

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Бариновой Ирины Владимировны на диссертацию Кудрявцевой Янину Юрьевну «Клинико-морфологические особенности акушерской и экстрагенитальной причин материнской смертности на современном этапе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. – патологическая анатомия и 3.1.4. - акушерство и гинекология

### **Актуальность темы исследования**

Диссертация Я.Ю. Кудрявцевой посвящена анализу ведущих причин материнской смертности. Актуальность темы исследования обусловлена общемировой проблемой женского здоровья. Организация Объединенных Наций объявила о начале осуществления Глобальной стратегии по здоровью женщин, детей и подростков на 2016-2030 годы, направленной на прекращение всех предотвратимых случаев смерти женщин, детей и подростков, а также на создание условий, в которых эти группы не только выживают, но и успешно развиваются. Причины материнской смертности представлены широким нозологическим спектром, актуальным не только для акушеров-гинекологов и морфологов, но и анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, неврологов, эндокринологов, практически для всех медицинских специальностей.

Одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности остается преэклампсия, осложняющая течение до 8% всех беременностей. Это мультисистемное патологическое состояние с проявлениями полиорганной недостаточности, неясными до конца этиологией и патогенезом. Прогнозирование манифестации клинических симптомов преэклампсии все еще остается чрезвычайно трудным, что делает крайне актуальным поиск диагностических маркеров, создание алгоритма прогнозирования и диагностики для выявления женщин с риском развития преэклампсии, что позволит предотвратить материнскую смерть и улучшить перинатальные исходы.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертация представляет собой современное семилетнее исследование материнских смертей в Москве - 80 наблюдений умерших беременных, рожениц и родильниц. Период наблюдения - от первого обращения пациентки в медицинскую организацию в связи с беременностью до посмертной патологоанатомической диагностики.

Клиническая часть исследования представлена результатами анализа более 20 позиций для каждой пациентки, по отдельным позициям учтено до 10-20 показателей с последовательным анализом анамнеза, своевременности постановки на учет в женской консультации, основных жалоб, симптомов и симптомокомплексов, результатов обследований, длительности течения, своевременности диагностики и лечения.

Морфологическая часть работы с классическим макроскопическим и гистологическим посмертным патологоанатомическим исследованием расширена пятью гистохимическими окрасками, иммуногистохимическим методом с набором из 13 антител, балльной оценкой гестационной трансформации плацентарного ложа матки с установлением структурных особенностей сосудистого, стромального и трофобластического компонента плацентарной площадки при тяжелой преэклампсии.

Клинико-морфологические сопоставления полученного массива информации с применением параметрических и непараметрических статистических методов позволили автору диссертационного исследования аргументированные, достоверные и логически следующие из результатов научные положения, выводы и рекомендации.

## **Новизна полученных научных положений, выводов и рекомендаций**

Установлены клинико-морфологические особенности современных, на протяжении последнего десятилетия, акушерских и экстрагенитальных причин материнской смертности.

На основании клинико-морфологического анализа материнских смертей описаны наиболее частые и тяжелые осложнения акушерских и экстрагенитальных заболеваний для определения наиболее эффективной диагностической и лечебной тактики.

Выявлены дополнительные диагностические клинико-морфологические критерии преэклампсии и эклампсии, особенности атипичного течения заболевания и его осложненной формы с HELLP- синдромом.

Определена значимая для представления о патогенезе преэклампсии обратная корреляционная зависимость экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в стенке спиральных сосудов маточно-плацентарного ложа от степени тяжести преэклампсии, развития HELLP-синдрома.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Диссертация Я.Ю. Кудрявцевой является фундаментальным исследованием, которое вносит значимый вклад в решение ряда актуальных задач патологической анатомии, гистологии, акушерства и экологической медицины. В диссертации на новом качественном уровне представлены основные причины материнской смертности, выделены ведущие и значимые нозологии, а также представлены разделы, которые относятся к изучению нетипичных форм преэклампсии и патогенеза заболевания.

