

Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы

Л.М. Михалева^{1,5}, А.Г. Конопляников^{2,6}, Я.Ю. Кудрявцева³, А.С. Оленев⁴,
Н.А. Грачева⁵, А.Е. Бирюков^{1,5}, С.А. Михалев⁶, Е.Н. Сонгорова⁷

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ Перинатальный центр ГБУЗ Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁶ ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁷ ГБУЗ Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Введение. Заболевания, непосредственно связанные с беременностью, все еще занимают лидирующую позицию в структуре материнской смертности, хотя во многих странах отмечается рост числа летальных исходов среди беременных от экстрагенитальной патологии. Значительное число смертей в данной группе связано с экологическими факторами, изменением образа жизни и общим ростом показателей соматических патологий. Цель исследования – изучить основные причины материнской смертности и определить место экстрагенитальной патологии на основании данных патологоанатомических вскрытий.

Материалы и методы. В исследование вошли 29 секционных наблюдений, изучены медицинская документация, протоколы вскрытия умерших беременных, рожениц и родильниц. Каждая причина смерти классифицировалась согласно критериям МКБ-10.

Проведены также клинико-морфологическое исследование с использованием дополнительных гистохимических методов окраски и постановка иммуногистохимических реакций.

Результаты. По данным патологоанатомических исследований, в Москве на долю экстрагенитальной патологии приходится до 40% материнских смертей. Лидирующую позицию занимают болезни системы кровообращения, среди которых были зарегистрированы такие заболевания как артериовенозная мальформация и аневризма сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, порок сердца в виде незаращения овального окна межпредсердной перегородки, аневризма аорты и селезеночной артерии. Второе место занимают другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность; в нашем исследовании в эту группу вошли злокачественные новообразования. На третьем месте находятся болезни органов пищеварения, следом за которыми расположены другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность, а также болезни органов дыхания. Единичный случай связан с генерализованной вирусной инфекцией.

Заключение. Экстрагенитальная патология остается важной акушерской проблемой, а ведение пациенток с системными заболеваниями в ассоциации с беременностью требует мультидисциплинарного подхода к лечению.

Ключевые слова: материнская смертность, экстрагенитальная патология, артериовенозная мальформация, аневризма сосудов головного мозга, антифосфолипидный синдром

Для корреспонденции: Янина Юрьевна Кудрявцева. E-mail: yan4eg@inbox.ru

Для цитирования: Михалева Л.М., Конопляников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Сонгорова Е.Н. Экстрагенитальная неинфекционная патология в структуре материнской смертности г. Москвы. Клини. эксп. морфология. 2021;10(2):21–31. DOI: 10.31088/СЕМ2021.10.2.21-31.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 04.12.2020. **Получена после рецензирования** 11.01.2021. **Принята в печать** 11.02.2021.

Extragenital noninfectious pathology in the maternal mortality structure in Moscow

L.M. Mikhaleva^{1,5}, A.G. Konoplyannikov^{2,6}, Y.Y. Kudryavtseva³, A.S. Olenev⁴,
N.A. Gracheva⁵, A.E. Biryukov^{1,5}, S.A. Mikhalev⁶, E.N. Songolova⁷

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴ Perinatal Center of the City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁵ City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁶ Family Planning and Reproduction Center of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

⁷ L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Introduction. Diseases directly related to pregnancy are still leading the maternal mortality structure, although in many countries there is an increase in the number of deaths from extragenital pathology among pregnant women. A significant number of lethal cases in this group are associated with environmental factors, lifestyle, and the overall increase in somatic diseases. The aim of the study was to determine the main causes of maternal mortality and investigate the role of extragenital pathology based on autopsy data.

Materials and methods. The study included 29 autopsy observations. We studied medical records, autopsy protocols of deceased pregnant women, women in labor, and puerperant women. Each cause of death was classified according to ICD-10. A clinical and morphological study was also carried out using additional histochemical and immunohistochemical staining methods.

Results. The data from pathological studies show that in Moscow, extragenital pathology accounts for up to 40% of maternal deaths. The leading cause of death is circulatory system diseases, including an arteriovenous malformation; a myocardial infarction; a congenital heart disease (patent foramen ovale); cerebral, aortic, and splenic artery aneurysms. The second most common one is other specified diseases and conditions complicating pregnancy. This group of diseases included malignant neoplasms. Less common causes of death are gastrointestinal diseases, other diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism that complicate pregnancy, and also respiratory diseases. A single case is associated with a generalized viral infection.

Conclusion. Extragenital pathology remains an important obstetric problem, and the management of pregnant women with systemic diseases requires a multidisciplinary treatment approach.

Keywords: maternal mortality, extragenital pathology, arteriovenous malformation, cerebral aneurysm, antiphospholipid syndrome

Corresponding author: Yanina Y. Kudryavtseva. E-mail: yan4eg@inbox.ru

For citation: Mikhaleva L.M., Konoplyannikov A.G., Kudryavtseva Y.Y., Olenev A.S., Gracheva N.A., Biryukov A.E., Mikhalev S.A., Songolova E.N. Extragenital noninfectious pathology in the maternal mortality structure in Moscow. *Clin. exp. morphology.* 2021;10(2):21–31. DOI: 10.31088/CEM2021.10.2.21-31 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 04.12.2020. **Received in revised form** 11.01.2021. **Accepted** 11.02.2021.

