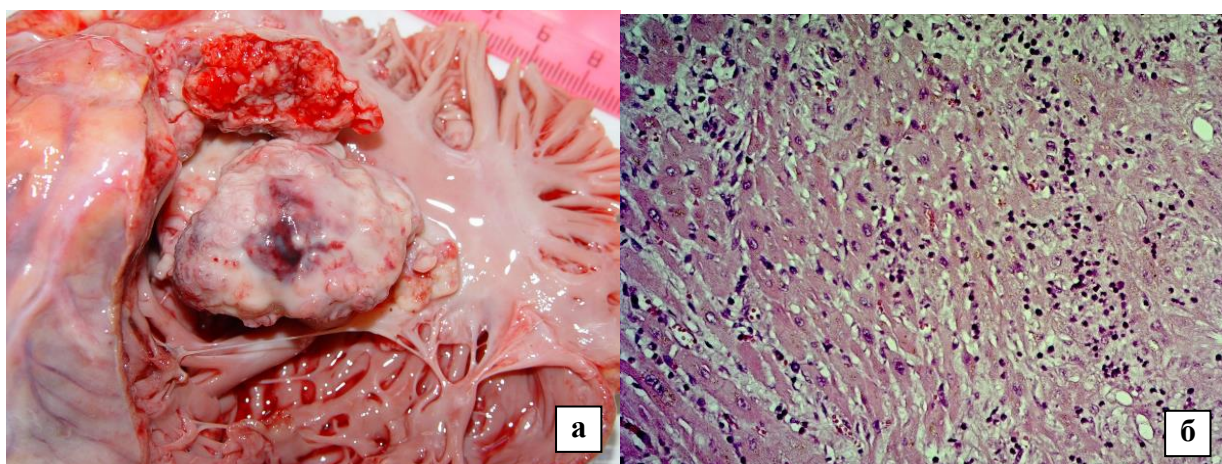


**Рисунок 41 - Микроскопическая картина апостематозного пиелонефрита, окр. гематоксилином и эозином, ув. x50**

Нами был проанализирован случай с ВИЧ-ассоциированной генерализованной саркомой Капоши с поражением головы, лица, туловища и конечностей, мягких мозговых оболочек, легких, печени, желудка, миометрия вне АРВТ, осложнившееся двусторонней бактериально-грибковой пневмонией и микотическим поражением пищевода.

Больная 24 лет поступила с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, боли в низу живота, повышение температуры до  $38,7^{\circ}$  в течение двух дней, а также на боли во рту. Диагностирована правосторонняя трубная беременность, а также объемное бугристое образование синюшного вида, с поражением твердого неба, глотки, альвеолярных отростков. Состояние крайне тяжелое, произведена операция сальпингэктомия справа, а также дренирование плевральных полостей в связи с развитием двустороннего плеврита. При патологоанатомическом вскрытии гортань, трахея, ткань легкого с пятнистыми и бляшковидными образованиями с очагами кровоизлияний. Глотка с папулезно-узловыми образованиями, слизистая оболочка желудка утолщена с множественными узловатыми образованиями, вдающимися в просвет багрово-красного цвета диаметром до 3-х см. Матка с участками темно-красного цвета до 0,3см. При микроскопическом исследовании в тканях миндалин, глотки, корня языка, головного мозга, легких, лимфатических узлах, желудке выявлены множественные опухолевые пролифераты, состоящие из веретенообразных атипичных клеток вокруг сосудистых пространств, заполненных эритроцитами с участками воспалительной инфильтрации и кровоизлияниями, что говорит о наличии саркомы Капоши. Течение основного заболевания осложнилось развитием полиорганной недостаточности.

В двух случаях ВИЧ-инфекция послужила фоном для криптогенного сепсиса и инфекционного эндокардита, и в третьем явилась сопутствующим заболеванием (Рисунок 42). Во всех этих наблюдениях анамнез был отягощен наркоманией. Диагноз ИЭ подтвержден бактериологически, в обоих случаях обнаружена контаминация *Staphylococcus aureus*. На патологоанатомическом вскрытии были обнаружены признаки септикопиемии с поражением сердца, легких, головного мозга, почек, матки, селезенки, а также развернутая картина ДВС-синдрома.



**Рисунок 42 а – Внешний вид массивных тромботических вегетаций на створках митрального клапана; б - микроскопическая картина нейтрофильной инфильтрации межучного вещества миокарда, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100**

Другой клинический случай, протекавший на фоне подтвержденной ВИЧ-инфекции и внутривенного приема наркотиков, охарактеризовался развитием бактериально-грибкового сепсиса (при бактериологическом исследовании - *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida*), входными воротами для которого послужила постинъекционная гематома мягких тканей правого бедра. Данный случай так же осложнился развитием ДВС-синдрома.

В нашем исследовании за исследуемый период времени, только два случая протекали в отсутствии ВИЧ-инфекции.

В одном наблюдении в качестве основного заболевания фигурировал генерализованный туберкулез в фазе прогрессирования с поражением легких. Женщина на сроке 19 недель беременности поступила на госпитализацию с диагнозом: туберкулез, гигантская киста верхней доли левого легкого. Экстренно проведена операция дренирование левой плевральной полости, в связи с развившимся легочным кровотечением. При патологоанатомическом вскрытии выявлены признаки массивного профузного кровотечения в виде крови в трахее, бронхах, в полости каверны нижней доли правого легкого, и неизменная кровь в



просвете желудка. При микроскопическом исследовании в легких обнаружена киста, стенка которой представлена фиброзной тканью, выстланной в единичных полях зрения уплощенным эпителием, на отдельных участках стенка кисты замещена специфической грануляционной тканью с наличием эпителиоидных клеток. В других участках ткани легкого просматриваются инкапсулированные очаги казеозного некроза, а также хрящевой бронх с признаками туберкулезного воспаления. В гистопрепаратах внутригрудных лимфатических сосудов фолликулы с размытыми контурами, без реактивных центров и наличием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул.

В другом случае родильница поступила в больницу с диагнозом: «Первые сутки после первых своевременных оперативных родов. Чисто ягодичное предлежание плода. Двусторонняя пневмония. ДН 2. Анемия». Из анамнеза известно, что в 36-37 недель беременности пациентку беспокоил кашель, повышалась температура тела, значительное ухудшение самочувствия в течение последних четырех дней до проведения кесарева сечения, когда стали нарастать одышка, кашель. В ходе дальнейшего обследования у пациентки был выявлен порок сердца со снижением сократительной функции миокарда (ФВ 34%), в дальнейшем развилась анурия, что потребовало проведение заместительной почечной терапии без улучшения.

На патологоанатомическом вскрытии была диагностирована генерализованная вирусная инфекция (по результатам вирусологического исследования выделены аденовирусы и RS-вирусы) с явлениями острого трахеобронхита, диффузного альвеолярного повреждения с геморрагическим синдромом, лимфаденитом. При гистологическом исследовании выявлены фибриновые тромбы в просвете гемомикроциркуляторного русла внутренних органов, множественные кровоизлияния в головном мозге, миокарде, почках, лимфатических узлах.

Таким образом, смерть пациентки наступила от вирусной инфекции и ревматического порока митрального клапана с язвенно-бородавчатым эндокардитом, которые осложнили течение беременности и первых своевременных оперативных родов на сроке 38 недель, непосредственная причина смерти – полиорганная недостаточность.

Инфекционные заболевания занимают важное место в структуре материнской смертности от косвенных причин. Большинство случаев протекает с наличием ВИЧ-инфекции терминальной стадии и наркомании.

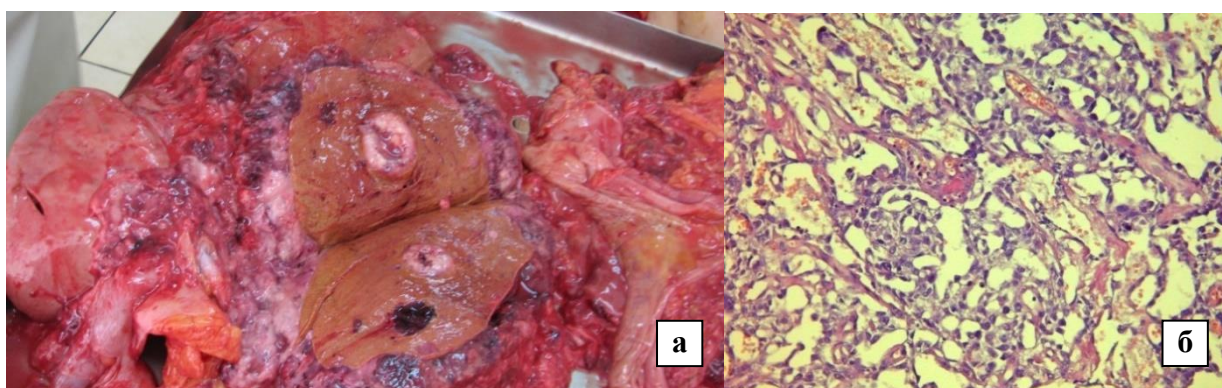
### **3.2.3. Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период**

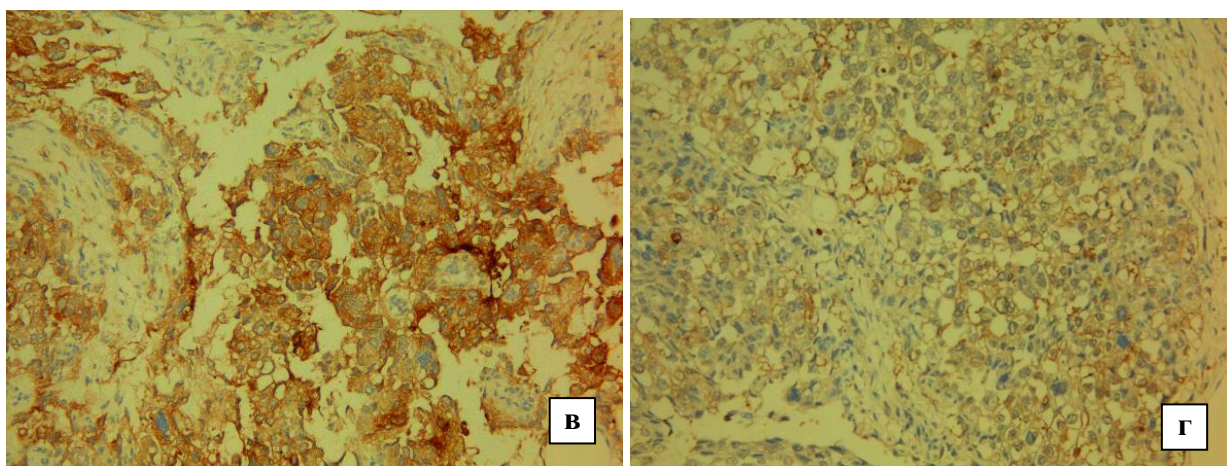
Онкологические заболевания осложняли течение беременности и послеродового периода с последующим летальным исходом в 6 наблюдениях, причем в половине случаев в качестве основного заболевания значились различные формы гемобластозов.

Оставшиеся случаи отличались разнообразием первичных локализаций: зарегистрированы единичные наблюдения опухоли женской половой системы (яичник), желудочно-кишечного тракта (желудок), центральной нервной системы (головной мозг). Средний возраст умерших в данной категории нозологий составил 32,7 лет (от 28 лет до 42). Половина умерших являлась первородящими, в двух наблюдениях предстояли вторые роды, а у одной умершей в анамнезе значились четверо родов. В одном наблюдении летальный исход наступил на 4 неделе после проведения экстракорпорального оплодотворения.

Опухоль яичника у беременной впервые была диагностирована на 16-18 недели беременности, в связи с чем была проведена операция левосторонней аднексэктомии, а на сроке беременности 33 недели, в связи с развившейся клиникой преждевременных родов, выполнена операция кесарева сечения. В послеоперационном периоде осложнение в виде подкожной эвентрации

потребовало повторного вмешательства, во время которого были обнаружены признаки канцероматоза брюшной полости. Нарастающие признаки полиорганной недостаточности на фоне раковой интоксикации послужили непосредственной причиной смерти. При патологоанатомическом исследовании на париетальной брюшине в области передней брюшной стенки определялись множественные опухолевые разрастания в виде сосочков, дряблой консистенции светло-вишневого цвета с прорастанием в мышцы, в проекции ранее оперативно удаленных левых придатков, а также в под-, и надпеченочном пространстве определяются фокусы разрастания опухолевой ткани аналогичного вида; в толще печени – метастазы диаметром до 3см. (Рисунок 43а). Таким образом, макроскопическая картина в полной мере соответствовала злокачественному новообразованию яичников с канцероматозом брюшной полости и метастазами в печень. Микроскопически опухоль построена из вытянутых и полигональных атипичных опухолевых клеток с округлыми крупными ядрами, прослойками фиброзной стромы (Рисунок 43б). Для уточнения гистогенеза опухоли было проведено ИГХ исследование, при котором выявлена положительная цитоплазматическая реакция с антителами PLAP и умеренно-выраженная цитоплазматически-мембранная реакция с антителами NSE (Рисунок 44в,г). Учитывая данные микроскопического и иммуногистохимического исследования удалось диагностировать опухоль.



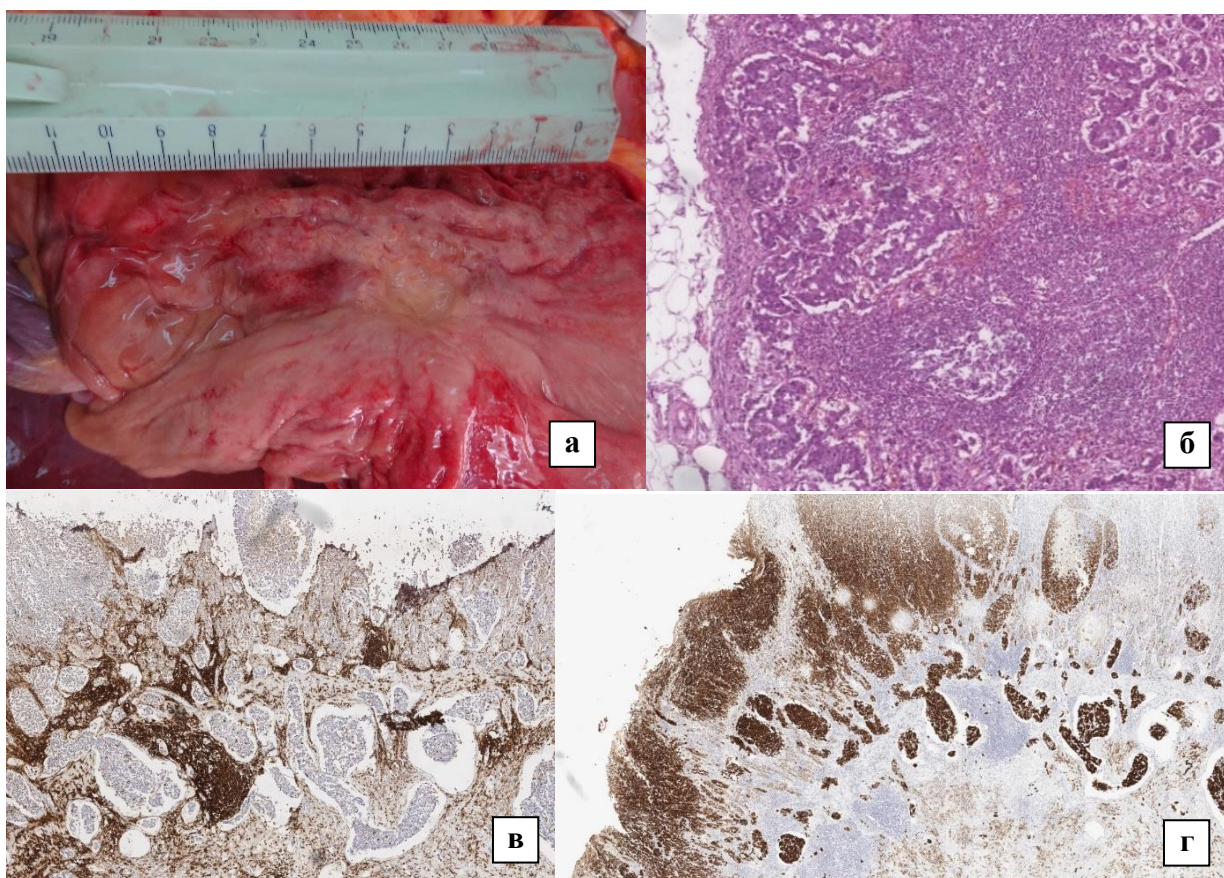


**Рисунок 43 а – макроскопическая картина роста опухолевой ткани в под- и надпеченочном пространстве, а также метастатического очага левой доле; б – микроскопическая картина опухолевой ткани, построенной из округлых и полигональных атипичных клеток, окр. гематоксилином и эозином, ув. x100; в – иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к PLAP, ув. x50; иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к NSE, ув. x100**

У другой умершей женщины была выявлена злокачественная опухоль желудка, проявившая себя на 14-ой неделе беременности одышкой, чувством нехватки воздуха, болями в затылке, шее. Данный случай также характеризовался запущенным процессом и терминальной стадией (T<sub>3</sub>N<sub>3</sub>M<sub>1</sub>). Быстрое нарастание полиорганной недостаточности и краткость пребывания не позволили прижизненно верифицировать наличие онкологического процесса. При патологоанатомическом исследовании была обнаружена инфильтративно-язвенная злокачественная опухоль тела желудка в области малой кривизны (тип 3 по классификации R.Vormann, 1926г.) с множественными метастазами в регионарных (по малой и большой кривизне) и отдаленных лимфатических узлах (парааортальные, парапанкреатические и брыжеечные), надпочечнике, поджелудочной железе, мягких тканях передней грудной стенки (Рисунок 44а). При патоморфологическом исследовании было установлено, что опухоль построена из солидных полей и разрозненных опухолевых клеток средних



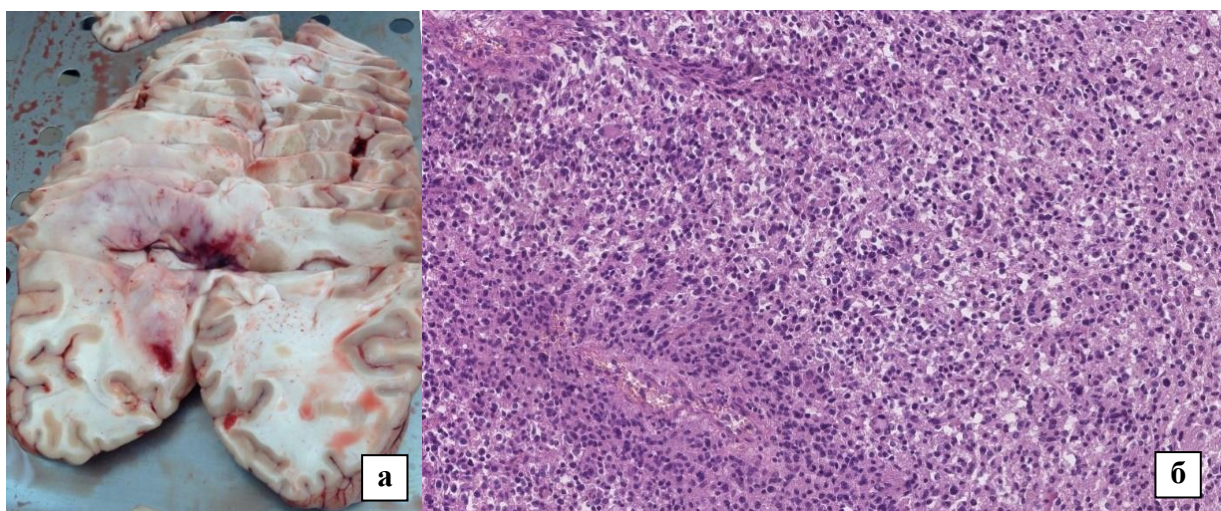
размеров, с выраженным полиморфизмом и атипией, множественными митозами (Рисунок 44б). Также было характерно прорастание опухолевой тканью всех слоев стенки желудка кроме висцеральной брюшины и наличие опухолевых эмболов. Данная картина не позволяла уточнить гистогенез опухоли, решение этого вопроса потребовало проведение ИГХ исследования. Клетки опухоли продемонстрировали положительную реакцию с антителами к CD45 и CK7 (Рисунок 44в,г), что позволило диагностировать недифференцированный рак желудка.



**Рисунок 44 а – Макроскопическая картина инфильтративно-язвенной формы рака тела желудка; б – микроскопическая картина метастаза недифференцированного рака желудка в лимфатический узел, окраска гематоксилином и эозином, х100; в – иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к CD45, ув. х50; иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к CK7, ув. х50**

Непосредственной причиной смерти послужила полиорганная недостаточность на фоне опухолевой интоксикации.