Практическая значимость диссертации заключается в том, что Я.Ю. Кудрявцева выделила основные причины акушерских и экстрагенитальных причин смерти беременных, рожениц и родильниц, установила их особенности на современном этапе, разработала алгоритм посмертной клинико-морфологической верификации наиболее частых причин материнской смертности, что является значимым фактором для разработки стратегии системы родовспоможения.

## **Общая характеристика и оценка содержания диссертации**

Диссертация написана по традиционной схеме, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, выводы и список литературы из 277 источников, 41 отечественного и 236 зарубежных. Работа изложена на 247 страницах машинописного текста, содержит большое количество цветных иллюстраций в виде 54 рисунков, отражающих прекрасную макро- и микрофотодокументацию аутопсий, 4 схем, 8 таблиц. Представленные результаты и выводы полностью соответствуют цели и задачам исследования, отражают все аспекты проведенного исследования.

Результаты исследования представлены в главе 3 с подробным клинико-морфологическим описанием и анализом секционных наблюдений. Диссертант установил незначительное преобладание акушерской патологии (52,5%) в структуре материнской смертности в стационарах Москвы на современном этапе. Интерес представляют обе составляющие материнской смертности.

Анализу акушерских причин посвящены 14 подглав (3.1.1-3.1.14), представляющие 19 акушерских нозологий. Наиболее значимая из них по количеству летальных исходов, по сложности как клинической, так и морфологической диагностики - преэклампсия и эклампсия, составляющая до 30% летальных исходов от акушерских причин. Автор исследования провела тщательный, подробный анализ смертельной преэклампсии и эклампсии и установила атипичную клиническую картину в 44% наблюдений с широким спектром 18 основных жалоб и классических диагностических критериев, изменений 8 основных клинико-лабораторных показателей крови, с 16 смертельными осложнениями и HELLP-синдромом в каждом третьем случае, при наличии которых диагноз так не был поставлен своевременно, несмотря на раннюю, до 34 недель преэклампсию в  $\frac{3}{4}$  наблюдений, а кроме того диагноз был неясен до летального исхода, что в отдельных случаях потребовало ИГХ-подтверждения диагноза преэклампсии. Особый интерес

представляет выполненная автором комплексная морфологическая верификация основных патогенетических аспектов неполноценности инвазии трофобласта, обусловленной как экстрацеллюлярным матриксом с ИГХ-маркером тяжелой преэклампсии - антителами к ММР 2 и 9, так и сосудистым компонентом маточно-плацентарного ложа и инвазивным трофобластом с антителами к CD34 и СК8.

Автор диссертационной работы показала, что по-прежнему актуальны и другие акушерские нозологии, такие как акушерская инфекция, кровотечение, тромбоэмболия и эмболия околоплодными водами, гестационные кардиомиопатия и гепатопатия. Результаты исследования наглядно показывают персистирующую возможность экстремальных клинических ситуаций и терминальных состояний при беременности, в родах и послеродовом периоде - шок матери неустановленной этиологии, осложнения анестезии, так называемую «наркозную смерть», непредсказуемо развивающихся и крайне сложно объясняемых этиологически и патогенетически.

Следующие шесть подглав (3.2.1-3.2.6) посвящены исследованию экстрагенитальных причин материнской смертности. Ведущими из них в современной Москве стали болезни сердечно-сосудистой системы, среди которых преобладают разрывы мальформаций сосудов головного мозга, аневризмы аорты и селезеночной артерии. Тромбоз коронарной артерии с трансмуральным инфарктом миокарда, катастрофический АФС также свидетельствуют о гестационных патологических изменениях компонентов сосудистой стенки. Эта группа сосудистых катастроф представляет отдельный интерес в связи с гестационной трансформацией сосудов любой локализации, особенно при наличии в анамнезе факторов риска - эпизодов разрыва, артериальной гипертензии, дисплазии соединительной ткани и преэклампсии, т.е. в отношении предсказуемости и предупреждения этого смертельного осложнения. Занимающие второе место инфекционные