Введение

Одним из наиболее значимых направлений деятельности Всемирной организации здравоохранения является защита материнства. На снижение показателей глобальной материнской смертности (МС) было направлено значительное количество ресурсов, что дало результаты [1]. Тем не менее стоит отметить, что снижение показателей МС было достигнуто главным образом за счет уменьшения числа умерших от акушерской патологии, то есть связанной непосредственно с патологией беременности и родов. В то же время показатели смертности от экстрагенитальной патологии остаются неизменными, а в некоторых странах даже отмечен их рост [2, 3]. Во многом это связано с общим ухудшением здоровья населения, социально-экономической ситуацией в стране, экологической обстановкой,

повышением психоэмоциональных нагрузок, ростом показателей инфекционных заболеваний, и в целом за последние 10 лет наблюдается тенденция к росту числа соматических заболеваний. По некоторым данным, около 80% женщин к моменту наступления беременности имеют зарегистрированные заболевания той или иной группы органов – сердечно-сосудистой, эндокринной системы, почек, органов дыхания и гепатобилиарной системы. Совершенствование диагностики, раннее эффективное и адекватное лечение улучшили прогноз, увеличили продолжительность жизни указанной группы пациенток, что привело к снижению частоты таких заболеваний в структуре экстрагенитальной патологии. Изменился и репродуктивный возраст, чаще стали рожать женщины более старшего возраста, имеющие различные приобретенные соматические болезни.

При незначительных ежегодных колебаниях среди нозологических причин МС в России экстрагенитальные заболевания несколько уступают прямым акушерским причинам смерти, причем значимое место в структуре причин материнской смертности в Москве играют инфекционные заболевания, в первую очередь ВИЧ-инфекция [4, 5].

Материалы и методы

Статья посвящена изучению проблемы смертности от экстрагенитальной патологии. В исследование были включены 29 умерших беременных, рожениц и родильниц, вскрытие которых проводилось на базе патологоанатомического отделения московской городской клинической больницы № 31 в период с 2013 по 2019 год. Средний возраст умерших – 32 года (от 21 года до 50 лет).

Был проведен анализ клинических данных, который включал изучение медицинской документации, историй родов, анамнез соматической патологии, результаты инструментальных и лабораторно-диагностических исследований. Патологоанатомическое вскрытие проводилось по стандартной методике, микроскопическое исследование расширено использованием дополнительных гистохимических окрасок и применением иммуногистохимических реакций.

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты подтверждают статистику по России, что говорит о высокой смертности при экстрагенитальной патологии от заболеваний системы кровообращения (O99.4; 14 случаев, 48,3%). На второе место выходят другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (O99.8; шесть случаев, 20,7%). Четыре наблюдения приходятся на болезни органов пищеварения (O99.6; 13,8%). Зарегистрированы два летальных исхода от других болезней крови и кроветворных органов и отдельных нарушений с вовлечением иммунного механизма, осложняющих беременность, деторождение и послеродовой период (O99.1; 6,9%). Аналогичное число случаев приходится на болезни органов дыхания (O99.5), единожды наблюдался летальный исход от вирусной инфекции (O98.5; 3,4%) (рис. 1).

Заболевания сердечно-сосудистой системы. Общеизвестным считается факт, что при беременности нагрузка на гомеостатические

системы будущей матери возрастает: снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, возрастает объем циркулирующей крови (ОЦК) на 40–60%, увеличивается сердечный выброс на 40–50%, появляется плацентарная система кровообращения. Это является благоприятной средой как для манифестации скрыто протекающей патологии, так и для декомпенсации работы органов в условиях длительно текущего заболевания [6]. Ведущей причиной МС среди экстрагенитальных патологий являются болезни сердечно-сосудистой системы. В данную группу входит широкий спектр заболеваний: кардиомиопатии, ишемическая болезнь сердца, пороки клапанов сердца, болезни, связанные с нарушением проводимости сердца. В особую группу входят пациентки с наследственными синдромами поражения соединительной ткани (синдром Элерса–Данло, синдром Марфана), поскольку у них значительно повышается риск расслоения стенки аорты в ходе беременности. Последнее чаще всего встречается в 3-м триместре и обусловлено сочетанием гормонально опосредованных биохимических изменений, влиянием гемодинамических стрессов, вызванных беременностью, а также несостоятельностью коллагенового каркаса стенки аорты [7].

В нашем исследовании среди всех случаев МС от экстрагенитальной патологии почти половина приходится на болезни системы кровообращения (48%; 14 наблюдений).

Аневризма сосудов головного мозга. Значительная часть материнских смертей связана с разрывами

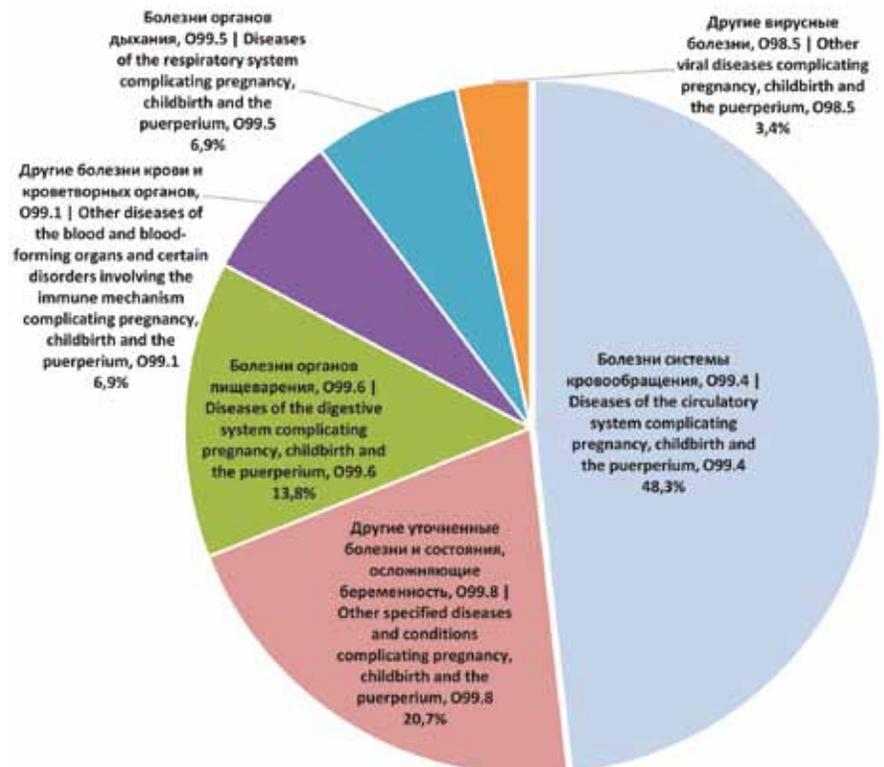


Рис. 1. Структура материнской смертности от экстрагенитальной патологии
Fig. 1. Maternal mortality structure associated with extragenital pathology