Третья больная в период второй беременности, на сроке 25 недель, была доставлена в стационар в тяжелом состоянии, в медикаментозной седации после серии генерализованных судорожных припадков. Из анамнеза известно, что длительное время страдала головными болями по типу мигрени, комплексно не обследовалась. Головные боли усилились с ранних сроков настоящей беременности, проявлялись признаки дизартрии и ретроградной амнезии. Кроме того, в течение беременности имелись осложнения в виде угрозы прерывания на 8-ой неделе и развития ретрооболочечной гематомы с начавшимся самопроизвольным выкидышем в 14-15 недель. Во время последней госпитализации в связи с тяжестью состояния была проведена операция КС. В последующем на МРТ с контрастированием выявлено неоперабельное диффузное объемное образование левого полушария головного мозга с распространением в мозолистое тело. При явлениях нарастающего отека головного мозга на 8-е сутки после операции КС наступила смерть. На патологоанатомическом вскрытии было выявлено образование в белом веществе височно-теменно-затылочной области левого полушария, бледно-серого цвета с участками синюшного оттенка и фокусами кровоизлияний. Данная опухоль без четких границ, размерами около 7х5,5х4,5 см, распространяется на базальные (подкорковые) ядра, область мозолистого тела и таламуса (Рисунок 45а). При микроскопическом исследовании образования выявлено тесное расположение опухолевых клеток с выраженной структурной и клеточной атипией, наличием фигур митозов, характерными изменениями стенок сосудов опухоли в виде пролиферации эндотелия, разрыхления адвентициальной оболочки, появлении периваскулярных инфильтратов, состоящих из круглоклеточных элементов, что укладывается в морфологическую картину анапластической астроцитомы (Рисунок 45б).



**Рисунок 45 а – Макроскопическая картина инфильтративного образования в белом веществе височно-теменно-затылочной области левого полушария; б – микроскопическая картина опухолевой ткани с наличием утолщенных за счет пролиферации эндотелия и периваскулярных инфильтратов стенок сосудов, окраска гематоксилином и эозином, x100**

Непосредственная причина смерти – смещение срединных структур головного мозга вправо при наличии отека и набухания головного мозга с вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие.

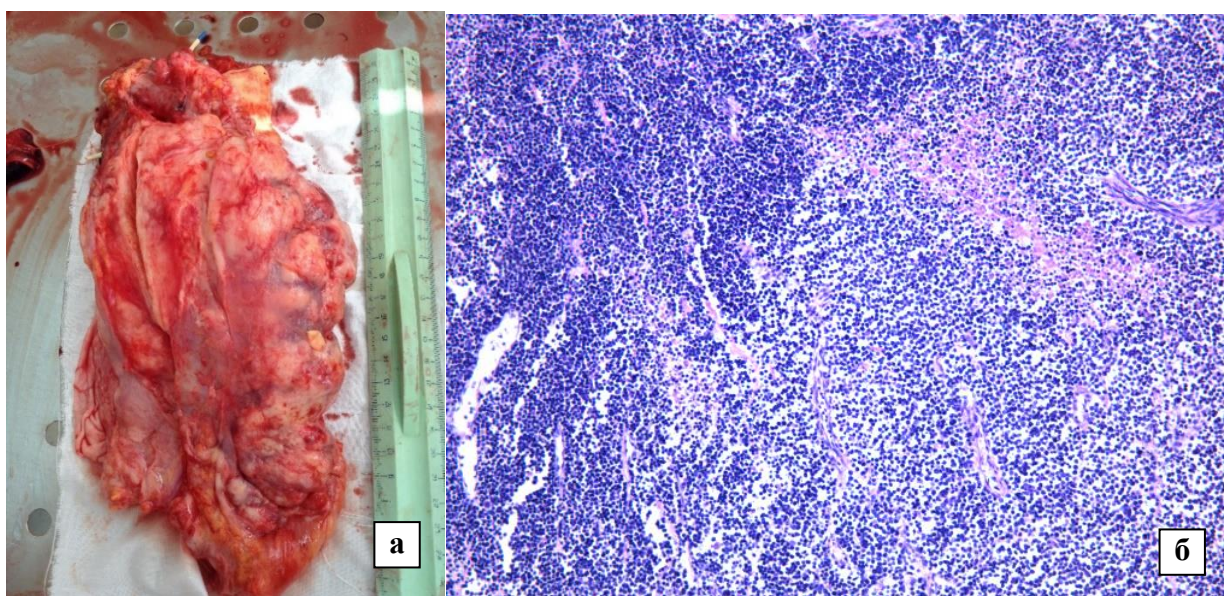
Среди заболеваний из группы гемобластозов в двух наблюдениях к летальному исходу привели лимфомы (Т-лимфобластная лимфома средостенья и диффузная В-крупноклеточная лимфома), а в одном - острый миеломонобластный лейкоз.

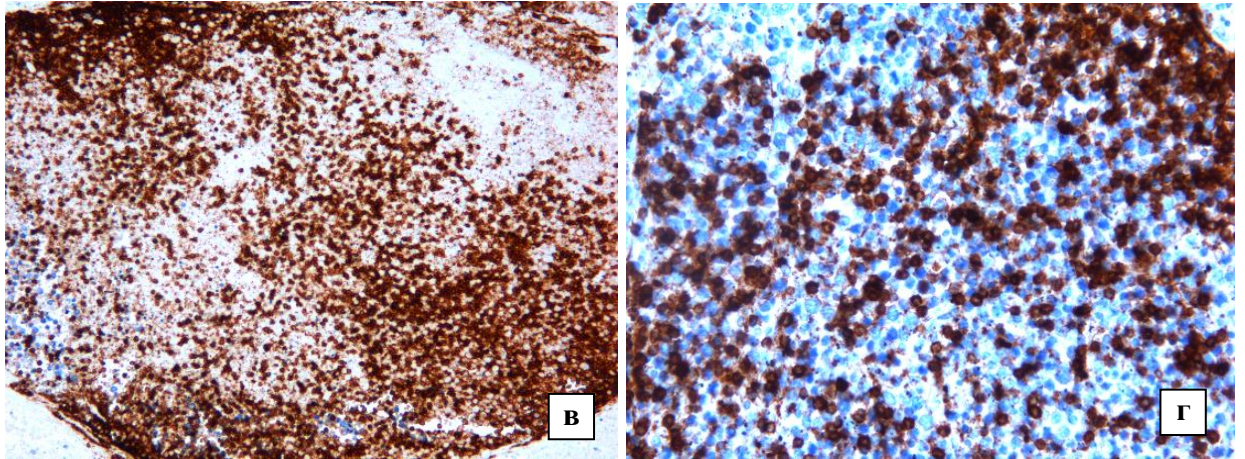
Диагноз Т-лимфобластной лимфомы средостенья был выставлен умершей пациентке на четвертой неделе после проведения ЭКО. Данная пациентка была доставлена в стационар с жалобами на повышение температуры тела, кашель, слабость, боль в грудной клетке слева в течение пяти дней. В анамнезе у пациентки уже было ЭКО, беременность закончилась выкидышем на сроке 12 недель. При поступлении было проведено УЗИ грудной полости, был выявлен левосторонний гидроторакс, была выполнена пункция с эвакуацией 2000 мл жидкости. При цитологическом исследовании плеврального выпота получены данные о



метастатическом генезе, однако резкое ухудшение состояния пациентки не позволило провести полноценный онкопоиск. При патологоанатомическом исследовании была диагностирована опухоль верхнего средостения (Рисунок 46а) с прорастанием в перикард, верхнюю долю левого легкого, метастазами в плевру, надключичный лимфатический узел слева, бифуркационные и парааортальные лимфатические узлы, осложнившая течение неразвивающейся беременности малого срока. При микроскопическом исследовании выявлены фрагменты злокачественной опухоли, представленной солидными полями полиморфных клеток средних размеров, скудным ободком цитоплазмы, с гиперхромными ядрами, некоторые из которых расщеплены, множественными митозами, в том числе патологическими, с наличием крупных некрозов и распада, строма опухоли преимущественно скудная, представлена нежной волокнистой сетью, местами встречаются более широкие фиброзные прослойки и артериолы (Рисунок 46б).

Для уточнения гистогенеза опухоли потребовалось проведение иммуногистохимического исследования. Положительная экспрессия опухолевыми клетками таких маркеров как CD3 и CD5 и отрицательная CK8/18, CK19, S100 позволили верифицировать Т-лимфобластный вариант лимфомы средостения (Рисунок 47в,г).





**Рисунок 46 а – макроскопическая картина опухоли средостения; б – микроскопическая картина опухоли, образованной солидными полями полиморфных клеток средних размеров, тонким ободком цитоплазмы, скудной стромой, окраска гематоксилином и эозином, х50; в – иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к CD 3, х50; г – иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к CD 5, х200**

Не менее трудным для диагностики оказался еще один случай с лимфомой. Женщина, 32 лет, настоящая беременность - четвертая, предыдущие беременности: первая – самопроизвольные своевременные роды, последующие две беременности закончились абортами. В анамнезе на сроке 20-21 неделя - артериальная гипертензия второй степени, гестационный пиелонефрит, анемия легкой степени. Поступила с жалобами на отек левой половины лица, онемение нижней челюсти слева, образование нижней челюсти, уплотнение в правой молочной железе. При проведении МРТ костей черепа выявлено мягкотканное образование нижней челюсти слева с деструкцией, органов брюшной полости – инфильтративное поражение желудка, надпочечников, почек. На 25-ой неделе беременности констатирована антенатальная гибель плода, выполнена нижнесрединная лапаротомия, КС в нижнем маточном сегменте - произведены вторые преждевременные оперативные роды мертворожденным мальчиком. При проведении ЭГДС с биопсией выявлено инфильтративное поражение желудка и

вертикального отдела 12-перстной кишки. При микроскопическом исследовании с последующим ИГХ диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома с высокой пролиферативной активностью. Диагноз подтвержден трепанобиопсией подвздошной кости с аспирацией костного мозга. Последующие курсы химиотерапии осложнились развитием миелотоксического агранулоцитоза, фебрильной нейтропенией, маститом, тромбозом общей бедренной вены, а, в последующем, присоединением сепсиса. На патологоанатомическом вскрытии подтвердился диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы высокой степени злокачественности и пролиферативной активности, осложнившая течение беременности на сроке 24-25 недель, с поражением нижней челюсти слева, правой молочной железы, желудка, шейки матки, селезенки, костного мозга. К наиболее тяжелым осложнениям были отнесены миелотоксический агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, сепсис (*Klebsiella pneumoniae*), двусторонняя очаговая пневмония (*Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Proteus mirabilis*). Непосредственной причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания с развитием полиорганной недостаточности.

В качестве еще одного заболевания из группы гемобластозов был диагностирован острый миеломонобластный лейкоз, осложнивший течение раннего послеродового периода третьих срочных самопроизвольных родов. У умершей 42 лет, в анамнезе четыре беременности, первые, две из которых закончились своевременными самопроизвольными родами в срок, 3-я - неразвивающаяся беременность (в последующем выполнено выскабливание), 4-я - самопроизвольный аборт. Последняя беременность протекала с осложнениями: в I триместре - ретрохориальная гематома с угрозой выкидыша, во II - анемия, кольпит, в III - выраженные отеки. Родоразрешение на 40 неделе беременности (самопроизвольные роды), однако в анализе крови обращал на себя внимание «лейкемический провал» (общий лейкоцитоз, повышение количества бластных и зрелых форм при отсутствии промежуточных), при УЗИ брюшной полости - спленомегалия. В последующем присоединились признаки развития

геморрагического синдрома. На патологоанатомическом вскрытии был подтвержден диагноз острого миеломонобластного лейкоза с инфильтрацией лейкозными клетками стенки желудка, легких, селезенки, почек, поджелудочной железы, печени, миокарда, матки. Основное заболевание осложнилось развитием ДВС-синдрома и выраженной анемией.

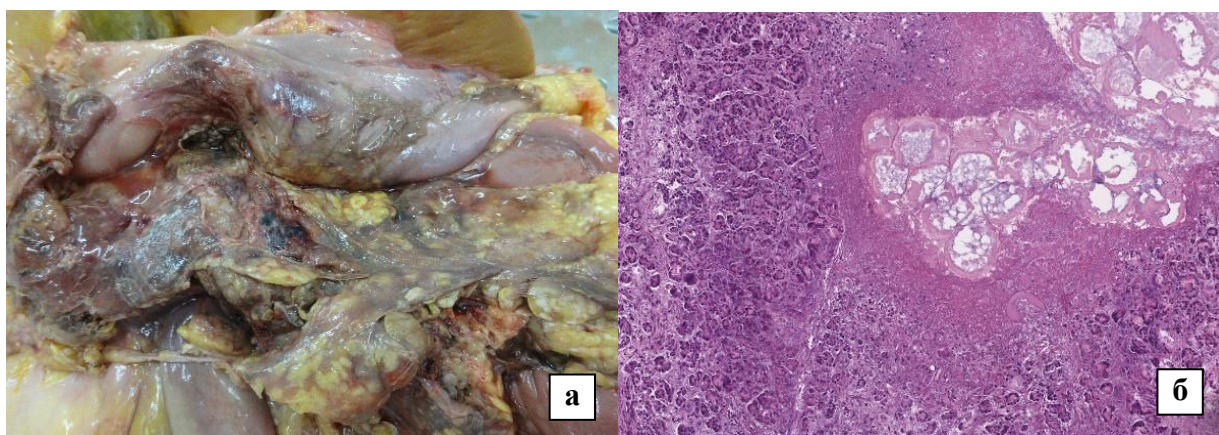
Онкологические заболевания, приводящие к летальному исходу среди беременных рожениц и родильниц, отличаются разнообразием первичных локализаций. В нашем исследовании все нозологии из данной группы впервые были выявлены во время беременности (5 наблюдений, 83,3%) или ближайшего послеродового периода (1 случай, 16,7%). Манифестация заболевания может приходиться на любой триместр беременности. Все наблюдения в нашем исследовании характеризовались запущенной стадией процесса с наличием метастазов или диссеминации опухолевых клеток (за исключением астроцитомы головного мозга, которая даже при отсутствии метастазов клинически и прогностически протекает крайне неблагоприятно). В четырех наблюдениях из шести (66,7%) больным не проводилось хирургическое и/или терапевтическое специфическое противоопухолевое лечение. В двух наблюдениях прижизненно не был выставлен правильный диагноз, из-за краткости пребывания и трудности диагностики, что, однако не повлияло на тактику ведения и прогноз. Во всех наблюдениях за исключением случая с астроцитомой головного мозга, непосредственной причиной смерти послужила полиорганная недостаточность на фоне опухолевой интоксикации и прогрессирования онкопроцесса.

#### **3.2.4. Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период**

В данной группе собраны клиничко-морфологические наблюдения с такими диагнозами как панкреонекроз (2 случая), цирроз печени (1 случай), генерализованный гнойный пародонтит (1 наблюдение).



В одном из случаев, где установлен диагноз панкреонекроз, беременная на сроке 34 недель поступила с клиникой преэклампсии средней тяжести и сопутствующими жалобами на боль в поясничной области справа, тошноту. По данным акушерского анамнеза данная беременность у пациентки четвертая (медицинские аборты в 1994 и 1998 годах). Настоящая беременность протекала с явлениями ПЭ легкой степени преимущественно в периоде III триместра: отмечались выраженные отеки (общая прибавка в весе 13 кг), плацентарная недостаточность, нарушение кровотока IA ст. в системе м-п-п (по данным УЗИ). В период пребывания в стационаре повысилась температура до 38<sup>0</sup>С, было отмечено значительное повышение биохимических показателей крови: лактатдегидрогеназа – до 2098 ммоль/л, щелочная фосфатаза до 729 Ед/л, АсТ до 373, АлТ до 739, альфа-амилаза до 1789 ед/л. Тяжесть состояния расценена как молниеносное развитие ПЭ тяжелой степени с HELP-синдромом, было произведено экстренное КС. В последующем, больная находилась на ИВЛ, состояние крайне тяжелое, медицинская седация, обусловленная полиорганной недостаточностью с развитием ДВС-синдрома. На УЗИ и КТ органов брюшной полости определяется картина острого панкреатита с парапанкреатитом, в связи с чем произведена папиллосфинктеротомия, назопанкреатическое дренирование. На аутопсии при исследовании поджелудочной железы обращали на себя внимание очаги желтоватого цвета и темно-бурые участки без четких границ (Рисунок 47а). В парапанкреатической, параколической (от печеночного угла до нисходящего отдела) жировой клетчатке, в большом и малом сальниках с переходом на забрюшинную и паранефральную клетчатку слева определялись множественные стеатонекрозы и участки красно-бурого цвета. Микроскопическое исследование подтвердило наличие геморрагически-жирового панкреонекроза, с парапанкреатитом, с обширными кровоизлияниями в клетчатке и паренхиме железы (Рисунок 47б). При гистологическом исследовании тела матки также были обнаружены признаки ПЭ, что послужило основанием для вынесения ее в диагноз в качестве фонового заболевания.



**Рисунок 47 а – макроскопическая картина поджелудочной железы с жировыми некрозами; б – микроскопический вид фокусов стеатогеморрагического панкреонекроза, окраска гематоксилином и эозином, х50**

Во втором случае, на сроке беременности 35 недель пациентка поступила в родильное отделение с жалобами на тянущие боли в поясничной области, тошноту. Согласно анамнезу, данная беременность была так же четвертой, все предшествующие завершились самопроизвольными срочными родами. В анализах крови были отмечены лейкоцитоз ( $13,7 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженная гиперхолестеринемия (21,4 ммоль/л), а показатели альфа-амилазы достигала 1503 ед/л. Данная клиническая картина была расценена как проявление острого аппендицита, при лапаротомии определены мутный выпот в правом латеральном канале, очаги стеатонекрозов, в результате чего был поставлен диагноз острый панкреатит, ферментативный перитонит. Выполнено срочное родоразрешение путем КС, в связи с тяжестью состояния. В послеоперационном периоде отмечено ухудшение состояния, развитие анурии, вследствие чего пациентка переведена на ИВЛ, проведение почечной заместительной терапии. На аутопсии поджелудочная железа с множественными некрозами грязно-серого цвета хвоста, тела и части головки, сливные участки некрозов в парапанкреатической клетчатке. При микроскопическом исследовании – различного размера фокусы стеатонекрозов с наличием распадающихся нейтрофилов. Учитывая отсутствие клинических и патоморфологических данных за алкогольную интоксикацию и желчнокаменную болезнь (как наиболее частых причин развития деструктивных форм

панкреатитов), наиболее вероятными этиопатогенетическими механизмами развития панкреонекроза могли быть метаболические нарушения, связанные с гиперхолестеринемией.

В обоих описанных наблюдениях непосредственной причиной смерти послужила полиорганная недостаточность вследствие эндогенной (панкреатогенной) интоксикации.

Третья женщина поступила с болями по всему животу, кровянистыми выделениями. Был выставлен предварительный диагноз апоплексия яичника, внутрибрюшное кровотечение. При оперативном вмешательстве обнаружена трубная беременность с разрывом ее стенки, проведена операция тубэктомии, кровопотеря составила 2100мл. В послеоперационном периоде наблюдалось ухудшение состояния и обнаружения снижения сократительной функции левого желудочка, повышение температуры до 38,7<sup>0</sup>С, лейкоцитоз до 18x10<sup>9</sup>/л, был установлен диагноз вторичное повреждение миокарда. Резкое ухудшение состояние пациентки с зафиксированной фибрилляцией желудочков, и тремя остановками сердца в течение часа, потребовали установки временного кардиостимулятора и продолжения реанимационных мероприятий. Данная беременность третья, в анамнезе 2-е родов (в 2013г-выкидыш, в 2017г-оперативные роды). На патологоанатомическом вскрытии были обнаружены признаки гнойного пародонтита, гингивита, остеомиелита альвеолярных отростков обеих челюстей при наличие множественного кариеса зубов: фрагменты слизистой полости рта с очагами некрозов, инфильтрацией сегментоядерными нейтрофилами с абсцедированием, фокусами грануляционной ткани, разрушенные фрагменты костной ткани с воспалительной инфильтрацией сегментоядерными нейтрофилами (Рисунок 48). Осложнилось данное заболевание одонтогенным сепсисом, подтвержденным бактериологическим исследованием крови, взятого из правого предсердия, где высеялся *Streptococcus Group G*, также были выявлены менингит, межочечный миокардит, гепатит.