заболевания, предсуществовавшие до беременности и осложнившие течение последней, свидетельствуют о социальной проблеме нашего мегаполиса – наркомании, алкоголизме, туберкулезе, ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста с асоциальным поведением, отказом беременных от наблюдения, от антиретровирусной терапии не только для себя, но и для новорожденного. Онкологические заболевания, осложняющие течение беременности и занимающие третье место среди экстрагенитальных причин материнской смерти, также следует отнести к низкому социально-экономическому уровню населения столичного региона с отсутствием диспансеризации, онкологического скрининга, планирования беременности и прегравидарной подготовки. Материнская смерть была предопределена запоздалой диагностикой злокачественных новообразований, только во втором триместре беременности в сроки 16-25 недель при генерализации заболевания.

Результаты диссертационного исследования свидетельствуют о положительных тенденциях – среди акушерских причин материнской смертности акушерская инфекция почти в 2 раза менее значима, чем преэклампсия, а акушерские кровотечения – в 3 раза менее значимы гипертензивных расстройств при беременности. Вероятно, это результат успешной стратегии акушерско-гинекологической помощи населению с доступностью высокотехнологичной помощи, позволяющей справляться с терминальными состояниями, в первую очередь с массивными послеродовыми кровотечениями. Отрицательная тенденция состоит в том, что 50% материнских смертей от эктрагенитальных причин – это нерешенные социальные проблемы, крайне актуальные для департамента здравоохранения и правительства Москвы.

Большой интерес представляет обсуждение чрезвычайно актуальных для акушерства патогенетических аспектов преэклампсии на основании полученных автором результатов исследования маточно-плацентарного ложа

матки: представлены схематически вероятные патогенетические взаимоотношения эпителиального (трофобластического), стромального и сосудистого компонентов.

В главе 4 автор обсуждает сложности посмертной патологоанатомической диагностики беременных, рожениц и родильниц и констатирует, что высокая степень достоверности в установлении основной причины материнской смерти может быть обеспечена только при комплексном персонализированном подходе с сопоставлением клинико-морфологических находок. В качестве решения этого вопроса в диссертационном исследовании разработан и предложен в практических рекомендациях «Алгоритм проведения патологоанатомического исследования умершей беременной, роженицы, родильницы» и «Алгоритм использования дополнительных методов гисто-, и имmunогистохимических исследований при диагностике отдельных заболеваний из группы акушерских и экстрагенитальных патологий» в виде доступных для практического использования в работе патологоанатома.

Материалы диссертации доложены на Пленуме Российского общества патологоанатомов и двух научных конференциях. Результаты диссертационного исследования в полном объеме отражены в 6 печатных работах, 4 из них - в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

Принципиальных замечаний представленная работа не вызывает.

### **Заключение**

Диссертация Я.Ю. Кудрявцевой «Клинико-морфологические особенности акушерских и экстрагенитальных причин материнской смертности на современном этапе» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по выявлению ведущих причин

материнской смертности в г. Москва за период с 2013-2019гг. согласно основным нозологиями МКБ10, а также уточнено место преэклампсии и эклампсии в структуре акушерских причин и частота встречаемости нетипичных форм. Результаты исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для патологической анатомии, акушерства и гинекологии.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Кудрявцевой Янины Юрьевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. – патологическая анатомия и 3.1.4. - акушерство и гинекология, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.3.2. – патологическая анатомия и 3.1.4. - акушерство и гинекология.

Руководитель патологоанатомического отделения  
ГБУЗ МО «Московский областной  
НИИ акушерства и гинекологии»  
доктор медицинских наук  
по специальности 14.03.02 (3.3.2.)  
патологическая анатомия  
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А  
+7 (495) 621 97 00 email: barinova.irina.vladimirovna@gmail.com

  
И.В. Баринова

Подпись И.В. Бариновой заверяю  
Ученый секретарь ГБУЗ МО  
«Московский областной НИИ  
акушерства и гинекологии»  
д.м.н.

27.10.2021г.



  
И.Г. Никольская