внутричерепных аневризм, а также кровоизлияниями, ассоциированными с артериовенозными мальформациями (АВМ). Среди женщин детородного возраста частота встречаемости внутримозговых аневризм составляет от 1,8 до 8% [8]. Частота распространения нетравматических субарахноидальных кровоизлияний (САК), ассоциированных с аневризмами, среди беременных, по разным данным, колеблется в пределах от трех до 11 случаев на 100 000 [9]. Среди этиологических факторов развития аневризмы выделяют генетическую теорию, в пользу которой говорят обнаруженные хромосомные аномалии и семейный анамнез патологии [10]. Также значимыми факторами риска являются гемодинамические нарушения и повреждение эндотелиальных клеток с последующим повышением проницаемости сосудистой стенки и развитием воспалительной реакции. Вопрос о влиянии беременности на развитие осложнений внутримозговых аневризм остается дискуссионным: одни ученые выделяют повышенный ОЦК при беременности как значимый фактор риска разрыва сосудистой стенки [11], другие исследователи показали отсутствие статистически значимого повышения частоты САК среди беременных [12].

В шести наблюдениях нами были выявлены нетравматические субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния, развившиеся в результате разрыва аневризмы сосудов головного мозга, осложненные вторичными ишемическими инфарктами, единичными кровоизлияниями с прорывом крови в желудочки мозга (рис. 2 А). Микроскопическое исследование образцов головного мозга показало наличие очагов кровоизлияний мягкой мозговой оболочки, обширные фокусы некротических и некробиотических изменений, с примесью лейкоцитов, с резко полнокровными кровеносными сосудами, с тромбозом части сосудов, периваскулярными участками некроза и кровоизлияниями (рис. 2 В). При дополнительной окраске артерий головного мозга по Маллори и ван Гизону отмечается очаговое истончение стенки с потерей мышечного слоя и внутренней эластичной мембраны, вокруг кровоизлияния без зерен гемосидерина.

Артериовенозные мальформации головного мозга представляют собой порочно развитые, патологически ветвящиеся шунты, объединяющие напрямую, в обход капилляров, артерии и вены. Протекая бессимптомно, данная патология манифестирует внутримозговым кровоизлиянием, зачастую в детородном возрастном периоде [13]. Распространенность заболевания в популяции колеблется от 0,4 до 0,8%, причем большинство авторов придерживаются мнения, что беременность не влияет на риск развития кровоизлияния из АВМ [14].

При изучении четырех наблюдений выявлены внутримозговые, паренхиматозно-субдуральные кровоизлияния с прорывом в желудочковую систему вследствие разрыва АВМ кровеносных сосудов головного мозга. При микроскопическом исследовании ткани мозга найдены мелкие некрозы и кровоизлияния, выраженный

перипеллюлярный отек. Участки мальформации представлены переплетающимися сосудами крупного, среднего и мелкого диаметра, местами располагающимися между магистральными сосудами, или образованы беспорядочными скоплениями артерий и вен (рис. 3 А).

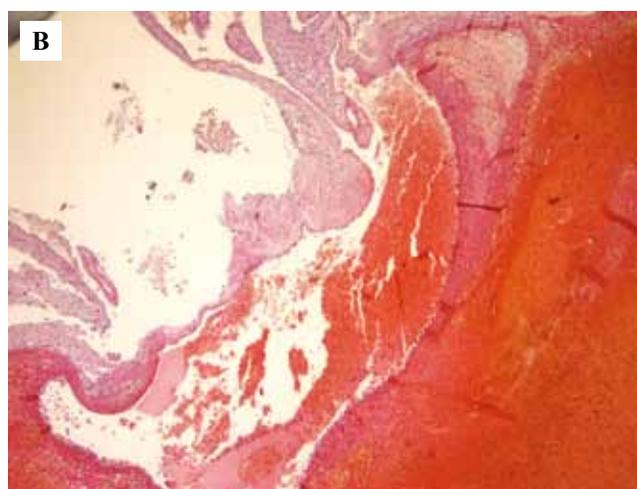
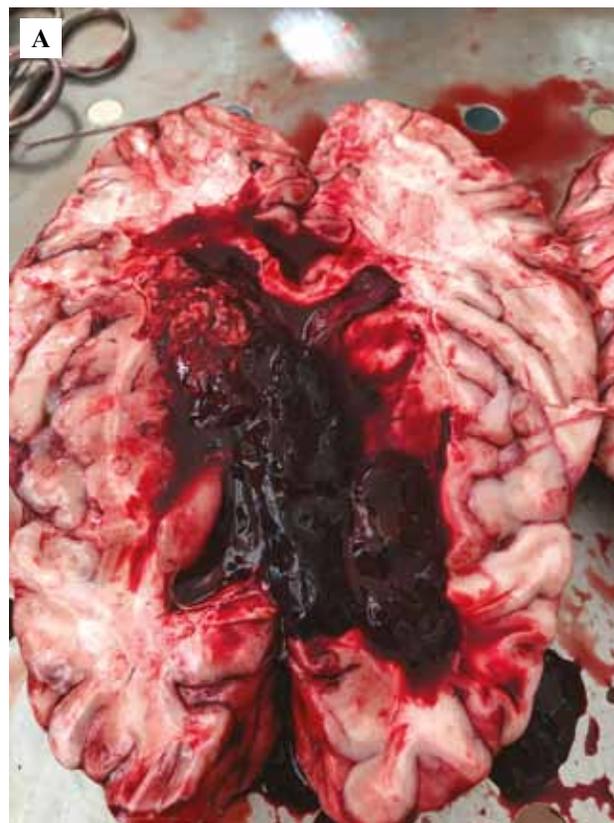


Рис. 2. Аневризма сосудов головного мозга.