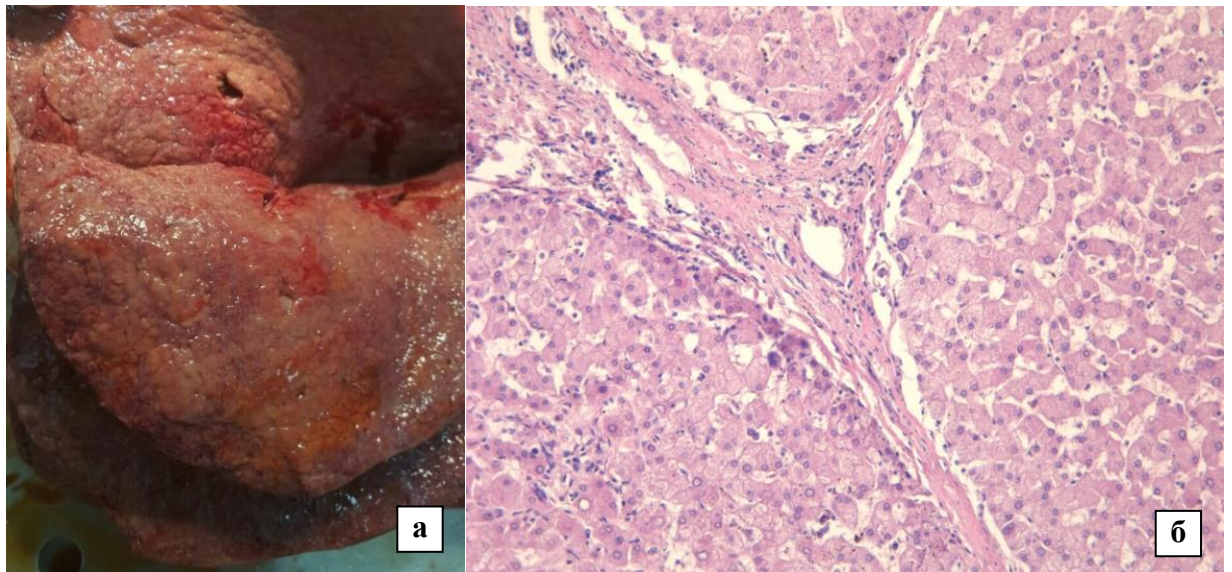




**Рисунок 48 а – макроскопическая картина пародонтита, гингивита, множественного кариеса; б – микроскопический вид слизистой оболочки ротовой полости с очаговыми некрозами и инфильтрацией нейтрофилами, окраска гематоксилином и эозином, х50**

Последняя пациентка из данной группы поступила с жалобами на одышку при физической нагрузке, кашель с мокротой, отеки нижних конечностей на сроке беременности 31 неделя. Из анамнеза известно, что с 16 лет страдает алкогольным циррозом печени, постоянные госпитализации по поводу кровотечений из варикозных вен пищевода, многократные переливания крови. Данная беременность является второй, роды 1-е (в 2015г-неразвивающаяся беременность). Во II и III триместре наблюдалось обострение хронического бронхита. При исследовании лабораторных данных обнаружена тромбоцитопения (тромбоциты  $57 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (гемоглобин 71 г/л), гипопропротеинемия (общий белок до 52г/л, альбумин до 23,8 г/л), гипербилирубинемия (общий билирубин до 54,2 мкмоль/л). В связи с ухудшением состояния, на протяжении 4-х дней пребывания в стационаре назначено родоразрешение путем кесарева сечения. Учитывая тромбоцитопению, легочную гипертензию, почечную недостаточность при наличии цирроза печени выставлен диагноз аутоиммунный васкулит. На вскрытии выявлены признаки портальной гипертензии, осложнившие цирроз печени алкогольного генеза (класс В по Чайлд-Пью): варикозное расширение вен пищевода, желудка, асцит, спленомегалия (Рисунок 49а). Также обнаружены отеки мягких тканей, туловища, верхних и нижних конечностей, гидрперикард. Микроскопическое исследование

подтвердило диагноз цирроза печени, а также позволило исключить наличие гемолитико-уремического синдрома и ПЭ (Рисунок 49б).



**Рисунок 49 а – макроскопическая картина печени узловатого вида на разрезе; б – микроскопический вид печени с наличием ложных долек, прослойками соединительной ткани с нейтрофильной инфильтрацией, окраска гематоксилином и эозином, x100**

Таким образом, в большинстве представленных наблюдений клинические проявления основного заболевания приходились на III триместр беременности и во всех этих случаях была проведена операция КС, что, однако, не повлияло на исход. Острые деструктивные поражения поджелудочной железы в обоих случаях протекали стремительно, однако фоновые заболевания для развития панкреонекроза оказались разными: в одном случае это была ПЭ, в другом – гиперхолестеринемия. Третья умершая из данной группы имела длительный анамнез алкогольного цирроза печени с синдромом портальной гипертензии, и декомпенсация данного заболевания пришлась именно на III триместр беременности. Несколько особняком стоит единичное наблюдение, в котором после патологоанатомического исследования были выставлены два сочетанных основных заболевания: генерализованный гнойный пародонтит, гингивит и остеомиелит альвеолярных отростков обеих челюстей при наличии

множественного кариеса зубов и левосторонняя нарушенная трубная беременность с разрывом стенки маточной трубы и профузным кровотечением. Данный случай интересен тем, что осложнился развитием одонтогенного сепсиса и септическим шоком, что, по сути, и явилось непосредственной причиной смерти.

### **3.2.5. Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период**

Среди болезней органов дыхания, осложняющих беременность, деторождение и послеродовой период в нашем исследовании было зарегистрировано два летальных случая, причем в обоих в качестве основного заболевания фигурировала бактериальная пневмония.

В первом наблюдении родильница в возрасте 41 года, поступила в стационар с жалобами на боль в груди, одышку на 10-е сутки после пятых срочных самостоятельных родов (на 41-й неделе). Несмотря на проводимую антибактериальную и инфузионную терапию у больной продолжала нарастать сердечно-сосудистой недостаточность, появилась клиника септического шока, синдрома полиорганной недостаточности, лейкопения. Течение заболевания ухудшилось из-за развития некроза стоп по типу сухой гангрены на фоне вазопрессорной поддержки, что потребовало проведение ампутации на уровне нижней трети голеней с обеих сторон. При патологоанатомическом исследовании была подтверждена двусторонняя субтотальная очагово-сливная двусторонняя пневмония с абсцедированием. При бактериологическом исследовании выделена *Klebsiella pneumoniae*. Среди осложнений на первом месте фигурировал ДВС-синдром: обтурирующие и пристеночные тромбы в венах матки, в правой подвздошной вене, в нижней трети верхней полой вены, в правой подвздошной артерии, геморрагический инфаркт в первом сегменте левого легкого, кровоизлияния в коже в области лица, передней брюшной стенки и передней поверхности правого бедра, кровоизлияние по типу гематомы в коре и белом веществе левой затылочной доли, кровоизлияния разных размеров в коре и белом

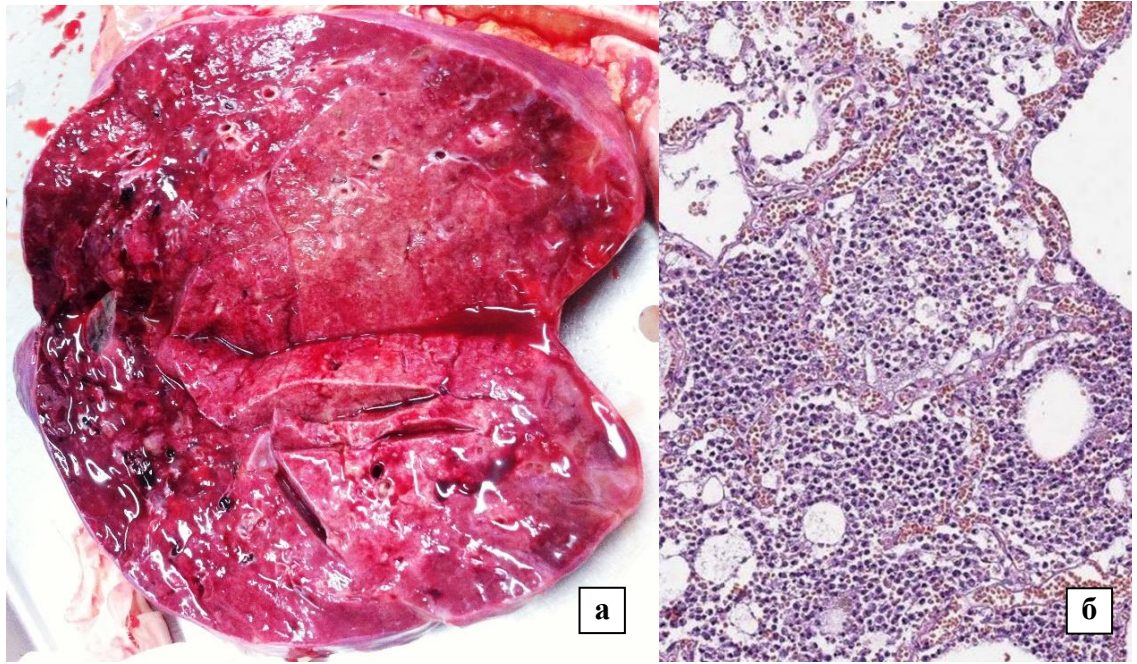
веществе полушарий мозжечка, в белом веществе височных долей, в варолиевом мосте. При гистологическом исследовании, наряду с диффузной интраальвеолярной лейкоцитарной воспалительной инфильтрацией, установлены признаки поздней фазы диффузного альвеолярного повреждения легких - десквамация пластов альвеолярного эпителия в просвет, метаплазия клеток альвеолярного эпителия.

Первоначальной причиной смерти послужила двусторонняя клебсиеллезная субтотальная плевропневмония с абсцессами в обоих легких с развитием ДВС-синдрома с преимущественным поражением головного мозга у родильницы в послеродовом периоде, непосредственная — полиорганная недостаточность (дыхательная, почечная) и гнойная интоксикация при явлениях отека легких и головного мозга.

Во втором случае беременная 32 лет, на сроке 20-21неделя, обратилась в больницу с жалобами на одышку, кашель, выраженную слабость, повышение температуры до 39°С. Данная беременность - четвертая, в анамнезе трое родов. Из анамнеза известно, что страдает наркотической (героиновой) зависимостью, однако, со слов больной в настоящее время в/в наркотические средства не использует. Рентгенологически выявлены признаки двусторонней полисегментарной сливной пневмонии с плевритом. В связи с тяжелой дыхательной недостаточностью, в день поступления произведена интубация трахеи, начата ИВЛ. Проводилась инотропная поддержка дофамином, адреналином, антибактериальная терапия, антиоксидантная терапия. Через сутки наступил летальный исход. На аутопсии подтверждена двусторонняя внебольничная очагово-сливная пневмония (в мазках-отпечатках диплококки), развившаяся на фоне героиновой зависимости, осложнившаяся двусторонним серозно-фибринозным плевритом (Рисунок 50а). При микроскопическом исследовании в легких классическая картина гнойного воспаления: стертое альвеолярное строение за счет обильной воспалительной инфильтрации, представленной нейтрофильными и сегментоядерными лейкоцитами с примесью



макрофагов, в слизистой бронхов участки некрозов, кровоизлияний, геморрагический инфильтрат с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (Рисунок 50б). Таким образом, первоначальная причина смерти – двусторонняя внебольничная очагово-сливная пневмония, осложнившая течение беременности на сроке 20-21 неделя. Непосредственной причиной смерти явилась острая дыхательная недостаточность.



**Рисунок 50 а – макроскопическая картина легкого на разрезе с множественными сливающимися сероватыми очагами; б – микроскопический вид легкого с внутриальвеолярной нейтрофильной инфильтрацией, окраска гематоксилином и эозином, x100**

В обоих случаях пневмония протекала в тяжелой форме с нарастающей дыхательной недостаточностью, причем в одном наблюдении именно дыхательная недостаточность послужила причиной смерти, в то время как другой случай характеризовался развитием тяжелого ДВС синдрома с последующей полиорганной недостаточностью.

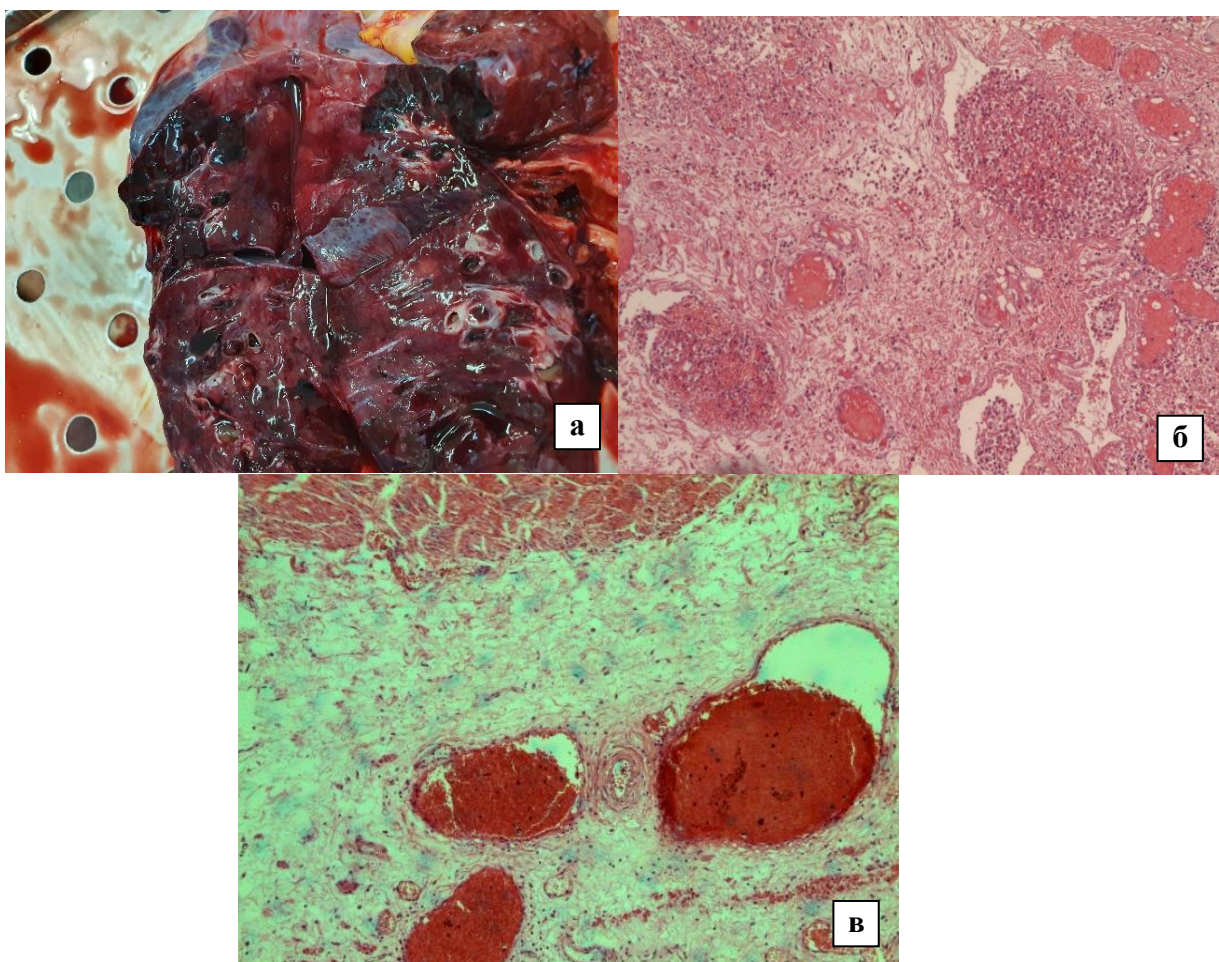
### **3.2.6. Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период**

За весь период исследования в качестве основной причины смерти АФС фигурировал в 2 наблюдениях, причем в обоих случаях протекал крайне тяжело и характеризовался как катастрофический.

В одном наблюдении беременная в возрасте 31 года была экстренно доставлена в стационар в тяжелом состоянии с признаками комы I степени. О течения данной беременности данных нет, акушерский анамнез, собранный со слов родственников: данная беременность вторая, первая беременность – протекала с повышением АД, закончилась оперативными родами в срок. Из данных анамнеза отмечается что в течение двух дней отмечалась неоднократная рвота с повышением температуры до 38<sup>0</sup>С, найдена в постели без сознания, однако по приезду бригадой скорой медицинской помощи было констатировано психомоторное возбуждение, клонико-тонические судороги, в пространстве и времени не ориентирована, артериальное давление 155/100 мм.рт.ст. При поступлении отмечались отеки нижних конечностей, на коже лица в области левой надбровной дуги, на коже верхних и нижних конечностей множественные гематомы. Матка в гипертонусе, болезненная при пальпации. При УЗ-исследовании ретроплацентарная гематома на всем протяжении. Выполнена операция КС, извлечена мертвая недоношенная девочка. В послеоперационном периоде состояние тяжелое, в б/х анализе крови – гипоальбуминемия (до 29г/л), общий билирубин 76,3мкмоль/л, прямой билирубин 52,4 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 281 U/L, мочевины 3,5 ммоль/л, креатинин - 135 мкмоль/л, С-реактивный белок 58мг/л, мочевая кислота 485 мкмоль/л. В общем анализе крови: лейкоциты 20,5x10<sup>9</sup>/л, тромбоциты 122x10<sup>9</sup>/л. В анализе мочи: белок 0,04г/л. В качестве основного заболевания в окончательном клиническом диагнозе фигурировала эклампсия. При проведении патологоанатомического вскрытия обращал на себя внимание тромбогеморрагический синдром: тромбоцитопения, массивный тромбоз маточно-

плацентарных артерий, тромбоз сегментарных легочных артерий (Рисунок 51а), и в тоже время неравномерность кровенаполнения сосудов сердца, головного мозга, множественные подкожные кровоизлияния. На основании клинических данных также были диагностированы признаки полиорганной недостаточности: сердечно-сосудистой, печеночно-почечной. При патоморфологическом исследовании был подтверждён тромбогеморрагический синдром с наличием смешанных и фибриновых тромбов в кровеносных сосудах матки, жировой клетчатки малого таза, почек (с развитием мелких некрозов, протеинурией, отеков), легких (ТЭЛА мелких ветвей, геморрагический альвеолит), головного мозга (с развитием клонико-тонических судорог), печени (Рисунок 51б,в). При этом морфологических признаков преэклампсии/эклампсии в матке не найдено, а при проведении судебно-химических исследований наличия наркотических веществ и суррогатов алкоголя в крови и моче также не выявлено. Таким образом, клинические и микроскопические признаки окклюзии кровеносных сосудов с поражением трех и более органов или систем; развитием симптомов одновременно или менее, чем в течение одной недели наиболее вероятно говорят о наличии катастрофического АФС несмотря на то, что молниеносное развитие заболевания с летальным исходом родильницы, не позволило провести лабораторное подтверждение наличия циркулирующих аутоантител. Непосредственная причина смерти – полиорганная недостаточность.





**Рисунок 51 а – макроскопическая картина легкого с участками субплевральных геморрагических инфарктов и наличием тромбов в просветах сегментарных ветвей легочной артерии; б – микроскопический вид легкого с наличием смешанных тромбов в просвете артерий, окраска гематоксилином и эозином, x100; микроскопическая картина жировой клетчатки малого таза с обтурирующими просвет тромбами в просветах сосудов, окраска гематоксилином и эозином, x100**

Во втором наблюдении роженица 29 лет, экстренно поступила в стационар спустя 4 недели после первых оперативных родов на сроке 38-39 недель (оперативное родоразрешение связано с наличием диспластического грудного сколиоза IV степени и кососмещенным тазом). При поступлении предъявляла жалобы на выраженную одышку, цианоз губ, слабость, невозможность спать лежа, причем одышка появилась впервые во время беременности (после 30 недель) и сохранялась до родоразрешения. При КТ грудной

полости предварительный диагноз ТЭЛА не подтвердился, однако обнаружены признаки пневмонии. На фоне тяжелого состояния у больной развивается септический шок. В анализах крови отмечены лейкоцитоз ( $18,8 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения ( $32-17-8 \times 10^9/\text{л}$ ), АЛТ 168,4 Ед/л, АСТ 424,67 Ед/л, креатинин 40,46 мкмоль/л, прокальцитонин более 75 нг/мл, пресепсин 1380 мкг/л (в норме до 337). Наличие в крови волчаночного антикоагулянта позволяет заподозрить у больной катастрофический АФС с печеночным повреждением и вторичный тяжелый сепсис с септическим шоком. Инструментальные методы исследования (УЗИ) выявили наличие двустороннего гидроторакса и асцита, а также забрюшинной гематомы, в просвете поверхностной большеберцовой артерии признаки тромбоза. При проведении патологоанатомического исследования обнаружены признаки тромбо-геморрагического синдрома: сетчатое ливедо кожи конечностей, подкожные кровоизлияния в области катетеризации кровеносных сосудов, кровоизлияния в области трахеостомического отверстия, в слизистой трахеи с развитием обтурации трахеобронхиального дерева сгустками крови, обширные кровоизлияния в паренхиме и плевре обоих легких, очаговые кровоизлияния в миокарде, гематома мягких тканей левой паховой области, левого бедра и забрюшинной клетчатки. Флеботромбоз нижних конечностей (по данным истории болезни). Посткатетеризационный тромбоз верхней и нижней полых вен. Тромбоэмболия долевых и сегментарных ветвей легочных артерий. Геморрагические инфаркты обоих легких. К осложнениям так же были отнесены септический шок: *Acinetobacter baumannii* в посевах крови; подострый эндомиометрит, серозно-геморрагический менингит; гиперплазия пульпы селезенки (масса 110г) и костного мозга диафиза левой бедренной кости. Учитывая аутопсийные данные, а также клинические данные наличие у больной тромбоцитопении, положительный анализ на волчаночный антикоагулянт (32 при норме 0,8-1,2) с проявлениями печеночной недостаточности (АЛТ до 168,4 Ед/л, АСТ до 786,8 Ед/л), с морфологическими проявлениями в виде тромбогеморрагического синдрома и развитием на этом фоне септического шока, наиболее вероятная первоначальная причина смерти - катастрофический

антифосфолипидный синдром, осложнивший течение позднего послеродового периода после первых своевременных оперативных родов на сроке 38-39 недель беременности. Непосредственная причина смерти – септический шок.