А – внешний вид головного мозга с разрывом внутримозговой аневризмы и кровоизлиянием, В – обширные кровоизлияния в толще мягкой мозговой оболочки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 2. Cerebrovascular aneurysm.

A – the brain with a ruptured intracerebral aneurysm and hemorrhage, B – massive hemorrhages in the pia mater. H&E stain, $\times 100$

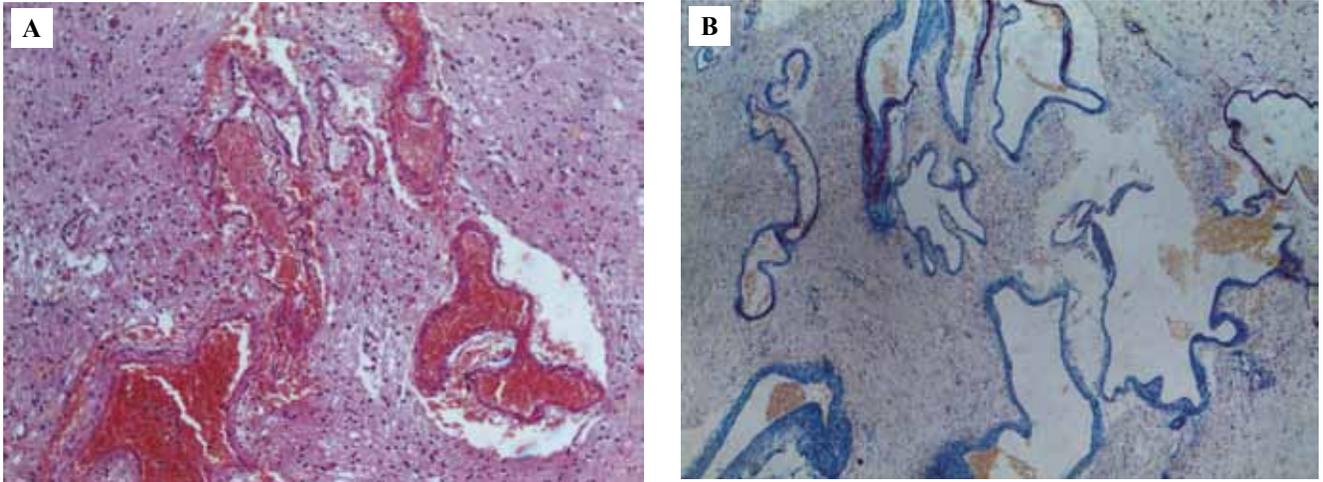


Рис. 3. Артериовенозные мальформации сосудов головного мозга.

А – хаотично расположенные скопления тонкостенных сосудов в ткани мозга. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.
 В – аномальное распределение эластических волокон в стенке сосудов артериовенозной мальформации. Окраска по Маллори, $\times 200$

Fig. 3. Arteriovenous malformations of cerebral vessels.

A – chaotically located clusters of thin-walled plethoric vessels in the brain tissue. H&E stain, $\times 100$.
 B – abnormal distribution of elastic fibers in the vessel wall of arteriovenous malformation. Mallory stain, $\times 200$

При использовании дополнительных гистохимических методов окраски (по Маллори) в области АВМ отмечаются неравномерное распределение эластических волокон во внутренней и наружной эластических мембранах сосудов, множественные фокусы кальцинации, а также субинтимальные очаги из гипертрофированных мышечных клеток – мышечные «подушки» (рис. 3 В).

Инфаркт миокарда. Статистика МС в США показывает крайне низкую частоту возникновения этой патологии (1:160 000 беременностей), однако за исследуемый период нами был выявлен один летальный исход от острого инфаркта миокарда (ИМ) [15]. Наиболее частой причиной развития ИМ среди беременных является спонтанное расслоение стенки коронарной артерии, на втором месте находится атеросклеротическое поражение сосудов, реже встречается тромбоз коронарной артерии без признаков атеросклеротического поражения [16].

Исследованный нами случай продемонстрировал развитие ИМ вследствие спонтанного расслоения стенки промежуточной артерии сердца: при патоморфологическом исследовании обнаружено разделение слоев внутри артериальной стенки посредством интрамуральной гематомы. Повышенная концентрация матриксных металлопротеиназ в стенке сосудов, что приводит к дезорганизации коллагена и появлению фокусов кистозного медианекроза и в целом негативно влияет на структурную целостность стенки [17].

Пороки сердца. Несмотря на значительные достижения в ранней диагностике, а также широкое применение хирургических методов лечения, до 2% беременностей протекает на фоне существующего порока сердца [18]. Наиболее распространенным из врожденных пороков

сердца (ВПС) является дефект межпредсердной перегородки. Длительно существующий межпредсердный шунт приводит к хронической перегрузке правых отделов сердца, повышает риск предсердной аритмии, способствует развитию сердечной недостаточности и легочной гипертонии.

В нашем исследовании был выявлен один случай ВПС – незаращение овального окна межпредсердной перегородки с дилатацией полостей предсердия с развитием легочного сердца. На вскрытии масса сердца достигала 400 г при толщине стенки правого желудочка 1 см, а левого 1,1 см. В области межпредсердной перегородки определялся округлый дефект диаметром до 2 см (рис. 4 А). При микроскопическом исследовании обнаружены гипертрофия части кардиомиоцитов правого желудочка, фрагментация, гипертрофические и атрофические явления мышечных волокон левого желудочка с перисосудистым фиброзом, полнокровием сосудов. Данный случай сопровождался развитием гипертонии малого круга кровообращения, что нашло отражение при микроскопическом исследовании образцов ткани легкого: мелкие ветви легочной артерии (артериолы) с утолщенными стенками и несколькими просветами по типу гломусов, периваскулярные мелкие лимфоцитарные инфильтраты (рис. 4 В).