В объеме изученного материала не представляется однозначно высказаться о взаимосвязи беременности и дебютом АФС, так как в одном наблюдении заболевание начиналось во II триместре и протекало крайне стремительно, а в другом, хоть и начало проявляться в III триместре, развернутая клиника появилась лишь в позднем послеродовом периоде. В обоих исследованных наблюдениях основным клинико-морфологическим проявлением катастрофического АФС послужил тромбгеморрагический синдром, что в одном случае прижизненно было расценено как признак тяжелой ПЭ, однако при патологоанатомическом исследовании не нашло подтверждения. В другом наблюдении клиническая картина значительно ухудшилась за счет присоединения вторичной инфекции и развития септического шока.

#### Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Временной диапазон нашего исследования охватывает широкий период с 2013г. по 2019г., за который было проанализировано 80 летальных исходов среди беременных, рожениц и родильниц, наступивших в стационарах города Москвы.

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. При сопоставлении КМС за указанный период в Москве с цифрами по России статистически значимой разницы получено не было ( $p=0,325$ ), однако значение данного показателя для Москвы оказывается выше, чем в целом по стране. На фоне прогрессирующего снижения КМС как в России так и в Московском регионе, отмечается некоторый всплеск данного показателя в городе в 2016-2017 годах, что согласуется с нашими данными, когда наибольшее количество летальных исходов ( $n=20$ ) было зарегистрировано именно в 2016г. Несмотря на зарегистрированные нами колебания абсолютного числа летальных исходов в целом прослеживается снижение данного показателя к 2019г., когда было зарегистрировано минимальное количество смертей ( $n=5$ ).

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 течении беременности, в то время как среди москвичей эта цифра значительно ниже и составляет 29,6% ( $p=0,049$ ). Значимую долю среди приезжих составляют эмигранты из других стран (Белоруссия, Узбекистан, Кыргызстан и др.), среди них был отмечен наиболее низкий процент женщин, наблюдавшихся по поводу беременности, что во многом обуславливало тяжелое состояние и плохой прогноз при первичном поступлении в стационар.

На основании проанализированных нами данных о постановке на учет в ЖК и регулярности наблюдений в амбулаторном звене оказания медицинской помощи отмечаются позитивные изменения: если до 2015г. включительно общее количество умерших женщин без предшествующего медицинского наблюдения на догоспитальном этапе составляло 48,6%, то в последующие четыре года этот показатель снизился до 23,3% ( $p=0,021$ ).

В нашем исследовании 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, что впоследствии позволило сосредоточиться на качестве акушерской помощи при состояниях, связанных с беременностью, у ранее здоровых женщин, а также обратить внимание на роль экстрагенитальной патологии [97]. Однако по прошествии более четырех десятилетий многие случаи материнской смертности 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. Процент вскрытий варьируется в разных регионах мира и во многом зависит от уровня социально-экономического развития, медицинского оснащения и религиозных особенностей. Очевидным является факт, что высокая степень достоверности в установлении основной причины МС может быть обеспечена только при комплексном персонализированном подходе с сопоставлением клинико-морфологических находок. В нашем исследовании каждый случай подвергался тщательному патологоанатомическому исследованию, что повышает достоверность полученных результатов. Другой важной проблемой группировки причин материнской смертности является широкое распространение «болезней XXI века», таких как атеросклероз, ГБ и ожирение. Так, в частности, беременные женщины, страдающие избыточным весом, подвергаются повышенному риску развития как прямых акушерских осложнений, таких как кровотечение, эклампсия



и разрыв матки, так и экстрагенитальной патологии (в первую очередь, болезней сердечно-сосудистой системы). При таких условиях роль ожирения в танатогенезе не всегда является однозначной, а использование вышеупомянутой классификации может вызывать трудности [206, 270]. Наконец, еще одна проблема классификации была выявлена при сопоставлении основных причин смерти в двух схожих по уровню социально экономического развития странах, Англия и Нидерланды. В Великобритании в период с 2012 по 2014 год 59% всех материнских смертей были вызваны косвенными причинами, по сравнению с 37% в Нидерландах. Комитеты по материнской смертности из обеих стран предполагают, что разница в материнской смертности по косвенным причинам связана с различиями в классификации, а не с реальной разницей в профиле заболеваемости [43].

Несмотря на определенные методологические недостатки данная система хорошо зарекомендовала себя и, при наличии достоверных клинико-морфологических данных, достаточно объективно отражает истинный профиль патологических состояний, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода.

Наши данные продемонстрировали незначительное преобладание акушерской патологии (52,5%) в структуре материнской смертности в стационарах г Москвы. Средний возраст умерших в данной группе составил  $30,1 \pm 6,3$  лет, что хоть и меньше, чем в группе экстрагенитальных причин МС, статистически значимой разницы не обнаружено ( $p=0,295$ ).

Данная группа причин отличается широким спектром различных нозологий, которые сами по себе или через свои осложнения могут приводить к летальному исходу [26]. В нашем исследовании 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% [225]. Для сравнения доля материнских смертей от гипертонических расстройств во время



беременности в Великобритании (2011–2013 гг.) составляет 2,8%, [222], в США (2014–2017 гг.) - 7,4% [82].

В нашем исследовании высокая летальность от ПЭиЭ в отдельных случаях может быть обусловлена отсутствием наблюдения на догоспитальном этапе (в 16,6%) и, как следствие, неконтролируемом течении и тяжелым состоянием на момент госпитализации. Дополнительные трудности в диагностике обусловлены стертой клинической картиной и наличием атипичной симптоматики. 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. Оценить роль данного синдрома при осложненном течении тяжелой ПЭиЭ в структуре материнской смертности весьма затруднительно, так как в МКБ10 отсутствует соответствующая кодировка, что препятствует адекватному статистическому учету.

Повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при тяжелой форме ПЭиЭ может более углубленное изучение патогенеза данного заболевания. Этому, несомненно, способствует тщательное клинικο-морфологическое исследование всех летальных случаев с применением современных методов диагностики. Одним из таких методов в нашем исследовании стало иммуногистохимическое исследование маточно-плацентарного ложа.

Как показывают данные патологоанатомических исследований макро-, и микроскопические изменения во внутренних органах по большей части неспецифичны и должны оцениваться только комплексно и в контексте клинических проявлений. Наиболее информативным является микроскопическое исследование матки, в частности плацентарной площадки. Во всех исследованных нами образцах из данной области интереса были выявлены признаки тяжелой морфофункциональной недостаточности инвазии трофобласта. В трех случаях обычного микроскопического исследования с использованием окраски гематоксилином и эозином было недостаточно для визуализации цитотрофобластических элементов и оценки состояния сосудистой стенки, в связи чем было выполнено ИГХ исследование.

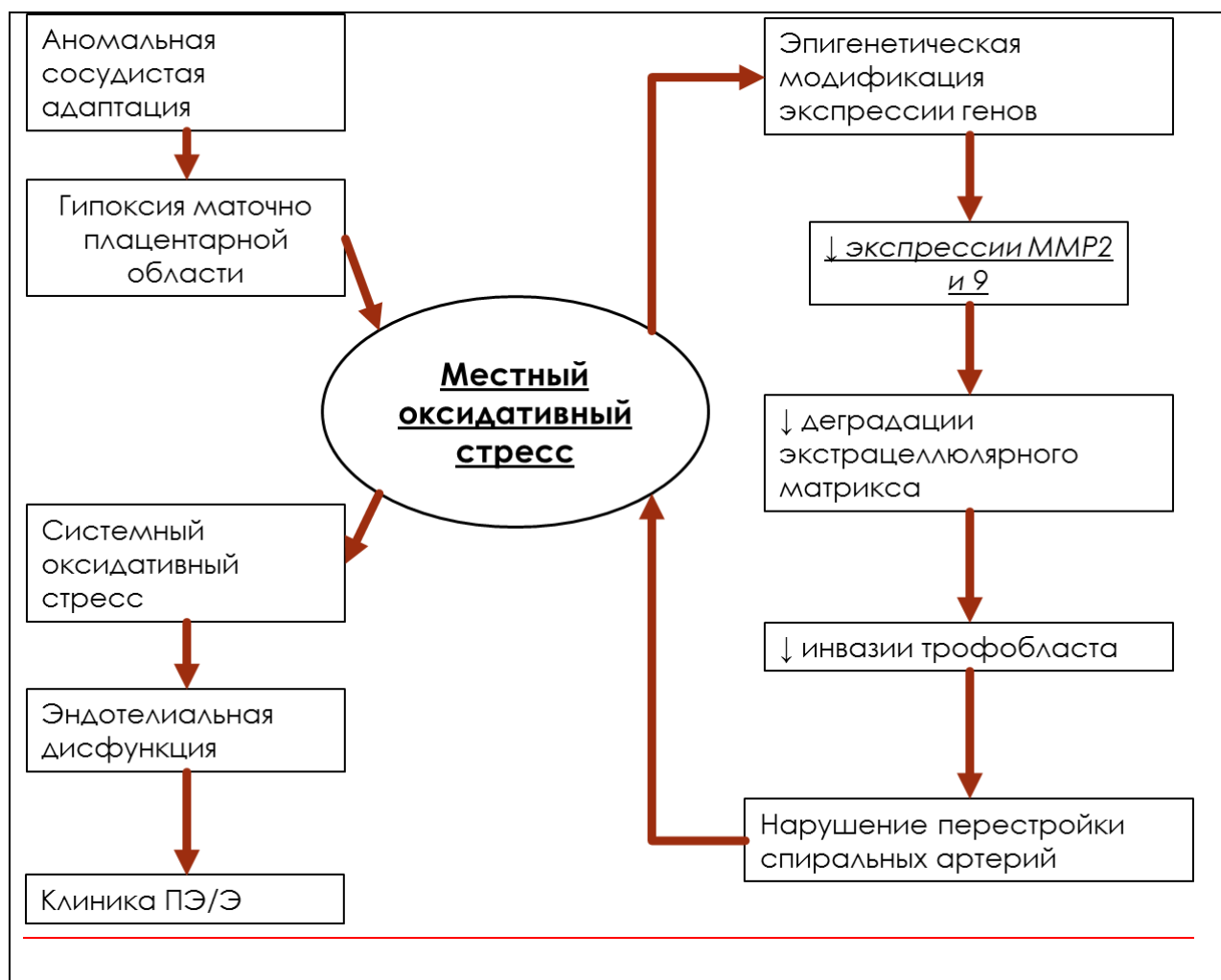
Ключевую роль в развитии ПЭиЭ отводят аномальному развитию плацентарной ткани во время беременности. Нормальная беременность связана с характерными маточно-плацентарными и гемодинамическими изменениями, направленными на компенсацию растущих метаболических потребностей плода. Ремоделирование плаценты и инвазия цитотрофобластов в спиральные артерии поддерживают адекватное кровоснабжение развивающегося плода [172, 192]. 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 [21,117,146]. MMP – семейство

внеклеточных эндопептидаз, содержащих  $Zn^{+2}$ , которые могут расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, а также участвуют в ремоделировании спиральных артерий. ММР вырабатываются нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, фибробластами и другими клетками [31]. Для успешной имплантации большую роль играют ММР, продуцируемые клетками трофобласта, где важное значение отводится ММР-2 и ММР-9, являющиеся ключевыми эффекторами этого процесса. На сроке 6-8 недель отмечается повышенная экспрессия ММР-2, в период гестационной перестройки спиральных артерий (8-11 недель) увеличивается экспрессия ММР-9. Снижение же экспрессии ММР-2 и ММР-9 нарушает инвазию трофобласта. ММР-2, ММР-9, ММР-3 и ММР-13 непосредственно связаны с процессом ремоделирования кровеносных сосудов. При физиологическом течении беременности они участвуют в деградации эндотелина и адренomedулина, что приводит к вазодилатации спиральных артерий. В ряде исследований указано на роль ММР-2 на втором этапе развития ПЭ поражении эндотелия и последующей вазоконстрикции [245]. ММР-1, ММР-2 и ММР-9 также оказывают значимое влияние на второй стадии ПЭ, вызывая повреждение эндотелия, повышая сосудистую реактивность и, в целом, вазоконстрикцию. А.С. Palei et al. высказываются, что уровни ММР-2 и ММР-9 значительно повышены с I триместра у беременных с последующим развитием ПЭ. Н. Feng et al. исследовали и предложили использовать ММР-2/ММР-9 во II триместре как фактор развития ПЭ. М.Л. Martinez-Fierro et al., говорят о возможном определении наличия ММР-2 в моче, так как ее уровень к 12-16 недели беременности повышается с последующим развитием ПЭ [174].

Современные представления о развитии ПЭиЭ описывают неадекватную адаптацию сосудов маточной артерии на самых ранних этапах плацентации как одно из первых звеньев в цепи патогенеза. Возникающий дисбаланс между повышенным притоком крови и нарушением венозного дренирования в сосудах межворсинчатого пространства создает предпосылки для нарушения осмотического давления и ишемизации ткани. Клеточная гипоксия запускает

механизмы локального, оксидативного стресса, на фоне которого возникают эпигенетические модификации экспрессии ряда генов. Это может проявляться неполноценностью трофобластической инвазии и ремоделирования спиральных артерий, что дополнительно усиливает гипоксию МПЛ [122]. Одним из последствий изменения эпигенетической экспрессии белков может быть снижение концентрации MMP2 и MMP9 в клетках трофобласта. При полуколичественной оценке иммунореактивности данных маркеров в образцах ткани из МПЛ при тяжелой ПЭиЭ было показано статистически значимое снижение выраженности экспрессии и MMP2 и MMP9 по сравнению с контролем ( $p=0,03$  и  $0,036$  соответственно).

Таким образом, на основании литературных данных и собственных исследований на Рисунке 52 представлены основные этапы возможного патогенеза развития ПЭ.



**Рисунок 52 - Основные этапы патогенеза преэклампсии по данным литературы и собственных исследований**

Конечно, данная тема требует дальнейшей разработки и выполнения исследований на более обширном материале, однако нами был продемонстрирован возможный потенциал применения данных антител в качестве диагностического маркера ПЭиЭ при гистологическом исследовании.

Наше исследование 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 абортom, 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. Сложными для диагностики оказались шок матери во время родов и осложнения СМ анестезии, на которые пришлось также по два летальных исхода. Острый механизм смерти и ограниченные возможности диагностики в отдельных наблюдениях обуславливают ряд трудностей при формировании окончательного клинического диагноза. 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. Диагностика эмболии сгустками крови не вызывает сложностей при наличии клинической информации о состоянии



свертывающей системы крови, визуально определяемых тромбоэмболов в просвете легочной артерии и сегментарных ветвей с последующим гистологическим подтверждением. Напротив, подтверждение диагноза ЭОВ требует гораздо большей доказательной базы. Именно этот факт во многом ограничивает возможность сопоставления показателей смертности от данной нозологии между регионами. Так по данным обзорного популяционного анализа, проведенного Michael D. Bensen в 2017 [67] на основании информации о более чем 17 млн беременностей доля летальных исходов от ЭОВ составила 20,4% (от 11% до 44%). Значительным недостатком такого анализа является относительно низкая достоверность, поскольку подавляющее большинство диагнозов ЭОВ было выставлено лечащим врачом на основании клинической картины и при отсутствии системы валидации и независимого контроля. Наиболее целесообразным представляется использовать при сравнении данные английских и японских исследователей, поскольку учет МС в этих странах подвержен строгому контролю и в значительном количестве случаев дополнен данными патологоанатомического исследования. При анализе аналогичного количества летальных исходов беременных рожениц в японском исследовании Tomoko Wakasa продемонстрировал высокую частоту встречаемости ЭОВ: данный диагноз был констатирован в 33 наблюдениях, что составило 41,25%, и поставило данный диагноз на первое место среди всех причин МС [263]. 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. Таким образом посмертная идентификация такого грозного состояния как ЭОВ требует высокой квалификации патологоанатома, а также хорошо оснащенной лаборатории, располагающей современными методами диагностики. Исключение данного диагноза необходимо проводить при каждом летальном исходе, характеризовавшемся быстрым наступлением сердечно-сосудистой недостаточности при отсутствии других явных причин, объясняющих причину наступления смерти.

За период семилетнего анализа МС в стационарах города Москвы доля экстрагенитальной патологии колебалась из года в год, а итоговое соотношение продемонстрировало незначительный перевес в сторону акушерских причин смертности. 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 [22, 225]. 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 [222]. 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% [37], тогда как в нашем исследовании 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 [155, 224]. 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 порочно развитых сосудов.

За последние 20 лет наблюдается увеличение МС, связанной с ВИЧ-инфекцией, причем 90% из них приходится на страны Африки к югу от Сахары [247,248]. В Южной Африке отмечается наиболее высокий уровень распространенности ВИЧ-инфекции среди женщин репродуктивного возраста, в конце 1990-х и в первом десятилетии 2000-х наблюдался рост показателя КМС, главным образом из-за эпидемии ВИЧ-инфекции [134]. Ежедневно медицинские учреждения по всей стране оказывают помощь беременным женщинам на разных стадиях ВИЧ-инфекции, а МС среди ВИЧ-инфицированных женщин, является частым явлением [77].

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 [24][25]. 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.

Сочетание двух социально-значимых заболеваний, таких как Вич-инфекция и туберкулез крайне негативно сказывается на беременности, и повышает риск летального исхода. Влияние данной комбинации заболеваний на беременность наиболее хорошо изучено в развивающихся странах (Африка, ЮВА и Индия), в то время как в странах Европы не является актуальной проблемой вследствие отсутствия подобных наблюдений. Несмотря на единичный случай МС от сочетания ВИЧ и туберкулеза, описанный в нашем исследовании появляется все больше сообщений о подобных эпизодах на территории РФ [4], что позволяет говорить о возрастающей значимости данной проблемы.

Особенности патологоанатомического исследования умершей беременной, роженицы и родильницы с наличием социально значимого инфекционного заболевания имеет ряд особенностей. В первую очередь аутопсия проводится в ПАО Инфекционной больницы с соблюдением всех возможным мер профилактики заражения патологоанатома. Оснащение отделения и тактика проведения вскрытия ориентированы в первую очередь на идентификацию этиологического агента и определение танатогенеза с точки зрения инфекционного процесса.

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 [159, 194]. 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.

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. Любые мероприятия, направленные на снижение данного показателя, должны основываться на исследовании основных причин МС, которые также значительно различаются в разных странах. 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 клинимоρφологического анализа летального исхода, основанная на сопоставлении всей имеющейся клинической информации и данных патологоанатомического вскрытия с последующим микроскопическим исследованием тканевых образцов. В нашем исследовании представлен подробный анализ, основанный на централизованном проведении патологоанатомических исследований умерших беременных, рожениц и родильниц в стационарах города Москвы за 7-летний период времени. МС в таком крупном мегаполисе оказывает влияние на показатели всего центрального федерального округа и во многом имеет свои особенности. 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.