Определенный интерес представляют два наблюдения патологии сосудистой стенки, обнаруженные на секции у умерших беременных женщин. В первом случае речь идет об аневризме грудного отдела дуги аорты, осложнившейся разрывом и двусторонним гемотораксом. Микроскопическое исследование выявило фокусы миксоматоза и медианекроза в стенке аорты, что в совокупности с данными анамнеза и сопутствующими заболеваниями укладывается в картину

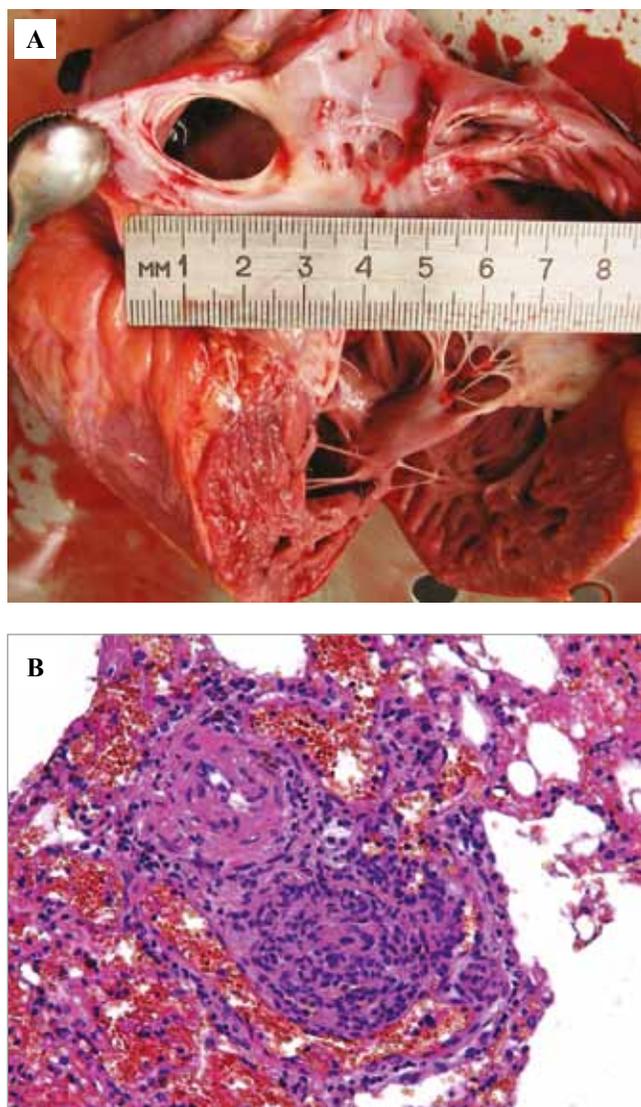


Рис. 4. Порок сердца.

А – внешний вид межпредсердной перегородки сердца с дефектом, В – легочные артериолы с гипертрофированными стенками по типу гломусов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 4. Congenital heart disease.

А – cardiac atrial septum with a defect, В – pulmonary arterioles with glomus-type hypertrophic walls. H&E stain, $\times 200$

наследственной недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Во втором наблюдении смерть пациентки наступила от разрыва врожденной аневризмы селезеночной артерии с образованием забрюшинной гематомы и прорывом крови в брюшную полость.

Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период. Еще одна группа заболеваний, занимающих второе место среди экстрагенитальной патологии, которая зачастую слишком поздно диагностируется и оказывает значительное влияние на показатели МС, – это онкологическая патология. Достоверная оценка распростра-

ненности представляется весьма затруднительной, так как не существует единого реестра пациенток, а также стандартизированных критериев учета. Исследования, посвященные исключительно раку во время беременности, сообщают о показателях заболеваемости 25–27 на 100 000 беременностей [19]. Трудности диагностики онкопатологии во время беременности связаны с тем, что многие симптомы могут маскироваться физиологическими проявлениями беременности либо напоминать клинику гестоза [20]. Ситуация усугубляется низкой настороженностью акушеров-гинекологов относительно онкологического процесса, что в отдельных случаях приводит к гиподиагностике. Рак молочной железы (40%), лимфома (12%) и рак шейки матки (10%) являются наиболее частыми зарегистрированными типами онкологии во время беременности [21].

В нашем исследовании были выявлены два случая лимфомы (В-крупноклеточная лимфома, Т-лимфобластная лимфома средостения), один случай с острым миелобластным лейкозом, запущенная форма рака яичников (рис. 5), опухоль головного мозга (астроцитомы). Еще один диагноз – рак желудка (недифференцированная карцинома) – был поставлен лишь у секционного стола.

Болезни органов пищеварения. Среди болезней желудочно-кишечного тракта наибольшую опасность для беременных представляют поражения печени и поджелудочной железы. По разным данным, диагноз «панкреатит» встречается с частотой от 1:1000 до 1:12 000 беременностей, а смертность может достигать 3,6% [22]. Возникновение панкреатита, а также приступы обострения у беременных наиболее часто ассоциированы с желчнокаменной болезнью и нарушением моторно-эвакуаторной функции билиарного тракта. Среди болезней печени лидирующую позицию занимает цирроз. Во время беременности для матери существует риск ухудшения синтетической функции печени и печеночной декомпенсации, включая развитие асцита, кровотечения из варикозно расширенных вен и энцефалопатии [23]. Смертность у беременных женщин с циррозом достигает 1,6%, а примерно в 10% диагностируется декомпенсация работы печени [24].

В нашем исследовании выявлены два наблюдения с панкреонекрозом (рис. 6 А). При патоморфологическом исследовании поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки на всем протяжении железы обнаружены мелкие и крупные очаги жирового некроза с небольшой инфильтрацией нейтрофилами (рис. 6 В). В одном случае был диагностирован цирроз печени, который подтвердился при микроскопическом исследовании в виде нарушения долькового строения с интенсивным фиброзом и формированием узлов регенерации (ложных долек с захватом нескольких печеночных долек – мультилобулярно), состоящих из пролиферирующих гепатоцитов с матовой цитоплазмой и пронизанных соединительнотканью прослойками и не-

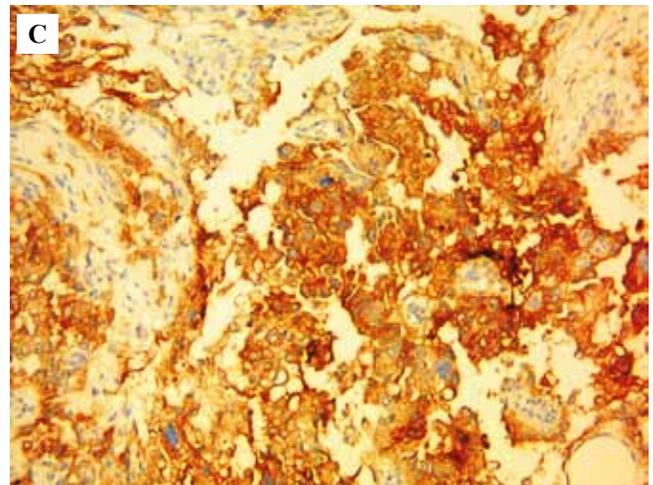
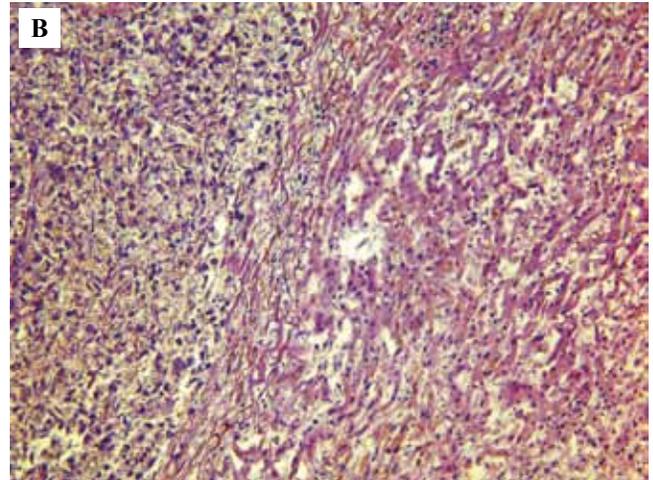


Рис. 5. Рак яичника.

А – внешний вид печени с метастазом рака яичника, В – метастаз рака яичника (опухоль желточного мешка) в печень. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$. С – иммуногистохимическое исследование ткани опухоли с антителами к PLAP, $\times 200$

Fig. 5. Ovarian cancer.

А – the liver with metastatic ovarian cancer. Gross image, В – metastasis of ovarian cancer (yolk sac tumor) to the liver. H&E stain, $\times 100$. С – immunohistochemical assay with PLAP antibodies in the tumor tissue, $\times 200$

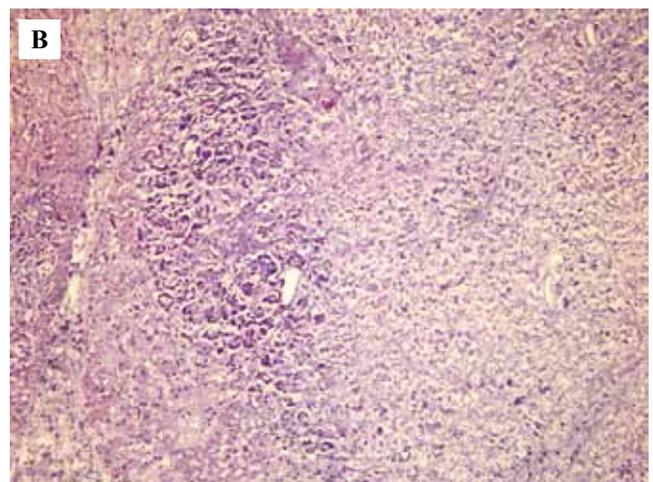


Рис. 6. Острый панкреатит.

А – внешний вид поджелудочной железы с фокусами стеатонекроза, В – участки коагуляционного некроза паренхимы поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 6. Acute pancreatitis.

А – the pancreas with steatonecrosis foci. Gross image, В – coagulation necrosis areas in the pancreatic parenchyma. H&E stain, $\times 100$

большой инфильтрацией лимфоцитами. В синусоидах ложных долек отмечалась капилляризация синусоидов.

Из этой группы обращает на себя внимание интересный и довольно редкий случай с генерализованным пародонитом, гингивитом и остеомиелитом альвеолярных отростков обеих челюстей при наличии кариеса, осложнившийся одонтогенным сепсисом, септическим шоком, что подтвердилось при дополнительном бактериологическом исследовании крови из правого предсердия (*Streptococcus*, beta-haem. Group G).

Другие болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения с вовлечением иммунного механизма, осложняющие беременность. За семилетний период исследования диагноз «антифосфолипидный синдром» был поставлен в двух случаях. Антифосфолипидный синдром (АФС) представляет собой аутоиммунное состояние, которое характеризуется тромбэмболическими явлениями и/или неблагоприятными исходами беременности в присутствии устойчивых циркулирующих антифосфолипидных антител. Антитела при этом заболевании направлены против отрицательно заряженных фосфолипидов или фосфолипид-белковых комплексов. Хотя антифосфолипидные антитела могут быть обнаружены у 1–5% от общей популяции, АФС диагностируется с предполагаемой частотой около 40–50 на 100 000 беременностей [25].