Нельзя не отметить значимый вклад Министерства Здравоохранения и всего медицинского сообщества в актуализацию и стандартизацию подходов к диагностике и лечению столь грозной патологии у беременных. Как показывает общероссийская статистика, внедрение в широкую практику новых организационных форм, в первую очередь методических рекомендаций (2016г, 2019г), улучшение материально технического обеспечения, непрерывное повышение квалификации акушеров-гинекологов благоприятно повлияли на показатели материнской смертности и, в том числе, нашли свое отражение в прогрессирующем снижении количества летальных исходов от ПЭиЭ. Также, этому способствовало введение раннего скрининга ПЭ в последние годы, профилактическое назначение аспирина во время беременности и использование сульфата магния в послеродовом периоде. Однако, наши данные не позволяют однозначно говорить о наличии стойкой тенденции к уменьшению доли МС от ПЭиЭ в городе Москве, поскольку только в 2018г было зарегистрировано 2 смерти, однако в 2019г таких эпизодов отмечено не было. Считается, что в большинстве случаев летальные исходы от ПЭиЭ являются предотвратимыми или условно предотвратимыми, в связи с чем, особый интерес представляет детальный разбор особенностей течения каждого отдельного случая смерти. Необходимо отметить, что на данный момент нет стандартизированного подхода к определению возможности предотвращения летального исхода при лечении в стационарах или учреждениях амбулаторного звена, в связи с чем, в последующем обсуждении приводится лишь попытка обобщить определенные особенности и/или дефекты ведения пациенток с наиболее распространенными заболеваниями, закончившиеся смертью. Во всех проанализированных нами случаях ПЭиЭ летальный исход был связан с сочетанием многих неблагоприятных факторов, не некоторые из которых можно было повлиять, на отдельные нет. В первую очередь необходимо отметить, что во всех 12-ти наблюдениях, где данная патология была основным диагнозом, анамнез беременных был отягощен рядом соматических заболеваний: гестоз, ОРВИ, кандидозный вагинит, гестационный сахарный диабет, гипотиреоз, обострение пиелонефрита. В 16,7% умершие беременные не наблюдались в

женской консультации, не проходили скрининговые исследования и, соответственно, были доставлены в стационар в тяжелом состоянии с признаками полиорганной недостаточности и развернутой картиной ДВС-синдрома. В 6 наблюдениях диагноз ПЭ впервые был выставлен на догоспитальном этапе, однако недостаточный контроль и недооценка степени тяжести, а также желание пролонгировать срок гестации привели к прогрессированию эндотелиальной дисфункции с развитием мультисистемных осложнений. Еще одной потенциально предотвратимой причиной, повлиявшей на наступление летального исхода, является атипичное, а в ряде случаев крайне стремительное течение ПЭиЭ. Относительно широкое распространение атипичной симптоматики на момент манифестации ПЭ, несоответствие выраженности клинических проявлений и степени поражения внутренних органов, а также быстрое возникновение широкого спектра осложнений, которые начинают доминировать в клинической картине, говорят о патоморфозе классического течения ПЭ и затрудняют своевременную диагностику и адекватный выбор терапии. В одном из наблюдений в качестве первого симптома был диагностирован приступ судорог, характерный для эклампсии, с последующим угнетением сознания до комы, однако каких-либо признаков предшествующей ПЭ у беременной зарегистрировано не было. Наиболее серьезной проблемой на стационарном этапе ведения больных с ПЭиЭ является несвоевременное родоразрешение с тенденцией к максимальному пролонгированию беременности, что не всегда оправданно. Крайне неблагоприятным фактором, повлиявшим на исход в двух наблюдениях, явилась операция экстирпация матки на фоне начинающейся коагулопатии, что повлекло за собой массивные кровотечения.

Группа инфекционных заболеваний, осложняющих течение беременности, является одной из самых противоречивых в отношении вопроса предотвратимости наступления летального исхода. Так, в двух наблюдениях, где пусковым фактором генерализации инфекционного процесса было внутриутробное инфицирование плода с последующей гибелью, своевременная элиминация источника заражения



значительно повысила бы шансы на благоприятный исход. Аналогичным образом инфицирование раны на матке после операции КС с последующим развитием миоэндометрита и генерализацией процесса в значительной степени можно было если не предупредить, то локализовать при своевременной и адекватной терапии и хирургическом вмешательстве (санирование гнойного очага).

Схожая ситуация с наличием потенциально предотвратимых смертей наблюдается в группе акушерских кровотечений. По крайней мере в одном из наблюдений кровотечение произошло после операции тубэктомии по поводу эктопической беременности, источником которого послужила несостоятельность послеоперационных швов. Таким образом, опыт хирурга является немаловажным прогностическим фактором при проведении акушерских и гинекологических операций, от которого зависит исход.

В группе экстрагенитальных заболеваний большинство летальных исходов были труднопредотвратимыми, поскольку беременность наступала на фоне запущенной соматической патологии, при которой медицинские возможности были сильно ограничены. Однако более детальный анализ МС в наиболее обширной группе сердечно-сосудистых заболеваний позволяет сделать вывод, что при использовании дополнительных методов обследования отдельных летальных исходов можно было бы избежать. Наиболее распространенное поражение сосудов головного мозга при своевременной диагностике достаточно эффективно поддается лечению (клипирование аневризм, эмболизация артериовенозных мальформаций), что минимизирует риски кровоизлияния в период беременности и родов. Несмотря на это, именно ранняя диагностика при отсутствии клинических проявлений является наиболее трудной задачей и выходит за рамки компетенции акушеров-гинекологов.

Тромбоэмболические осложнения являются наиболее опасными и непредсказуемыми состояниями, часто возникающие как в медицинской практике, так и в практике акушеров-гинекологов. Несмотря на разработанные стандартизированные протоколы ведения пациенток с повышенным риском

эмболических осложнений, не всегда удается достичь желаемого результата. Проанализировав 4 наблюдения, где ТЭЛА была основным заболеванием, можно судить о том, что соблюдение рационального баланса и выбора объема антикоагулянтной терапии является сложной задачей и необходима коррекция с учетом соматической патологии, которая может повышать риск тромбообразования (одно наблюдение с наличием множественных переломов костей таза).

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 клиноморфологического 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, гипопропротеинемией. 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%).

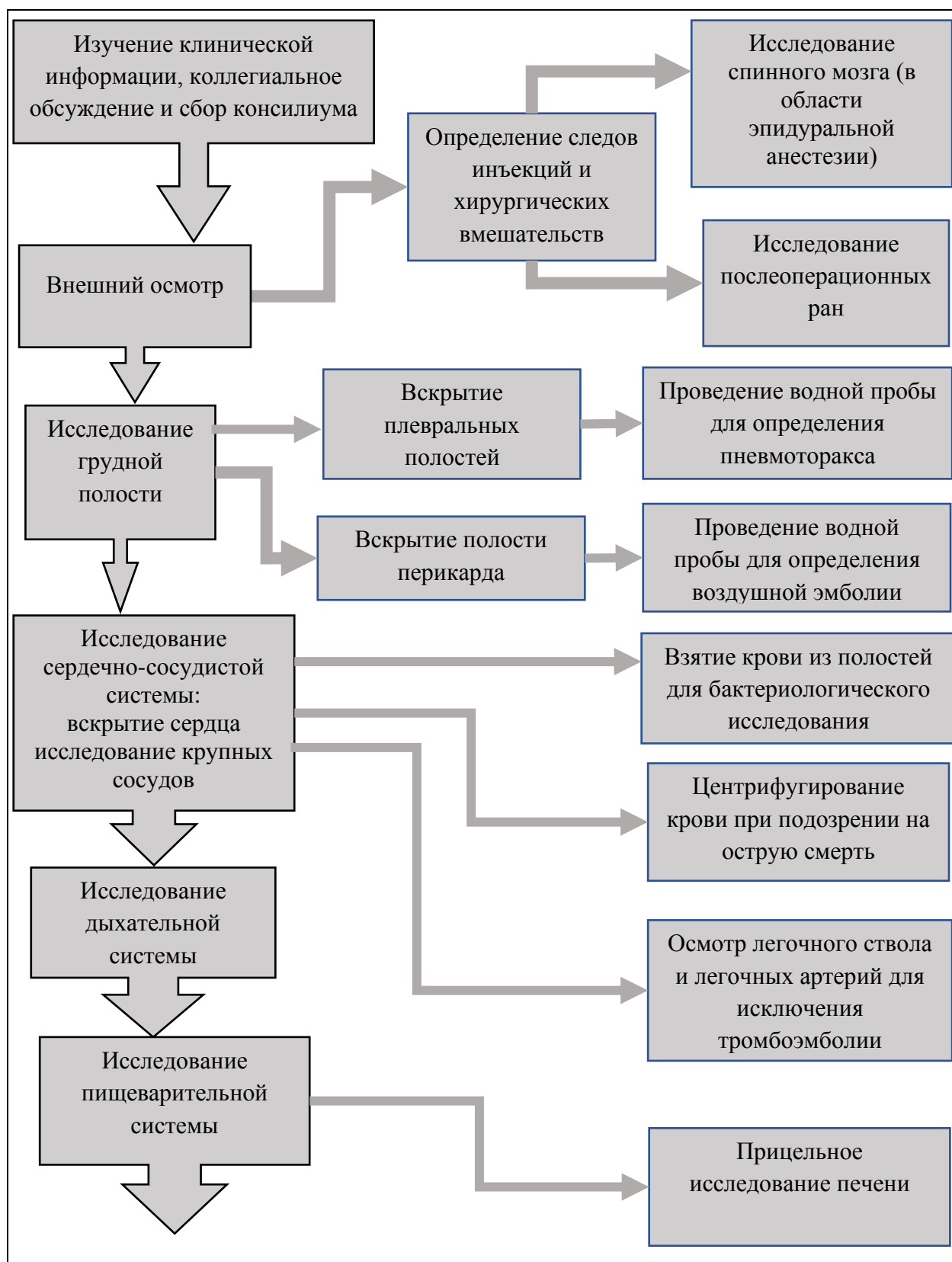
## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наступлении летального исхода беременной, роженицы или родильницы необходимо проведение патологоанатомического исследования с участием лечащих врачей и руководителей отделений. Данная категория вскрытий должна проводиться максимально централизованно, в хорошо оснащенной лаборатории опытным патологоанатомом. Окончательный разбор каждого летального исхода должен обсуждаться на клинико-анатомической конференции.

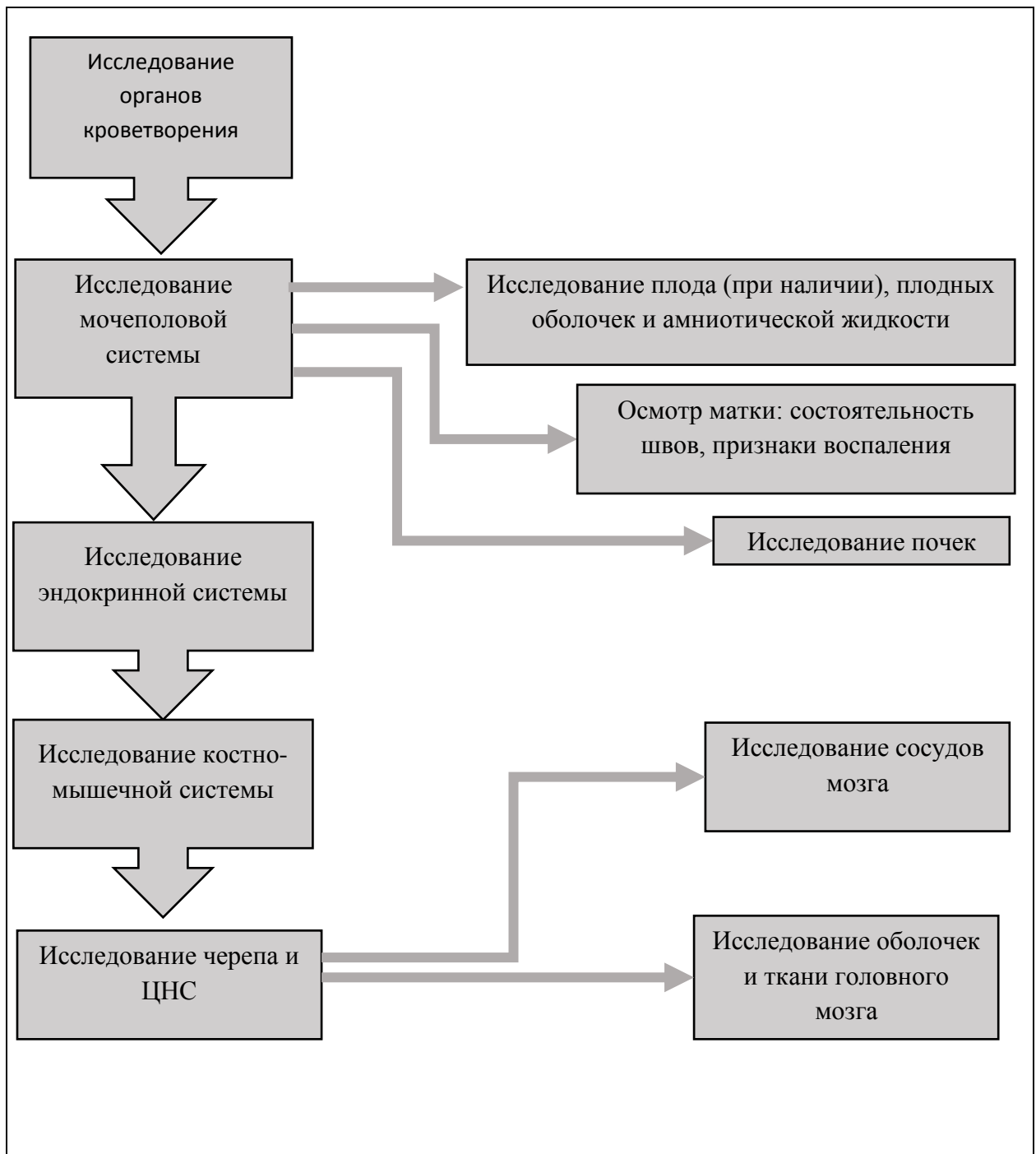
2. Для получения максимально репрезентативных и достоверных данных при проведении патологоанатомического исследования умершей беременной, роженицы и родильницы необходимо иметь четкое представление о клинической картине, предшествовавшей летальному исходу, располагать результатами лабораторных и инструментальных исследований, а также следовать последовательному алгоритму проведения вскрытия. Разработанный на основании проведенного исследования алгоритм представлен на рисунке 53.

3. Каждое патологоанатомическое вскрытие должно сопровождаться гистологическим исследованием всех пораженных органов, а при ряде нозологий в обязательном порядке необходимо использование гистохимического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований. Алгоритм использования дополнительных методов посмертной диагностики отдельных заболеваний отображен на рисунке 54.

4. При посмертной диагностике ПЭиЭ необходимо проведение тщательного патоморфологического исследования маточно-плацентарной площадки с оценкой степени недостаточности трофобластической инвазии в стенку матки. Также рекомендуется использование иммуногистохимического исследования с антителами к CD34, Сk8 для более достоверной оценки глубины инвазии трофобласта и степени перестройки маточных артерий. Снижение ИГХ экспрессии MMP2 и MMP9 также свидетельствует о неполноценности трофобластической инвазии.

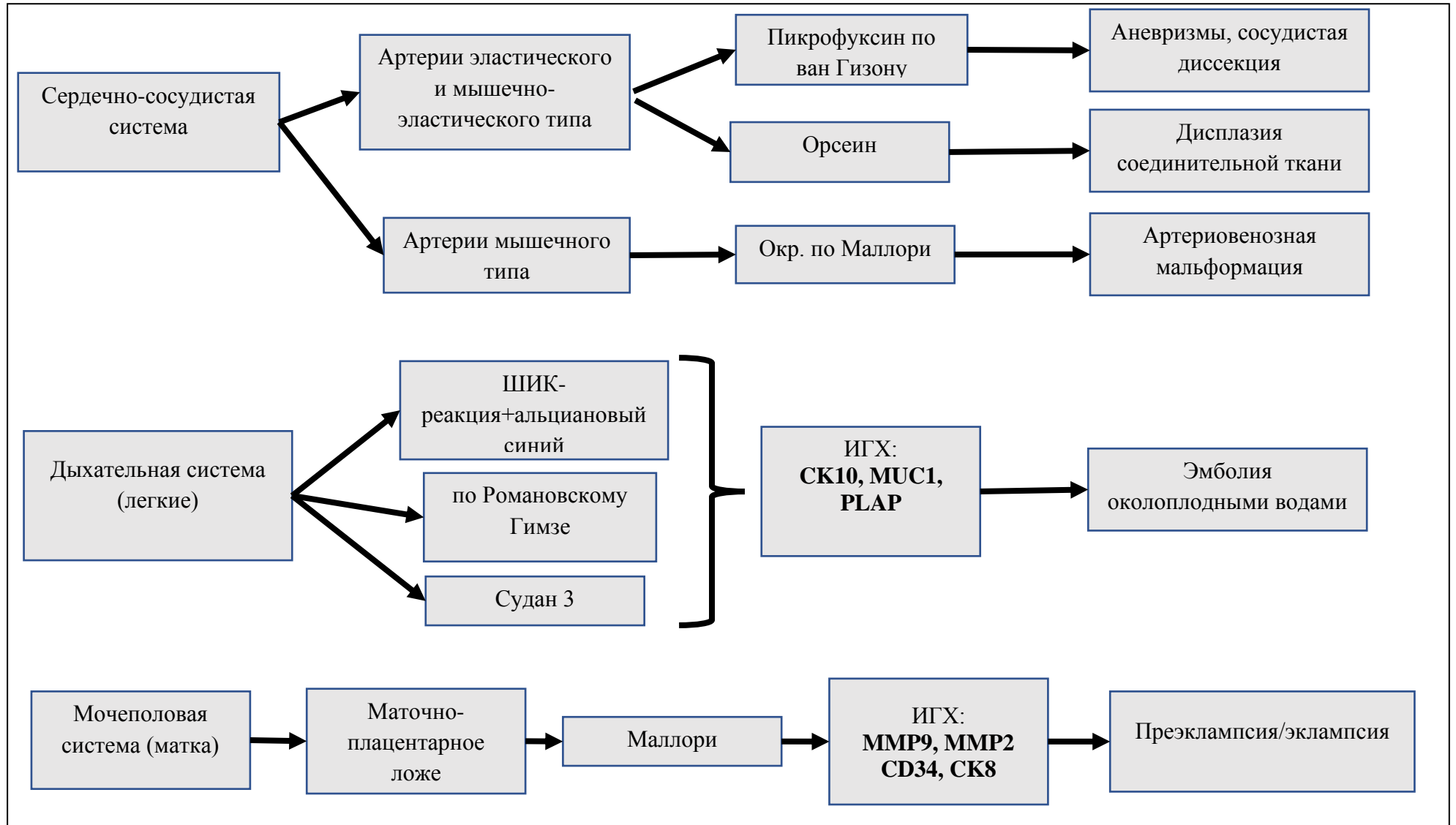


**Рисунок 53 - Алгоритм проведения патологоанатомического исследования умершей беременной, роженицы, родильницы (лист 1 из 2)**



**Рисунок 53 (лист 2 из 2)**





**Рисунок 54** Алгоритм использования дополнительных методов гисто-, и иммуногистохимических исследований при диагностике отдельных заболеваний из группы акушерских и экстрагенитальных патологий

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**ТЭЛА** тромбоэмболии легочной артерии

**ДВС-синдром** диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

**КС** кесарево сечение

**ЦВТ** церебральный венозный тромбоз

**ЭОВ** эмболия околоплодными водами

**ППКМ** перипартальная кардиомиопатия

**АВМ** артериовенозная мальформация

**САК** субарахноидальное кровоизлияние

**ММП** матриксная металлопротеиназа

**АФС** антифосфолипидный синдром

**АРВТ** антиретровирусная терапия

**СПИД** синдром приобретенного иммуно дефицита

**ИЭ** инфекционный эндокардит

**ПЭ** преэклампсия

**Э** эклампсия

**АД** артериальное давление

**МПЛ** маточно-плацентарное ложе

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян, Л.В. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протоколы лечения) / Л.В. Адамян; под ред. Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова. – Москва, 2016. – 72 с.
2. Байрабина, Е.Н. Материнская смертность в Российской Федерации (методическое письмо) / Е. Н. Байрабина – Москва, 2015. – 73 с.
3. Баринаова, И.В. Плацента при хронической болезни почек у беременных / И.В. Баринаова, И.Г. Никольская, Ю.Б. Котов, Е.И. Прокопенко, Н.И. Кондриков // *Акушерство и Гинекология*. – 2020. – Т. 1 – С. 169–177.
4. Викторова, И. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И. Викторова, А. Нестеренко, В. Зимина // *Туберкулез и болезни легких*. – 2015. – Т. 12 – С. 8–18.
5. Герасимова, А.А. Клиническое значение дифференциации образований яичников у беременных: исходы беременности / А.А. Герасимова, М.А. Курцер, А.А. Соломатина, Н.В. Иванов, П.А. Клименко // *Лечебное дело*. – 2017. – Т. 2 – С. 42–47.
6. Герасимова, А.А. Доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли яичников у беременных: результаты лечения и исходы родов / А.А. Герасимова, П.А. Клименко, Л.А. Ашрафян // *Лечебное дело*. – 2020. – Т. 2 – С. 86–97.
7. Герасимова, А.А. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта и беременность / А.А. Герасимова, Е.Б. Болдина, И.Б. Манухин, П.А. Клименко // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2021. – Т. 20 – № 1 – С. 152–161.
8. Грищенко, О.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике / О.В. Грищенко, С.В. Коровой // *Медицина неотложных состояний*. –

2011. – № 3(34) – С. 33–43.