Патогенез тромбоза при АФС изучен недостаточно хорошо и включает взаимодействие многочисленных клеток и факторов. Основное звено патогенеза основано на активации эндотелиальных клеток, что приводит к провоспалительному и прокоагулянтному состоянию эндотелия с повышенной агрегацией лейкоцитов. Другие механизмы подразумевают участие моноцитов, тканевого фактора, фактора XI, тромбоцитов, аннексина и каскада комплемента, а также ингибирование фибринолитической и антикоагулянтной систем [26]. В настоящее время эксперты считают, что связывание антител с $\beta 2$ -гликопротеином I опосредует окислительный стресс, что приводит к разрушению клеточных мембран [27]. Еще один механизм предполагает, что неблагоприятные исходы при АФС связаны с трофобластическим повреждением и сниженной васкуляризацией плаценты с последующей плацентарной недостаточностью [28]. Нами данный диагноз был подтвержден благодаря наличию выраженного тромбгеморрагического синдрома (тромбоцитопения, флеботромбоз нижних конечностей, тромбэмболия ветвей легочной артерии, тромбоз сосудов миометрия), а также положительному анализу на волчаночный антикоагулянт (рис. 7 А). Микроскопически определялись признаки окклюзии сосудов в трех и более органах с наличием разных по составу тромбов (белые, эритроцитарные) (рис. 7 В).

Болезни органов дыхания. Определенные анатомо-физиологические изменения, происходящие с дыхательной системой, такие как высокое стояние диафрагмы, снижение экскурсии, уменьшение дыхательной поверхности легких, создают благоприятные условия

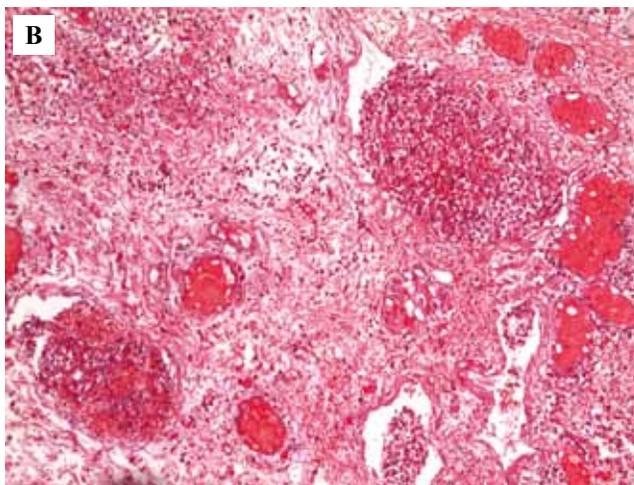


Рис. 7. Антифосфолипидный синдром.

А – внешний вид ткани легкого с множественными геморрагическими инфарктами, В – множественные смешанные тромбы в просвете легочных артериол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Fig. 7. Antiphospholipid syndrome.

A – lung tissue with multiple hemorrhagic infarctions. Gross image, B – multiple mixed blood clots in the pulmonary arterioles' lumens. H&E stain, $\times 100$

для проникновения инфекционных агентов в дыхательную систему [29]. Материнская смертность от внебольничной пневмонии хотя и остается значительной, снизилась благодаря использованию антибиотиков до 4% и в большинстве наблюдается у пациенток с сопутствующими заболеваниями [30]. Наиболее распространенные бактериальные агенты, выявляемые при воспалительных заболеваниях легких среди беременных, включают *Streptococcus pneumoniae* в 17% случаев

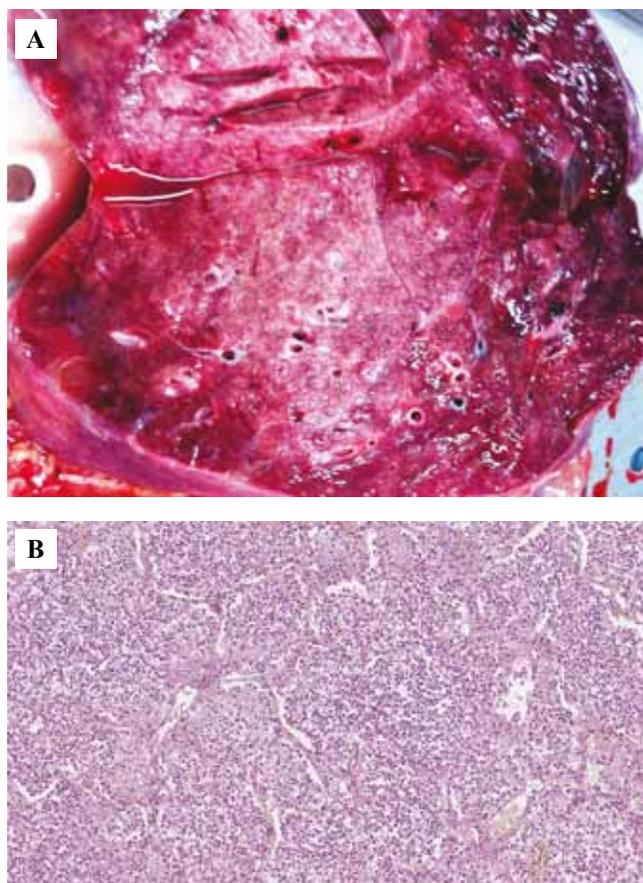


Рис. 8. Бактериальная пневмония.

А – внешний вид ткани легкого с очагами пневмонии, В – диффузная лейкоцитарная внутриальвеолярная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 8. Bacterial pneumonia.

A – lung tissue with pneumonia foci, В – diffuse leukocyte intraalveolar infiltration. H&E stain, $\times 200$

и *Haemophilus influenzae*, обнаруженные в 6% наблюдений. Вирусная пневмония во время беременности диагностируется примерно в 5% случаев, причем наиболее распространенными вирусными возбудителями являются ветряная оспа и грипп. Другие идентифицированные организмы включают *Mycoplasma*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas*. Грибковые и протозойные организмы также могут приводить к легочной инфекции во время беременности, обычно поражая пациенток с ослабленным иммунитетом [31].

Нами зарегистрированы два наблюдения с двусторонней внебольничной бактериальной пневмонией (рис. 8 А). Возбудителем пневмонии в одном случае послужила *Klebsiella pneumoniae*, в другом диплококковая флора, причем во втором наблюдении пневмония развивалась на фоне наркомании (героиновая зависимость). Микроскопическое строение легочной ткани в обоих случаях характеризовалось отеком, десквамацией аль-

веолярного эпителия и выраженным лейкоцитарно-макрофагальным инфильтратом (рис. 8 В).