9. Грунская, А.С. Акушерский сепсис – многообразие симптомов, трудности диагностики (клинический случай) / А.С. Грунская, И.А. Кузнецова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова, Е.Ю. Конторщикова, М.С. Зиновьева, О.С. Зиновьева // Акушерство и Гинекология. – 2017. – Т. 51 – № 6 – С. 28–31.

10. Дурлештер, В.М. Острый панкреатит у беременных / В.М. Дурлештер, Е.С. Бабенко, К.Д. Антинян, Е.Н. Каранадзе, С.А. Габриэль, А.Я. Гучетль, А.В. Андреев, Л.Г. Измайлова, К.И. Попандопуло // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 2 – С. 11–20.

11. Егорова, А.Т. Случаи материнской смертности при заболеваниях панкреатобилиарной системы / А.Т. Егорова, Н.В. Баранюк, Д.А. Маисеенко // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 24 – С. 1760.

12. Еремина, Е.Ю. Панкреатит у беременных / Е.Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3(151) – С. 97–104.

13. Игнатьева, А.С. Церебральный венозный тромбоз и беременность: этиология, клиничко-эпидемиологическая характеристика и методы диагностики / А.С. Игнатьева, Г.Б. Абасова, Г.С. Кайшибаева // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – Т. 44 – № 3 – С. 15–20.

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

15. Курцер, М.А. Медико-социальные аспекты материнской смертности / М.А. Курцер, Н.В. Полунина, Ю.Ю. Кутакова, А.Л. Черепнина, А.С. Чемезов // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – Т. 3(47) – С. 103–106.

16. Ласков, В.Б. Факторы риска, механизмы развития и виды инсульта при беременности. Возможности медикаментозной терапии / В.Б. Ласков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 3 – С. 71.
17. Лисица, В. Патологические аспекты инсультов у беременных / В. Лисица // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – Т. 4 – № 90 – С. 5–9.
18. Маев, И.В. Хронический панкреатит (алгоритм диагностики и лечебной тактики) / И.В. Маев. – Москва, 2006. – 37 с.
19. Макацария, А.Д. Эмболия околоплодными водами или анафилактикоподобный синдром беременности / А.Д. Макацария, О.Ю. Панфилова // Практическая медицина. – 2010. – Т. 43 – № 4 – С. 13–19.
20. Малушко, А.В. Акушерский сепсис / А.В. Малушко, Т.С. Шевелева, А.Г. Ткачук, Е.А. Калинина, Т.М. Первунина, Т.М. Зубарева, Э.В. Комличенко // Акушерство и Гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2 – С. 53–57.
21. Милованов, А.П. Патолого-анатомический анализ причин материнских смертей / А.П. Милованов. – Москва: Медицина, 2003. – 76 с.
22. Милованов, А.П. Возрастающее значение экстрагенитальной патологии в структуре материнской смертности в России. / А.П. Милованов, А.В. Добряков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80 – № 2 – С. 3.
23. Михалева, Л.М. Клинико-анатомические аспекты преэклампсии: современные особенности течения / Л.М. Михалева, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков // Архив патологии. – 2018. – Т. 80 – № 2 – С. 11.
24. Михалева, Л.М. Роль экстрагенитальной инфекционной патологии в структуре материнской смертности г. Москвы / Л.М. Михалева, А.Г. Конопляников, Я.Ю. Кудрявцева, Ю.Г. Пархоменко, А.С. Оленев, О.А. Тишкевич, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, С.М. Михалев, Е.Н. Сонголова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2020. – Т. 9 – № 3 – С. 34–42.

25. Михалева, Л.М. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы. / Л.М. Михалева, А.Г. Коноплянников, Я.Ю. Кудрявцева, А.С. Оленев, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, С.А. Михалев, Е.Н. Сонголова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2021. – Т. 10 – № 2 – С. 21–31.
26. Михалева, Л.М. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований / Л.М. Михалева, А.Г. Коноплянников, Я.Ю.Кудрявцева, А.С. Оленев, Н.А. Грачёва, А.Е. Бирюков, С.А. Михалев, Д.И. Крючкова, Е.Н. Сонголова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19 – № 4 – С. 99–109.
27. Мравян, С.Р. Инфекционный эндокардит у беременных / С.Р. Мравян, И.О. Шугинин, В.П. Пронина, Т.С. Будыкина, И.С. Михайлова, В.В. Попов, Е.Н. Хорикова, Е.А. Степанова // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93 – № 7 – С. 71–77.
28. Надеев, А.П. Патологическая анатомия акушерских заболеваний / А.П. Надеев, В.А. Жукова. – Новосибирск: Наука, 2018. – 212 с.
29. Неймарк, М.И. Тромбоэмболия легочной артерии у беременных. История проблемы (обзор литературы по базе данных PUBMED) / М.И. Неймарк, А.В. Акатов, Е.А. Маркова // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4 – № 38(375) – С. 40–44.
30. Падруль, М.М. Клинические наблюдения неблагоприятного исхода родов при эмболии околоплодными водами / М.М. Падруль, Г.К. Садыкова, Е.В. Турова // Акушерство и Гинекология. – 2020. – Т. 1 – С. 184–188.
31. Расстригина, И.М. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии. / И.М. Расстригина, А.П. Милованов, Т.В. Фокина, М. Кадыров // Архив патологии. – 2014. – Т. 3 – С. 24–29.

32. Савельева, Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства / Г.М. Савельева, Е.И. Караганова, М.А. Курцер, А.Г. Коноплянников, О.Б. Панина, Р.И. Шалина // Акушерство и Гинекология. – 2006. – № 3 – С. 3–6.
33. Сорок третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения, Женева, 7-17 мая 1990 г. : протоколы заседаний комитетов : WHA 43/1990/REC/3 : [перевод] / Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). – Москва: Медицина, 1991. – 186 с.
34. Тутынина, О.В. Поздняя материнская смертность: проблемы, поиски, решения / О.В. Тутынина, А.Т. Егорова, К.А. Виноградов // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 50 – № 2 – С. 20–27.
35. Филиппов, О. С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2017 году : методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 15-4/10/2-7236 от 07.11.2018. / О. С. Филиппов [и др.]. – Москва, 2018. – С. 90.
36. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Центральном федеральном округе Российской Федерации / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева, А.И. Малышкина, Л.В. Адамян, О.Н. Песикин, О.В. Кулигина, А.О. Лицова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26 – № 6 – С. 27–32.
37. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 году / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26 – № 6(2) – С. 8–26.
38. Фролова, О.Г. Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения / О.Г. Фролова, М.П. Шувалов, Е.В. Гусева, И.Н. Рябинкина // Акушерство и Гинекология. – 2016. – Т. 12 – С. 121–124.
39. Шалина, Р.И. Особенности клинического течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях / Р.И. Шалина, Л.М. Михалева, М.А. Симухина, А.М. Штабницкий, А.Г. Коноплянников // Вопросы гинекологии,



акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16 – № 6 – с. 16–23.

40. Шифман, Е.М. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации / Е.М. Шифман, А.В. Куликов, И.Б. Заболотских, С.Р. Беломестнов. – Екатеринбург, 2013. – 21 с.

41. Шифман, Е.М. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения) / Е.М. Шифман, А.В. Куликов, Д.Н. Проценко, А.М. Овезов, И.Б. Заболотских, Н.В. Артымук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17 – № 3 – с. 81–100.

42. Ahonen, J. HELLP syndrome - severe complication during pregnancy. / J. Ahonen, M. Nuutila // *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja*. – 2012. – Vol. 128 – № 6 – P. 569–77.

43. Akker, T. van den Classification of maternal deaths: where does the chain of events start? / T. van den Akker, K.W.M. Bloemenkamp, J. van Roosmalen, M. Knight // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390 – № 10098 – P. 922–923.

44. Al-Shahi, R. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis / R. Al-Shahi // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73 – № 5 – P. 547–551.

45. Albright, C.M. Sepsis in Pregnancy / C.M. Albright, N.D. Mehta, D.J. Rouse, B.L. Hughes // *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. – 2016. – Vol. 30 – № 2 – P. 95–105.

46. Aliyary, S. Staged Therapeutic Approach in Spontaneous Coronary Dissection / S. Aliyary, M.A. Mariani, C.M.J. Verhorst, M. Hartmann, M.G. Stoel, C. von Birgelen // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 83 – № 5 – P. 1879–1881.

47. Alkema, L. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group / L. Alkema, D. Chou, D. Hogan, S. Zhang, A.-B. Moller, A. Gemmill, D.M. Fat, T. Boerma, M. Temmerman, C. Mathers, L. Say // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387 – № 10017 – P. 462–474.
48. Almeda, F.Q. Spontaneous coronary artery dissection / F.Q. Almeda, S. Barkatullah, C.J. Kavinsky // *Clinical Cardiology*. – 2004. – Vol. 27 – № 7 – P. 377–380.
49. Anderson, P.O. Cancer Chemotherapy. / P.O. Anderson // *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*. – 2016. – Vol. 11 – P. 164–5.
50. Andersson, T.M.-L. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study / T.M.-L. Andersson, A.L. V. Johansson, I. Fredriksson, M. Lambe // *Cancer*. – 2015. – Vol. 121 – № 12 – P. 2072–2077.
51. Antonelli, M. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management / M. Antonelli, M. Levy, P.J.D. Andrews, J. Chastre, L.D. Hudson, C. Manthous, G.U. Meduri, R.P. Moreno, C. Putensen, T. Stewart, A. Torres // *Intensive Care Medicine*. – 2007. – Vol. 33 – № 4 – P. 575–590.
52. Asrat, T. Renal failure in pregnancy. / T. Asrat, M.P. Nageotte // *Seminars in perinatology*. – 1990. – Vol. 14 – № 1 – P. 59–67.
53. Asturizaga, P. Obstetric hemorrhage / P. Asturizaga, J.L. Toledo // *Revista Médica La Paz*. – 2014. – Vol. 20 – № 2 – P. 57–68.
54. Aujang, E.R. Factors related to hemorrhage during cesarean section. / E.R. Aujang // *Ginecología y obstetricia de Mexico*. – 2013. – Vol. 81 – № 5 – P. 239–44.
55. Barbarite, E. The management of intracranial aneurysms during pregnancy: a systematic review / E. Barbarite, S. Hussain, A. Dellarole, M.S. Elhammady, E.

Peterson // *Turkish Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 26 – № 4 – P. 465–74.

56. Barbee, R.W. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment / R.W. Barbee, P.S. Reynolds, K.R. Ward // *Shock*. – 2010. – Vol. 33 – № 2 – P. 113–122.

57. Barnhart, K.T. Ectopic Pregnancy / K.T. Barnhart // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361 – № 4 – P. 379–387.

58. Barno, A. Maternal deaths due to spontaneous subarachnoid hemorrhage / A. Barno, D.W. Freeman // *Am J Obstet Gynecol*. – 1976. – Vol. 125 – № 3 – P. 384–92.

59. Bartlett, L.A. Risk Factors for Legal Induced Abortion–Related Mortality in the United States / L.A. Bartlett, C.J. Berg, H.B. Shulman, S.B. Zane, C.A. Green, S. Whitehead, H.K. Atrash // *Obstetrics & Gynecology*. – 2004. – Vol. 103 – № 4 – P. 729–737.

60. Bateman, B.T. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: Frequency, risk factors, and outcome / B.T. Bateman, H.C. Schumacher, C.D. Bushnell, J. Pile-Spellman, L.L. Simpson, R.L. Sacco, M.F. Berman // *Neurology*. – 2006. – Vol. 67 – № 3 – P. 424–429.

61. Bauer, M.E. Maternal Physiologic Parameters in Relationship to Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria / M.E. Bauer, S.T. Bauer, B. Rajala, M.P. MacEachern, L.S. Polley, D. Childers, D.M. Aronoff // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 124 – № 3 – P. 535–541.

62. Baumgartner, H. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010): The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) / H. Baumgartner, P. Bonhoeffer, N.M.S. De Groot, J. Westby // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31 – № 23 – P. 2915–2957.

63. Beal, C.C. Stroke and Pregnancy / C.C. Beal, M.A. Faucher // *Journal of*

Neuroscience Nursing. – 2015. – Vol. 47 – № 2 – P. 76–84.

64. Beijnum, J. van Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review / J. van Beijnum, H.B. van der Worp, H.M. Schippers, O. van Nieuwenhuizen, L.J. Kappelle, G.J.E. Rinkel, J.W.B. van der Sprenkel, C.J.M. Klijn // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78 – № 11 – P. 1213–1217.

65. Bell, M.J. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia / M.J. Bell // *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. – 2010. – Vol. 39 – № 5 – P. 510–518.

66. Benson, M.D. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism / M.D. Benson // *Medical Hypotheses*. – 2007. – Vol. 68 – № 5 – P. 1019–1025.

67. Benson, M.D. Amniotic fluid embolism mortality rate / M.D. Benson // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2017. – Vol. 43 – № 11 – P. 1714–1718.

68. Bonet, M. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol / M. Bonet, J.P. Souza, E. Abalos, B. Fawole, M. Knight, S. Kouanda, P. Lumbiganon, A. Nabhan, R. Nadisauskiene, V. Brizuela, A. Metin Gülmezoglu // *Reproductive Health*. – 2018. – Vol. 15 – № 1 – P. 16.

69. Brace, V. Quantifying severe maternal morbidity: a Scottish population study / V. Brace, G. Penney, M. Hall // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2004. – Vol. 111 – № 5 – P. 481–484.

70. Brar, S.S. Incidence, Mortality, and Racial Differences in Peripartum Cardiomyopathy / S.S. Brar, S.S. Khan, G.K. Sandhu, M.B. Jorgensen, N. Parikh, J.-W.Y. Hsu, A.Y.-J. Shen // *The American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 100 – № 2 – P. 302–304.

71. Bremme, K.A. Haemostatic changes in pregnancy / K.A. Bremme // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. – 2003. – Vol. 16 – № 2 – P. 153–168.
72. Briller, J. Maternal Cardiovascular Mortality in Illinois, 2002–2011 / J. Briller, A.R. Koch, S.E. Geller // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 129 – № 5 – P. 819–826.
73. Brito, V. Pneumonia Complicating Pregnancy / V. Brito, M.S. Niederman // *Clinics in Chest Medicine*. – 2011. – Vol. 32 – № 1 – P. 121–132.
74. Buchmann, E. Declining maternal mortality in the face of persistently high HIV prevalence in a middle-income country / E. Buchmann, C. Mnyani, K. Frank, M. Chersich, J. McIntyre // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 122 – № 2 – P. 220–227.
75. Bültmann, B.D. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy / B.D. Bültmann, K. Klingel, M. Nábauer, D. Wallwiener, R. Kandolf // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193 – № 2 – P. 363–365.
76. Burlinson, C.E.G. Sepsis in pregnancy and the puerperium / C.E.G. Burlinson, D. Sirounis, K.R. Walley, A. Chau // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. – 2018. – Vol. 36 – P. 96–107.
77. Calvert, C. The contribution of HIV to pregnancy-related mortality / C. Calvert, C. Ronsmans // *AIDS*. – 2013. – Vol. 27 – № 10 – P. 1631–1639.
78. Campbell, J. *International Trauma Life Support for Emergency Care Providers* / J. Campbell, R. Alson. – 8th ed. – UK, London: Pearson Education Limited, 2018. – 172–173 p.
79. Campuzano, K. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature / K. Campuzano, H. Roqué, A. Bolnick, M. V. Leo, W.A. Campbell // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2003. – Vol. 268 – № 4

– P. 251–255.

80. Cantwell, R. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008 / R. Cantwell, T. Clutton-Brock, G. Cooper // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118 – P. 1–203.

81. Cardonick, E. Use of chemotherapy during human pregnancy / E. Cardonick, A. Iacobucci // *The Lancet Oncology*. – 2004. – Vol. 5 – № 5 – P. 283–291.

82. CDC. Pregnancy Mortality Surveillance System : [сайт]. – URL: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm> (дата обращения: 09.08.2021).

83. Cervera, R. Antiphospholipid Syndrome in Systemic Autoimmune Diseases / R. Cervera, G. Espinosa, M. Khamashta. – Second – Amsterdam: Elsevier, 2016. – 326 p.

84. Cervera, R. Antiphospholipid syndrome / R. Cervera // *Thrombosis Research*. – 2017. – Vol. 151 – P. 43–47.

85. Chaudry, I.H. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction / I.H. Chaudry // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1983. – Vol. 245 – № 2 – P. 117–134.

86. Chen, Y. Interleukin-6 involvement in brain arteriovenous malformations / Y. Chen, L. Pawlikowska, J.S. Yao, F. Shen, W. Zhai, A.S. Achrol, M.T. Lawton, P.-Y. Kwok, G.-Y. Yang, W.L. Young // *Annals of Neurology*. – 2006. – Vol. 59 – № 1 – P. 72–80.

87. Chen, Y. Evidence of inflammatory cell involvement in brain arteriovenous malformations / Y. Chen, W. Zhu, A.W. Bollen, M.T. Lawton, N.M. Barbaro, C.F. Dowd, T. Hashimoto, G.-Y. Yang, W.L. Young // *Neurosurgery*. – 2008. – Vol. 62 – № 6 – P. 1340–1350.

88. Cipolla, M.J. The Adaptation of the Cerebral Circulation to Pregnancy:

Mechanisms and Consequences / M.J. Cipolla // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2013. – Vol. 33 – № 4 – P. 465–478.

89. Clark, P. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. / P. Clark, J. Brennand, J.A. Conkie, F. McCall, I.A. Greer, I.D. Walker // *Thrombosis and haemostasis*. – 1998. – Vol. 79 – № 6 – P. 1166–70.

90. Clark, S.L. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery / S.L. Clark, M.A. Belfort, G.A. Dildy, M.A. Herbst, J.A. Meyers, G.D. Hankins // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 199 – № 1 – P. 36.e1-36.e5.

91. Clark, S.L. Amniotic Fluid Embolism / S.L. Clark // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 123 – № 2 – P. 337–348.

92. Conde-Agudelo, A. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2009. – Vol. 201 – № 5 – P. 445.e1-445.e13.

93. Coppage, K.H. Maternal and perinatal outcome in women with a history of stroke / K.H. Coppage, A.C. Hinton, J. Moldenhauer, O. Kovilam, J.R. Barton, B.M. Sibai // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 190 – № 5 – P. 1331–1334.

94. Coutinho, J.M. Cerebral venous thrombosis / J.M. Coutinho // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2015. – Vol. 13 – P. 238–244.

95. Creanga, A.A. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2006–2010 / A.A. Creanga, C.J. Berg, C. Syverson, K. Seed, F.C. Bruce, W.M. Callaghan // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125 – № 1 – P. 5–12.

96. Creanga, A.A. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013 / A.A. Creanga, C. Syverson, K. Seed, W.M. Callaghan // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 130 – № 2 – P. 366–373.



97. Cross, S. What you count is what you target: the implications of maternal death classification for tracking progress towards reducing maternal mortality in developing countries / S. Cross, J.S. Bell, W.J. Graham // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2010. – Vol. 88 – № 2 – P. 147–153.
98. Demakis, J.G. Peripartum Cardiomyopathy / J.G. Demakis, S.H. Rahimtoola // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44 – № 5 – P. 964–968.
99. Demakis, J.G. Natural Course of Peripartum Cardiomyopathy / J.G. Demakis, S.H. Rahimtoola, G.C. Sutton, W.R. Meadows, P.B. Szanto, J.R. Tobin, R.M. Gunnar // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44 – № 6 – P. 1053–1061
100. Dempsey, A. Caesarean section: techniques and complications / A. Dempsey, K.A. Diamond, E.A. Bonney, J.E. Myers // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. – 2017. – Vol. 27 – № 2 – P. 37–43.
101. Dias, M.S. Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformations during pregnancy and the puerperium / M.S. Dias, L.N. Sekhar // *Neurosurgery*. – 1990. – P. 855.
102. Diedrich, J. Complications of Surgical Abortion / J. Diedrich, J. Steinauer // *Clinical Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Vol. 52 – № 2 – P. 205–212.
103. Donohoe, S. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies / S. Donohoe, S. Quenby, I. Mackie, G. Panal, R. Farquharson, R. Malia, J. Kingdom, S. Machin // *Lupus*. – 2002. – Vol. 11 – № 1 – P. 11–20.
104. Drenthen, W. Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis / W. Drenthen, P.G. Pieper, J.W. Roos-Hesselink, A.C.M. Schmidt, B.J.M. Mulder, A.P.J. van Dijk, H.W. Vliegen, K.M. Sollie, A.A. Voors, T. Ebels, D.J. van Veldhuisen // *Heart*. – 2006. – Vol. 92 – № 12 – P. 1838–1843.

105. Elkayam, U. Pregnancy-Associated Acute Myocardial Infarction / U. Elkayam, S. Jalnapurkar, M.N. Barakkat, N. Khatri, A.J. Kealey, A. Mehra, A. Roth // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129 – № 16 – P. 1695–1702.
106. Evenesen, A. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment / A. Evenesen, J. Anderson, P. Fontaine // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 95 – № 7 – P. 442–449.
107. Fairhall, J.M. Intracranial haemorrhage in pregnancy / J.M. Fairhall, M.A. Stoodley // *Obstetric Medicine*. – 2009. – Vol. 2 – № 4 – P. 142–148.
108. Fernández-Lara, J.A. Rate of obstetric hemorrhage, obstetric hysterectomy and related maternal death in Hospital Central Ignacio Morones Prieto / J.A. Fernández-Lara, J.C. Toro-Ortiz, Z. Martínez-Trejo, S. De la Maza-Labastida, M.A. Villegas-Arias // *Ginecología y Obstetricia de México*. – 2017. – Vol. 85 – № 4 – P. 247–253.
109. Ferro, J.M. Cerebral Venous Sinus Thrombosis: Update on Diagnosis and Management / J.M. Ferro, P. Canhão // *Current Cardiology Reports*. – 2014. – Vol. 16 – № 9 – P. 523.
110. Field, A. Complications of caesarean section / A. Field, R. Haloob // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2016. – Vol. 18 – № 4 – P. 265–272.
111. Firoz, T. Measuring maternal health: focus on maternal morbidity / T. Firoz, D. Chou, P. von Dadelszen, P. Agrawal, R. Vanderkruik, O. Tunçalp, L.A. Magee, N. van Den Broek, L. Say // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91 – № 10 – P. 794–796.
112. Flore, O. Kaposi sarcoma / O. Flore // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 – P. 740–1.
113. Fraser, J. “Saving mothers’ Lives’: Lessons for midwives / J. Fraser // *Practising Midwife*. – 2008. – Vol. 11 – № 3 – 27–28 p.
114. Frontera, J.A. Right-Side Endocarditis in Injection Drug Users: Review of

Proposed Mechanisms of Pathogenesis / J.A. Frontera, J.D. Gradon // *Clinical Infectious Diseases*. – 2000. – Vol. 30 – № 2 – P. 374–379.

115. Fu, J. Preterm Caesarean Delivery in a Parturient with *Candida parapsilosis* Endocarditis / J. Fu, L.M. Retherford, B. Flynn // *Case Reports in Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 2015 – P. 1–4.

116. Gasparotti, R. Intracranial aneurysms / R. Gasparotti, R. Liserre // *European Radiology*. – 2005. – Vol. 15 – № 3 – P. 441–447.

117. Gilbert, J.S. Hypertension Produced by Reduced Uterine Perfusion in Pregnant Rats Is Associated With Increased Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Expression / J.S. Gilbert, S.A. Babcock, J.P. Granger // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50 – № 6 – P. 1142–1147.

118. Grogg, K.L. HIV infection and lymphoma / K.L. Grogg, R.F. Miller, A. Dogan // *Journal of Clinical Pathology*. – 2006. – Vol. 60 – № 12 – P. 1365–1372.

119. Gross, B.A. Hemorrhage From Arteriovenous Malformations During Pregnancy / B.A. Gross, R. Du // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 71 – № 2 – P. 349–356.

120. Gupta, A. Postpartum Tuberculosis Incidence and Mortality among HIV-Infected Women and Their Infants in Pune, India, 2002-2005 / A. Gupta, U. Nayak, M. Ram, R. Bhosale, S. Patil, A. Basavraj, A. Kakrani, S. Philip, D. Desai, J. Sastry, R.C. Bollinger // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 45 – № 2 – P. 241–249.

121. Gutierrez, M.C. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis* / M.C. Gutierrez, S. Brisse, R. Brosch, M. Fabre, B. Omaïs, M. Marmiesse, P. Supply, V. Vincent // *PLoS Pathogens* / ed. by L. Ramakrishnan. – 2005. – Vol. 1 – № 1 – P. e5.

122. Gyselaers, W. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events / W. Gyselaers // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9 – № 7 – P. 2245.

123. Habib, G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Habib, B. Hoen, P. Tornos, G. van Camp // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30 – № 19 – P. 2369–2413.

124. Hacker, F.M. Maternal and fetal outcomes of pancreatitis in pregnancy / F.M. Hacker, P.S. Whalen, V.R. Lee, A.B. Caughey // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 213 – № 4 – P. 568.e1-568.e5.

125. Halkein, J. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy / J. Halkein, S.P. Tabruyn, M. Ricke-Hoch, A. Haghikia, N.-Q.-N. Nguyen, M. Scherr, K. Castermans, L. Malvaux, V. Lambert, M. Thiry, K. Sliwa, A. Noel, J.A. Martial, D. Hilfiker-Kleiner, I. Struman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123 – № 5 – P. 2143–2154.

126. Hall, J. Resistance of the Body to Infection / J. Hall // *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. – 13th ed. – Philadelphia, PA: Elsevier, 2016. – P. 455–463.

127. Hameed, A. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy / A. Hameed, I.S. Karaalp, P.P. Tummala, O.R. Wani, M. Canetti, M.W. Akhter, M. Goodwin, N. Zapadinsky, U. Elkayam // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2001. – Vol. 37 – № 3 – P. 893–899.

128. Hasegawa, J. Recommendations for saving mothers' lives in Japan: Report from the Maternal Death Exploratory Committee (2010-2014) / J. Hasegawa, T. Ikeda, A. Sekizawa, H. Tanaka, M. Nakamura, S. Katsuragi, K. Osato, K. Tanaka, T. Murakoshi, M. Nakata, I. Ishiwata // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2016. – Vol. 42 – № 12 – P. 1637–1643.

129. Hashimoto, T. Coexpression of angiogenic factors in brain arteriovenous malformations. / T. Hashimoto, Y. Wu, M.T. Lawton, G.-Y. Yang, N.M. Barbaro, W.L.

Young // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 56 – № 5 – P. 1058–65; discussion 1058-65.

130. Hernandez, A. Acute Pancreatitis and Pregnancy: A 10-Year Single Center Experience / A. Hernandez, M.S. Petrov, D.C. Brooks, P.A. Banks, S.W. Ashley, A. Tavakkolizadeh // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2007. – Vol. 11 – № 12 – P. 1623–1627.

131. Hilfiker-Kleiner, D. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy / D. Hilfiker-Kleiner, K. Kaminski, E. Podewski, T. Bonda, A. Schaefer, K. Sliwa, O. Forster, A. Quint, U. Landmesser, C. Doerries, M. Luchtefeld, V. Poli, M.D. Schneider, J.-L. Balligand, F. Desjardins, A. Ansari, I. Struman, N.Q.N. Nguyen, N.H. Zschemisch, G. Klein, G. Heusch, R. Schulz, A. Hilfiker, H. Drexler // *Cell*. – 2007. – Vol. 128 – № 3 – P. 589–600.

132. Hilfiker-Kleiner, D. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy / D. Hilfiker-Kleiner, A. Haghikia, D. Masuko, J. Nonhoff, D. Held, E. Libhaber, M.C. Petrie, N.L. Walker, E. Podewski, D. Berliner, J. Bauersachs, K. Sliwa // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19 – № 12 – P. 1723–1728.

133. HIV/AIDS / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2020. – URL:[https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1) (дата обращения: 09.08.2021).

134. Hogan, M.C. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 / M.C. Hogan, K.J. Foreman, M. Naghavi, S.Y. Ahn, M. Wang, S.M. Makela, A.D. Lopez, R. Lozano, C.J. Murray // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375 – № 9726 – P. 1609–1623.

135. Horton, J.C. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations / J.C. Horton, W.A. Chambers, S.L. Lyons, R.D. Adams, R.N. Kjellberg // *Neurosurgery*. – 1990. – P. 867.

136. Hughes, G.R.. The antiphospholipid syndrome: ten years on / G.R.. Hughes

// *The Lancet*. – 1993. – Vol. 342 – № 8867 – P. 341–344.

137. James, A.H. Acute Myocardial Infarction in Pregnancy / A.H. James, M.G. Jamison, M.S. Biswas, L.R. Brancazio, G.K. Swamy, E.R. Myers // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113 – № 12 – P. 1564–1571.

138. Jamieson, D. Emerging Infections and Pregnancy / D. Jamieson, R. Theiler, S. Rasmussen // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 12 – № 11 – P. 1638–1643.

139. Johnson-Coyle, L. Peripartum Cardiomyopathy: Review and Practice Guidelines / L. Johnson-Coyle, L. Jensen, A. Sobey // *American Journal of Critical Care*. – 2012. – Vol. 21 – № 2 – P. 89–98.

140. Jolivet, R.R. Ending preventable maternal mortality: phase II of a multi-step process to develop a monitoring framework, 2016–2030 / R.R. Jolivet, A.C. Moran, M. O'Connor, D. Chou, N. Bhardwaj, H. Newby, J. Requejo, M. Schaaf, L. Say, A. Langer // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2018. – Vol. 18 – № 1 – P. 258.

141. Jones, R.K. Abortion in the United States: Incidence and Access to Services, 2005 / R.K. Jones, M.R.S. Zolna, S.K. Henshaw, L.B. Finer // *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. – 2008. – Vol. 40 – № 1 – P. 6–16.

142. Joshi, D. Liver disease in pregnancy / D. Joshi, A. James, A. Quaglia, R.H. Westbrook, M.A. Heneghan // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 375 – № 9714 – P. 594–605.

143. Kaemmerer, H. Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter / H. Kaemmerer, J. Hess // *Der Internist*. – 2009. – Vol. 50 – № 10 – P. 1221–1228.

144. Kassebaum, N.J. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / N.J. Kassebaum, R.M. Barber, Z.A. Bhutta, C.J.L. Murray // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388 – № 10053 – P. 1775–1812.

145. Kebed, K.Y. Pregnancy and Postpartum Infective Endocarditis / K.Y. Kebed, K. Bishu, R.I. Al Adham, L.M. Baddour, H.M. Connolly, M.R. Sohail, J.M.

Steckelberg, W.R. Wilson, M.H. Murad, N.S. Anavekar // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2014. – Vol. 89 – № 8 – P. 1143–1152.

146. Khalil, R.A. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models / R.A. Khalil, J.P. Granger // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2002. – Vol. 283 – № 1 – P. R29–R45.

147. Khan, S. Pneumonia in the Pregnant Patient / S. Khan, M.S. Niederman // *Pulmonary Problems in Pregnancy*. – Totowa, NJ: Humana Press, 2009. – P. 177–196.

148. Kim, H. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations / H. Kim, D.A. Marchuk, L. Pawlikowska, Y. Chen, H. Su, G.Y. Yang, W.L. Young // *Cerebral Hemorrhage*. – Vienna: Springer Vienna. – P. 199–206 .

149. Kim, Y.W. Cerebral Aneurysms in Pregnancy and Delivery / Y.W. Kim, D. Neal, B.L. Hoh // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 72 – № 2 – P. 143–150.

150. Kjellberg, U. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. / U. Kjellberg, N.E. Andersson, S. Rosén, L. Tengborn, M. Hellgren // *Thrombosis and haemostasis*. – 1999. – Vol. 81 – № 4 – P. 527–31.

151. Koul, A.K. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: Two case reports and review of literature / A.K. Koul, G. Hollander, N. Moskovits, R. Frankel, L. Herrera, J. Shani // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2001. – Vol. 52 – № 1 – P. 88–94.

152. Kramer, M. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome / M. Kramer, J. Rouleau, S. Liu, S. Bartholomew, K. Joseph // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2012. – Vol. 119 – № 7 – P. 874–879.

153. Kramer, M.S. Incidence, Risk Factors, and Consequences of Amniotic Fluid



Embolism / M.S. Kramer, H. Abenhaim, M. Dahhou, J. Rouleau, C. Berg // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2013. – Vol. 27 – № 5 – P. 436–441.

154. Kramer, M.S. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage / M.S. Kramer, C. Berg, H. Abenhaim, M. Dahhou, J. Rouleau, A. Mehrabadi, K.S. Joseph // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 209 – № 5 – P. 449.e1-449.e7.

155. Lameijer, H. Maternal mortality due to cardiovascular disease in the Netherlands: a 21-year experience / H. Lameijer, J.M. Schutte, N.W.E. Schuitemaker, J.J.M. van Roosmalen, P.G. Pieper // *Netherlands Heart Journal*. – 2020. – Vol. 28 – № 1 – P. 27–36.

156. Langagergaard, V. Birth outcome in women with breast cancer / V. Langagergaard, M. Gislum, M. V Skriver, B. Nørgård, T.L. Lash, K.J. Rothman, H.T. Sørensen // *British Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 94 – № 1 – P. 142–146.

157. Langagergaard, V. Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study / V. Langagergaard, E. Horvath-Puho, M. Nørgaard, B. Nørgård, H.T. Sørensen // *British Journal of Cancer*. – 2008. – Vol. 98 – № 1 – P. 183–188.

158. Langagergaard Birth outcome in women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma, or Hodgkin's disease: a review / Langagergaard // *Clinical Epidemiology*. – 2010. – P. 7.

159. Lee, Y. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study / Y. Lee, C. Roberts, T. Dobbins, E. Stavrou, K. Black, J. Morris, J. Young // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2012. – Vol. 119 – № 13 – P. 1572–1582.

160. Leidecker, K. Pulmonary Disorders Complicating Pregnancy / K. Leidecker, K. Dorman // *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. – 2016. – Vol. 30 – № 1 – P. 45–53.

161. Leśniak-Sobelga, A. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases—maternal and fetal outcome / A. Leśniak-Sobelga, W. Tracz, M. Kostkiewicz, P. Podolec, M. Pasowicz // *International Journal of Cardiology*. – 2004. – Vol. 94 – № 1 – P. 15–23.

162. Liang, J.J. A novel application of CT angiography to detect extracoronary vascular abnormalities in patients with spontaneous coronary artery dissection / J.J. Liang, M. Prasad, M.S. Tweet, S.N. Hayes, R. Gulati, J.F. Breen, S. Leng, T.J. Vrtiska // *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. – 2014. – Vol. 8 – № 3 – P. 189–197.

163. Lind, J. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population / J. Lind, H.C. Wallenburg // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2001. – Vol. 98 – № 1 – P. 28–35.

164. Liu, X. -j. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium / X. -j. Liu, S. Wang, Y. -l. Zhao, M. Teo, P. Guo, D. Zhang, R. Wang, Y. Cao, X. Ye, S. Kang, J.-Z. Zhao // *Neurology*. – 2014. – Vol. 82 – № 20 – P. 1798–1803.

165. López-Pedrerá, C. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients: Deregulation of proteins related to the development of thrombosis / C. López-Pedrerá, M.J. Cuadrado, V. Herández, P. Buendía, M.A. Aguirre, N. Barbarroja, L.A. Torres, J.M. Villalba, F. Velasco, M. Khamashta // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58 – № 9 – P. 2835–2844.

166. Luo, Z. Identifying and characterizing SCRaMbLEd synthetic yeast using ReSCuES / Z. Luo, L. Wang, Y. Wang, W. Zhang, Y. Guo, Y. Shen, L. Jiang, Q. Wu, C. Zhang, Y. Cai, J. Dai // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9 – № 1 – P. 1930.

167. Lysell, H. Maternal suicide - Register based study of all suicides occurring after delivery in Sweden 1974-2009. / H. Lysell, M. Dahlin, A. Viktorin, E. Ljungberg, B.M. D'Onofrio, P. Dickman, B. Runeson // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13 – № 1 – P. e0190133.

168. MacDorman, M.F. Recent Increases in the U.S. Maternal Mortality Rate / M.F. MacDorman, E. Declercq, H. Cabral, C. Morton // *Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Vol. 128 – № 3 – P. 447–455.
169. MacDorman, M.F. Trends in Maternal Mortality by Sociodemographic Characteristics and Cause of Death in 27 States and the District of Columbia / M.F. MacDorman, E. Declercq, M.E. Thoma // *Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 129 – № 5 – P. 811–818.
170. Mackillop, L. Liver disease in pregnancy / L. Mackillop, C. Williamson // *Postgraduate Medical Journal*. – 2010. – Vol. 86 – № 1013 – P. 160–164.
171. Maehara, A. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection / A. Maehara, G.S. Mintz, M.T. Castagna, A.D. Pichard, L.F. Satler, R. Waksman, W.O. Suddath, K.M. Kent, N.J. Weissman // *The American Journal of Cardiology*. – 2002. – Vol. 89 – № 4 – P. 466–468.
172. Majed, B.H. Molecular Mechanisms Regulating the Vascular Prostacyclin Pathways and Their Adaptation during Pregnancy and in the Newborn / B.H. Majed, R.A. Khalil // *Pharmacological Reviews* / ed. by C.J. Garland. – 2012. – Vol. 64 – № 3 – P. 540–582.
173. Martel, M.-J. Hemorrhagic Shock / M.-J. Martel // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2018. – Vol. 40 – № 12 – P. e874–e882.
174. Martinez-Fierro, M.L. Matrix metalloproteinase multiplex screening identifies increased MMP-2 urine concentrations in women predicted to develop preeclampsia / M.L. Martinez-Fierro, A. Perez-Favila, I. Garza-Veloz, M.A. Espinoza-Juarez, L. Avila-Carrasco, I. Delgado-Enciso, Y. Ortiz-Castro, E. Cardenas-Vargas, M.A. Cid-Baez, R.M. Ramirez-Santoyo, V.H. Cervantes-Kardasch, I.P. Rodriguez-Sanchez, J.I. Badillo-Almaraz, R. Castañeda-Miranda, L.O. Solis-Sanchez, J.M. Ortiz-Rodriguez // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23 – № 1 – P. 18–24.
175. Mazze, R.I. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of

778 cases. / R.I. Mazze, B. Källén // *Obstetrics and gynecology*. – 1991. – Vol. 77 – № 6 – P. 835–40.

176. McDonnell, N.J. Amniotic fluid embolism: a leading cause of maternal death yet still a medical conundrum / N.J. McDonnell, V. Percival, M.J. Paech // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. – 2013. – Vol. 22 – № 4 – P. 329–336.

177. McKinney, J. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care / J. McKinney, L. Keyser, S. Clinton, C. Pagliano // *Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 132 – № 3 – P. 784–785.

178. Mehta, N. Respiratory disease in pregnancy / N. Mehta, K. Chen, E. Hardy, R. Powrie // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – Vol. 29 – № 5 – P. 598–611.

179. Melvin, J. Post-partial heart disease. / J. Melvin // *Annals of internal medicine*. – 1947. – Vol. 27 – № 4 – P. 596–609.

180. Meyer, J.R. Embolia Pulmonar Amnio Caseosa / J.R. Meyer // *Brasil Medico*. – 1926. – Vol. 2 – P. 301–303.

181. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi, [etc.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 4 – № 2 – P. 295–306.

182. Montoya, M.E. Endocarditis during Pregnancy / M.E. Montoya, B.M. Karnath, M. Ahmad // *Southern Medical Journal*. – 2003. – Vol. 96 – № 11 – P. 1156–1157.

183. Moodley, J. The confidential enquiry into maternal deaths in South Africa: a case study / J. Moodley, R. Pattinson, S. Fawcus, M. Schoon, N. Moran, P. Shweni // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2014. – Vol. 121 – P. 53–60.

184. Morales, A. Rare Variant Mutations in Pregnancy-Associated or Peripartum Cardiomyopathy / A. Morales, T. Painter, R. Li, J.D. Siegfried, D. Li, N. Norton, R.E. Hershberger // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121 – № 20 – P. 2176–2182.
185. Moran, A.C. A common monitoring framework for ending preventable maternal mortality, 2015–2030: phase I of a multi-step process / A.C. Moran, R.R. Jolivet, D. Chou, S.L. Dalglisch, K. Hill, K. Ramsey, B. Rawlins, L. Say // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2016. – Vol. 16 – № 1 – P. 250.
186. Morgan, J. Maternal Sepsis / J. Morgan, S. Roberts // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2013. – Vol. 40 – P. 69–87.
187. Mota, N.P. Mental Disorders and Suicide Attempts in the Pregnancy and Postpartum Periods Compared with Non-Pregnancy: A Population-Based Study / N.P. Mota, M. Chartier, O. Ekuma, Y. Nie, J.M. Hensel, L. MacWilliam, C. McDougall, S. Vigod, J.M. Bolton // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – P. 070674371983878.
188. Mousa, H.A., Blum, J., Abou El Senoun G., Shakur, H., Alfirevic, Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD003249.
189. Nanna, M. Pregnancy Complicated by Valvular Heart Disease: An Update / M. Nanna, K. Stergiopoulos // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3 – № 3.
190. Nevo, O. Cerebral blood flow is increased during controlled ovarian stimulation / O. Nevo, J.F. Soustiel, I. Thaler // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293 – № 6 – P. H3265–H3269.
191. Orme, I.M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung / I.M. Orme, R.T. Robinson, A.M. Cooper // *Nature Immunology*. – 2015. – Vol. 16 – № 1 – P. 57–63.

192. Ouzounian, J.G. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery / J.G. Ouzounian, U. Elkayam // *Cardiology Clinics*. – 2012. – Vol. 30 – № 3 – P. 317–329.
193. Pacheco, L.D. Severe Sepsis During Pregnancy / L.D. Pacheco, G.R. Saade, G.D.V. Hankins // *Clinical Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Vol. 57 – № 4 – P. 827–834.
194. Parazzini, F. Frequency of Pregnancy Related Cancer / F. Parazzini, M. Franchi, A. Tavani, E. Negri, F.A. Peccatori // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2017. – Vol. 27 – № 3 – P. 613–619.
195. Parfitt, S.E. Sepsis in Obstetrics / S.E. Parfitt, M.L. Bogat, S.L. Hering, C. Ottley, C. Roth // *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. – 2017. – Vol. 42 – № 4 – P. 199–205.
196. Parfitt, S.E. Recognition and Management of Sepsis in the Obstetric Patient / S.E. Parfitt, S.L. Hering // *AACN Advanced Critical Care*. – 2018. – Vol. 29 – № 3 – P. 303–315.
197. Patten, I.S. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy / I.S. Patten, S. Rana, S. Shahul, [etc.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 485 – № 7398 – P. 333–338.
198. Pazos, M. The influence of pregnancy on systemic immunity / M. Pazos, R.S. Sperling, T.M. Moran, T.A. Kraus // *Immunologic Research*. – 2012. – Vol. 54 – № 1–3 – P. 254–261.
199. Pearson, G.D. Peripartum Cardiomyopathy / G.D. Pearson, J.-C. Veille, S. Rahimtoola, J. Hsia, C.M. Oakley, J.D. Hosenpud, A. Ansari, K.L. Baughman // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283 – № 9 – P. 1183.
200. Peitsidou, A. Exacerbation of liver cirrhosis in pregnancy: a complex emerging clinical situation / A. Peitsidou, P. Peitsidis, S. Michopoulos, C. Matsouka, E.

Kioses // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2009. – Vol. 279 – № 6 – P. 911–913.

201. Pentheroudakis, G. Cancer and pregnancy: Poena magna, not anymore / G. Pentheroudakis, N. Pavlidis // European Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 42 – № 2 – P. 126–140.

202. Piane, G.M. Maternal Mortality Correlates by Nation / G.M. Piane // Open Journal of Preventive Medicine. – 2014. – Vol. 04 – № 10 – P. 751–759.

203. Pierangeli, S.S. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia / S.S. Pierangeli, G. Girardi, M. Vega-Ostertag, X. Liu, R.G. Espinola, J. Salmon // Arthritis & Rheumatism. – 2005. – Vol. 52 – № 7 – P. 2120–2124.

204. Pierangeli, S.S. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms / S.S. Pierangeli, P.P. Chen, E.B. González // Current Opinion in Internal Medicine. – 2006. – Vol. 5 – № 6 – P. 584–593.

205. Pierangeli, S. Antiphospholipid Antibodies and the Antiphospholipid Syndrome: Pathogenic Mechanisms / S. Pierangeli, P. Chen, E. Raschi, S. Scurati, C. Grossi, M. Borghi, I. Palomo, E. Harris, P. Meroni // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2008. – Vol. 34 – № 03 – P. 236–250.

206. Pollard, K. Surveillance of maternal deaths in the UK 2012–14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–14 / K. Pollard // Practising Midwife. – 2017. – Vol. 20 – № 2 – 30–32 p.

207. Prasad, M. Prevalence of Extracoronary Vascular Abnormalities and Fibromuscular Dysplasia in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection / M. Prasad, M.S. Tweet, S.N. Hayes, S. Leng, J.J. Liang, M.F. Eleid, R. Gulati, T.J. Vrtiska // The American Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 115 – № 12 – P. 1672–1677.



208. Price, L.C. Management of the critically ill obstetric patient / L.C. Price, S. Germain, D. Wyncoll, C. Nelson-Piercy // *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. – 2009. – Vol. 19 – № 12 – P. 350–358.
209. Price, C.A. The silent killer: exploring amniotic fluid embolism / C.A. Price // *British Journal of Midwifery*. – 2012. – Vol. 20 – № 5 – P. 312–316.
210. Ramin, K.D. Acute pancreatitis in pregnancy / K.D. Ramin, S.M. Ramin, S.D. Richey, F.G. Cunningham // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1995. – Vol. 173 – № 1 – P. 187–191.
211. Rath, W.H. Amniotic Fluid Embolism / W.H. Rath, S. Hofer, I. Sinicina // *Deutsches Aerzteblatt Online*. – 2014.
212. Roberts, J.M. Preeclampsia: An endothelial cell disorder / J.M. Roberts, R.N. Taylor, T.J. Musci, G.M. Rodgers, C.A. Hubel, M.K. McLaughlin // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1989. – Vol. 161 – № 5 – P. 1200–1204.
213. Robinson, D.P. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis / D.P. Robinson, S.L. Klein // *Hormones and Behavior*. – 2012. – Vol. 62 – № 3 – P. 263–271.
214. Rodrigues, S.P. Ectopic pregnancy: when is expectant management safe? / S.P. Rodrigues, K.J. de Burlet, E. Hiemstra, A.R.H. Twijnstra, E.W. van Zwet, T.C.M. Trimbos-Kemper, F.W. Jansen // *Gynecological Surgery*. – 2012. – Vol. 9 – № 4 – P. 421–426.
215. Rossaint, J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis / J. Rossaint, A. Zarbock // *Critical Reviews in Immunology*. – 2015. – Vol. 35 – № 4 – P. 277–291.
216. Rudra, A. Amniotic fluid embolism / A. Rudra, S. Chatterjee, S. Sengupta, B. Nandi, J. Mitra // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 13 – № 3 – P. 129–135.
217. Sachs, B.P. Cancer-related maternal mortality in Massachusetts, 1954–1985

/ B.P. Sachs, A.S. Penzias, D.A.J. Brown, S.G. Driscoll, J.F. Jewett // *Gynecologic Oncology*. – 1990. – Vol. 36 – № 3 – P. 395–400.

218. Salonen Ros, H. Increased Risks of Circulatory Diseases in Late Pregnancy and Puerperium / H. Salonen Ros, P. Lichtenstein, R. Bellocco, G. Petersson, S. Cnattingius // *Epidemiology*. – 2001. – Vol. 12 – № 4 – P. 456–460.

219. Saposnik, G. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis / G. Saposnik, F. Barinagarrementeria, R.D. Brown, C.D. Bushnell, B. Cucchiara, M. Cushman, G. DeVeber, J.M. Ferro, F.Y. Tsai // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42 – № 4 – P. 1158–1192.

220. Sato, T. Massive Pulmonary Thromboembolism in Pregnancy Rescued Using Transcatheter Thrombectomy / T. Sato, R. Kobatake, R. Yoshioka, S. Fuke, T. Ikeda, H. Saito, K. Maekawa, T. Hioka // *International Heart Journal*. – 2007. – Vol. 48 – № 2 – P. 269–276.

221. Saucedo, M. Ten Years of Confidential Inquiries Into Maternal Deaths in France, 1998–2007 / M. Saucedo, C. Deneux-Tharaux, M.-H. Bouvier-Colle // *Obstetrics & Gynecology*. – 2013. – Vol. 122 – № 4 – P. 752–760.

222. Saving Lives, Improving Mothers' Care : Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2015-17 / M. Knight [etc.] ; MBRRACE-UK. – Oxford, 2019. – November. – 104 p. – URL: <https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrpace-uk/reports/MBRRACE-UK%20Maternal%20Report%202019%20-%20WEB%20VERSION.pdf> (дата обращения: 09.08.2021).

223. Saving lives, improving mothers' care surveillance of maternal deaths in the UK 2011–13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–13 / M. Knight, D. [ets.]. – Oxford, 2015. – December. – 116 p. – URL: <https://commed.vcu.edu/IntroPH/MCH/2016/UKRptMatHlth.pdf> (дата обращения:

09.08.2021).

224. Saving lives, improving mothers' care surveillance of maternal deaths in the UK 2011–13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–13 / M. Knight, D. Tuffnell, S. Kenyon, J. Shakespeare, R. Gray, J. Kurinczuk. – National P – Oxford, 2015. – 116 p.

225. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill, Ö. Tunçalp, A.-B. Moller, J. Daniels, A.M. Gülmezoglu, M. Temmerman, L. Alkema // *The Lancet Global Health*. – 2014. – Vol. 2 – № 6 – P. e323–e333.

226. Seeber, B.E. Suspected Ectopic Pregnancy / B.E. Seeber, K.T. Barnhart // *Obstetrics & Gynecology*. – 2006. – Vol. 107 – № 2, Part 1 – P. 399–413.

227. Seligman, K. Obstetric interventions and maternal morbidity among women who experience severe postpartum hemorrhage during cesarean delivery / K. Seligman, B. Ramachandran, P. Hegde, [etc.] // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. – 2017. – Vol. 31 – P. 27–36.

228. Sène, D. Anticorps antiphospholipide, syndrome des anticorps antiphospholipides et infections virales / D. Sène, J.-C. Piette, P. Cacoub // *La Revue de Médecine Interne*. – 2009. – Vol. 30 – № 2 – P. 135–141.

229. Shamonki, J.M. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies / J.M. Shamonki, J.E. Salmon, E. Hyjek, R.N. Baergen // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 196 – № 2 – P. 167.e1-167.e5.

230. Shaw, J.L. V. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy / J.L. V. Shaw, S.K. Dey, H.O.D. Critchley, A.W. Horne // *Human Reproduction Update*. – 2010. – Vol. 16 – № 4 – P. 432–444.

231. Shen, F. From appearance to essence: 10 years review of atypical amniotic fluid embolism / F. Shen, L. Wang, W. Yang, Y. Chen // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2016. – Vol. 293 – № 2 – P. 329–334.

232. Shiels, M.S. Proportions of Kaposi Sarcoma, Selected Non-Hodgkin Lymphomas, and Cervical Cancer in the United States Occurring in Persons With AIDS, 1980-2007 / M.S. Shiels // JAMA. – 2011. – Vol. 305 – № 14 – P. 1450.

233. Shiels, M.S. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States / M.S. Shiels, R.M. Pfeiffer, M.H. Gail, H.I. Hall, J. Li, A.K. Chaturvedi, K. Bhatia, T.S. Uldrick, R. Yarchoan, J.J. Goedert, E.A. Engels // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. – 2011. – Vol. 103 – № 9 – P. 753–762.

234. Shin, M. Risk of hemorrhage from an arteriovenous malformation confirmed to have been obliterated on angiography after stereotactic radiosurgery / M. Shin, N. Kawahara, K. Maruyama, M. Tago, K. Ueki, T. Kirino // Journal of Neurosurgery. – 2005. – Vol. 102 – № 5 – P. 842–846.

235. Silversides, C.K. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis / C.K. Silversides, J.M. Colman, M. Sermer, S.C. Siu // The American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 91 – № 11 – P. 1382–1385.

236. Sivalingam, V.N. Diagnosis and management of ectopic pregnancy / V.N. Sivalingam, W.C. Duncan, E. Kirk, L.A. Shephard, A.W. Horne // Journal of Family Planning and Reproductive Health Care. – 2011. – Vol. 37 – № 4 – P. 231–240.

237. Smith, L.H. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry / L.H. Smith, B. Danielsen, M.E. Allen, R. Cress // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2003. – Vol. 189 – № 4 – P. 1128–1135.

238. Souza, J.P. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study / J.P. Souza, A.M. Gülmezoglu, J. Vogel, L. Say // The Lancet. – 2013. –

Vol. 381 – № 9879 – P. 1747–1755.

239. Souza, J. Obstetric transition: the pathway towards ending preventable maternal deaths / J. Souza, Ö. Tunçalp, J. Vogel, M. Bohren, M. Widmer, O. Oladapo, L. Say, A. Gülmezoglu, M. Temmerman // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2014. – Vol. 121 – P. 1–4.

240. Stam, J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses / J. Stam // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352 – № 17 – P. 1791–1798.

241. Statement on maternal sepsis / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2017. – 4 p. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254608/WHO-RHR-17.02-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 09.08.2021).

242. Stensheim, H. Cause-Specific Survival for Women Diagnosed With Cancer During Pregnancy or Lactation: A Registry-Based Cohort Study / H. Stensheim, B. Møller, T. van Dijk, S.D. Fosså // *Journal of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27 – № 1 – P. 45–51.

243. Stout, K.K. Pregnancy in women with valvular heart disease / K.K. Stout, C.M. Otto // *Heart*. – 2007. – Vol. 93 – № 5 – P. 552–558.

244. Strategies towards ending preventable maternal mortality (EPMM) / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2015. – 7 p. – [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/153540/WHO\\_RHR\\_15.03\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/153540/WHO_RHR_15.03_eng.pdf?sequence=1) (дата обращения: 09.08.2021).

245. Su, M.-T. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9 / M.-T. Su, P.-Y. Tsai, H.-L. Tsai, Y.-C. Chen, P.-L. Kuo // *BioFactors*. – 2017. – Vol. 43 – № 2 – P. 210–219.

246. Sullivan, E.A. Maternal mortality in Australia, 1973-1996 / E.A. Sullivan, J.B. Ford, G. Chambers, E.K. Slaytor // *The Australian and New Zealand Journal of*

Obstetrics and Gynaecology. – 2004. – Vol. 44 – № 5 – P. 452–457.

247. Sultan, P. Amniotic fluid embolism / P. Sultan, K. Seligman, B. Carvalho // Current Opinion in Anaesthesiology. – 2016. – Vol. 29 – № 3 – P. 288–296.

248. Sundin, C.S. Amniotic Fluid Embolism / C.S. Sundin, L.B. Mazac // MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing. – 2017. – Vol. 42 – № 1 – P. 29–35.

249. Takagi, Y. Proliferative Activity through Extracellular Signal-regulated Kinase of Smooth Muscle Cells in Vascular Walls of Cerebral Arteriovenous Malformations / Y. Takagi, K.-I. Kikuta, N. Sadamasa, K. Nozaki, N. Hashimoto // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 58 – № 4 – P. 740–748.

250. Takahashi, J.C. Pregnancy-associated Intracranial Hemorrhage: Results of a Survey of Neurosurgical Institutes across Japan / J.C. Takahashi, K. Iihara, A. Ishii, E. Watanabe, T. Ikeda, S. Miyamoto // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2014. – Vol. 23 – № 2 – P. e65–e71.

251. Tan, J. Pregnancy and cirrhosis / J. Tan, B. Surti, S. Saab // Liver Transplantation. – 2008. – Vol. 14 – № 8 – P. 1081–1091.

252. Tan, E.K. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy / E.K. Tan, E.L. Tan // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2013. – Vol. 27 – № 6 – P. 791–802.

253. Torgersen, K.L. A systematic approach to the physiologic adaptations of pregnancy / K.L. Torgersen, C.A. Curran // Critical Care Nursing Quarterly. – 2006. – Vol. 29 – № 1 – P. 2–19.

254. Trends in maternal mortality : 1990 to 2010 : WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2012. – 59 p. – URL:

<https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241503631/en/>

(дата обращения: 09.08.2021).

255. Trends in maternal mortality :1990 to 2015 : Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2015. – P. 80. – URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/maternal-mortality-2015/en/> (дата обращения: 09.08.2021).

256. Tuberculosis in woman / World Health Organization (WHO). – Geneva, 2015. – URL: [https://www.who.int/tb/publications/tb\\_women\\_factsheet\\_251013.pdf](https://www.who.int/tb/publications/tb_women_factsheet_251013.pdf) (дата обращения: 09.08.2021).

257. Tweet, M.S. Clinical Features, Management, and Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection / M.S. Tweet, S.N. Hayes, S.R. Pitta, R.D. Simari, A. Lerman, R.J. Lennon, B.J. Gersh, S. Khambatta, P.J.M. Best, C.S. Rihal, R. Gulati // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126 – № 5 – P. 579–588.

258. Tweet, M.S. What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection / M.S. Tweet, R. Gulati, S.N. Hayes // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2015. – Vol. 90 – № 8 – P. 1125–1130.

259. Vangen, S. Maternal deaths in the Nordic countries / S. Vangen, B. Bødker, L. Ellingsen, S. Saltvedt, M. Gissler, R.T. Geirsson, L.T. Nyfløt // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96 – № 9 – P. 1112–1119.

260. Vilela, P. Cerebrovascular disease in pregnancy and puerperium. / P. Vilela, J. Duarte, A. Goulão // *Acta medica portuguesa*. – 2001. – Vol. 14 – № 1 – P. 49–54.

261. Villanueva, E. Cesarean section: A holistic perspective / E. Villanueva // *Revista Colombiana De Obstetricia Y Ginecologia*. – 2004. – Vol. 47 – P. 246–250.

262. Voulgaris, E. Cancer and pregnancy: A comprehensive review / E. Voulgaris, G. Pentheroudakis, N. Pavlidis // *Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 20 – № 4 – P. e175–e185.

263. Wakasa, T. Maternal death analysis based on data from the nationwide



registration system in Japan (2010–2018) / T. Wakasa, H. Ishibashi-Ueda, M. Takeuchi // *Pathology International*. – 2021. – P. 13076.

264. Walsh, J.J. Postpartal Heart Disease / J.J. Walsh // *Archives of Internal Medicine*. – 1961. – Vol. 108 – № 6 – P. 817.

265. Wang, H.-C. Perioperative risk factors for postpartum pulmonary embolism in Taiwanese Cesarean section women / H.-C. Wang, P.-S. Tsai, K.-Y. Li, Y.-C. Fan, C.-J. Huang // *Asian Journal of Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 55 – № 2 – P. 35–40.

266. Weisz, B. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications / B. Weisz, E. Schiff, M. Lishner // *Human Reproduction Update*. – 2001. – Vol. 7 – № 4 – P. 384–393.

267. Westbrook, R.H. Model for End-Stage Liver Disease Score Predicts Outcome in Cirrhotic Patients During Pregnancy / R.H. Westbrook, A.D. Yeoman, J.G. O’Grady, P.M. Harrison, J. Devlin, M.A. Heneghan // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – Vol. 9 – № 8 – P. 694–699.

268. Whalen, C. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. / C. Whalen, C.R. Horsburgh, D. Hom, C. Lahart, M. Simberkoff, J. Ellner // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 1995. – Vol. 151 – № 1 – P. 129–135.

269. Wiebers, D.O. The incidence of stroke among pregnant women in Rochester, Minn, 1955 through 1979. / D.O. Wiebers, J.P. Whisnant // *JAMA*. – 1985. – Vol. 254 – № 21 – P. 3055–7.

270. Witteveen, T. Overweight and Severe Acute Maternal Morbidity in a Low-Risk Pregnant Population in The Netherlands / T. Witteveen, J.J. Zwart, K.B. Gast, K.W.M. Bloemenkamp, J. van Roosmalen // *PLoS ONE* / ed. by K. Shankar. – 2013. – Vol. 8 – № 9 – P. e74494.

271. Wu, T.-P. Maternal Mortality in Taiwan: A Nationwide Data Linkage Study

/ T.-P. Wu, F.-W. Liang, Y.-L. Huang, L.-H. Chen, T.-H. Lu // PLOS ONE / ed. by J.-H. Chuang. – 2015. – Vol. 10 – № 8 – P. e0132547.

272. Yamin, A.E. Why Global Goals and Indicators Matter: The Experience of Sexual and Reproductive Health and Rights in the Millennium Development Goals / A.E. Yamin, V.M. Boulanger // *Journal of Human Development and Capabilities*. – 2014. – Vol. 15 – № 2–3 – P. 218–231.

273. Yap, S.-C. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis / S.-C. Yap, W. Drenthen, P.G. Pieper, P. Moons, B.J.M. Mulder, B. Mostert, H.W. Vliegen, A.P.J. van Dijk, F.J. Meijboom, E.A.P. Steegers, J.W. Roos-Hesselink // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 126 – № 2 – P. 240–246.

274. Yuan, S.-M. Infective Endocarditis during pregnancy. / S.-M. Yuan // *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. – 2015. – Vol. 25 – № 2 – P. 134–9.

275. Zaba, B. Effect of HIV infection on pregnancy-related mortality in sub-Saharan Africa: secondary analyses of pooled community-based data from the network for Analysing Longitudinal Population-based HIV/AIDS data on Africa (ALPHA) / B. Zaba, C. Calvert, M. Marston, [etc.] // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381 – № 9879 – P. 1763–1771.

276. Zhang, X. Suicide ideation among pregnant women: The role of different experiences of childhood abuse / X. Zhang, J. Sun, J. Wang, Q. Chen, D. Cao, J. Wang, F. Cao // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 266 – P. 182–186.

277. Suarez-Easton, S. Postcesarean wound infection: prevalence, impact, prevention, and management challenges / S. Suarez-Easton, N. Zafran, G. Garmi, R. Salim // *International Journal of Women's Health*. – 2017. – Vol. 9 – P. 81–88.