Выводы

Результаты нашего исследования подтверждают ведущую роль заболеваний системы кровообращения в структуре материнской смертности в Москве за 2013–2019 годы. Значительная часть болезней сердечно-сосудистой системы у таких пациенток является врожденной, что требует постоянного наблюдения и тщательной оценки рисков беременности. Оставшаяся часть заболеваний из этой группы зачастую протекает бессимптомно, что создает значительные сложности в своевременной диагностике. Определенную трудность в диагностике представляет группа онкологических заболеваний у беременных, требующих онконастороженности со стороны акушеров. Важная роль отводится своевременной диагностике такого грозного осложнения беременности как антифосфолипидный синдром, для подтверждения которого обязательно серологическое исследование. Таким образом, необходимость организации эффективного терапевтического наблюдения пациенток с экстрагенитальной патологией, готовящихся стать матерями, во всех возрастных и физиологических периодах их жизни очевидна и относится к наиболее актуальным вопросам современного здравоохранения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева, А.Г. Коноплянников, А.С. Оленев.

Сбор и обработка материалов – Я.Ю. Кудрявцева.

Написание текста – Я.Ю. Кудрявцева, Н.А. Грачева, А.Е. Бирюков, С.А. Михалев.

Редактирование – Л.М. Михалева, Е.Н. Сонголова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, A.G. Konoplyannikov, A.S. Olenov.

Collected the data and performed the analysis – Y.Y. Kudryavtseva.

Wrote the paper – Y.Y. Kudryavtseva, N.A. Gracheva, A.E. Biryukov, S.A. Mikhalev.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, E.N. Songolova.

Литература/References

1. Alkema L, Chou D, Hogan D, Zhang S, Moller AB, Gemmill A et al. Global, regional and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015. *Lancet*. 2016;387(10017):462–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00838-7.
2. Nair M, Nelson-Piercy C, Knight M. Indirect maternal deaths: UK and global perspectives. *Obstet Med*. 2017;10(1):10–5. DOI: 10.1177/1753495X16689444.
3. Storm F, Agampodi S, Eddleston M, Sorensen JB, Konradsen F, Rheinländer T. Indirect causes of maternal death. *Lancet Glob Health*. 2014;2(10):e566. DOI: 10.1016/s2214-109x(14)70297-9.
4. Михалева Л.М., Коноплянников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Оленев А.С., Грачева Н.А., Бирюков А.Е. и др. Акушерские причины материнской смертности. Результаты патологоанатомических исследований. Вопросы гинекологии, акушерства

- и перинатологии. 2020;19(4):99–109. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-99-109.
- Mikhaleva LM, Konoplyannikov AG, Kudryavtseva YaYu, Olenev AS, Gracheva NA, Biryukov AE et al. Obstetrical causes of maternal mortality. Results of pathoanatomical examinations. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(4):99–109 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-99-109.
5. Михалева Л.М., Коноплинников А.Г., Кудрявцева Я.Ю., Пархоменко Ю.Г., Оленев А.С., Тишкевич О.А. и др. Роль экстрагенитальной инфекционной патологии в структуре материнской смертности г. Москвы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(3):34–42. DOI: 10.31088/CEM2020.9.3.34-42.
Mikhaleva LM, Konoplyannikov AG, Kudryavtseva YY, Parhomenko YG, Olenev AS, Tishkevich OA et al. The role of extragenital infectious pathology in the structure of maternal mortality in Moscow. *Clinical and experimental morphology*. 2020;9(3):34–42 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.3.34-42.
 6. Kampman MA, Valente MA, van Melle JP, Balci A, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ et al. Cardiac adaptation during pregnancy in women with congenital heart disease and healthy women. *Heart*. 2016;102(16):1302–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308946.
 7. Dolinak D. Chapter 23: Pregnancy. In: D Dolinak, EW Matshes, EO Lew. (eds.). *Forensic pathology: Principles and practice*. 1st ed. Burlington: Elsevier Academic Press. 2005. P. 509–526.
 8. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and puerperium. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):509–16. DOI: 10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.
 9. Takahashi JC, Iihara K, Ishii A, Watanabe E, Ikeda T, Miyamoto S. Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: results of a survey of neurosurgical institutes across Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(2):e65–71. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.08.017.
 10. Santiago-Sim T, Depalma SR, Ju KL, McDonough B, Seidman CE, Seidman JG et al. Genomewide linkage in a large Caucasian family maps a new locus for intracranial aneurysms to chromosome 13q. *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S57–60. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534396.
 11. Salonen RH, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001;12(4):456–60. DOI: 10.1097/00001648-200107000-00016.
 12. Kim YW, Neal D, Hoh BL. Cerebral aneurysms in pregnancy and delivery: pregnancy and delivery do not increase the risk of aneurysm rupture. *Neurosurgery*. 2013;72(2):143–50. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182796af9.
 13. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003;34(5):e29–33. DOI: 10.1161/01.STR.0000068784.36838.19.
 14. Porras JL, Yang W, Philadelphia E, Law J, Garzon-Muvdi T, Caplan JM et al. Hemorrhage risk of brain arteriovenous malformations during pregnancy and puerperium in a North American cohort. *Stroke*. 2017;48(6):1507–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016828.
 15. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation*. 2006;113(12):1564–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.576751.
 16. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):171–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.03.049.
 17. Nisell H, Hjemdahl P, Linde B. Cardiovascular responses to circulating catecholamines in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Clin Physiol*. 1985;5(5):479–93. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1985.tb00779.x.
 18. Barbosa PJB, Lopes AA, Feitosa GS, Almeida RV, Silva RM, Brito JC et al. Prognostic factors of rheumatic mitral stenosis during pregnancy and puerperium. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75(3):220–4. DOI: 10.1590/s0066-782x2000000900003.
 19. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy associated cancer in Denmark, 1977–2006. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):608–17. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182a057a2.
 20. Anderson PO. Cancer chemotherapy. *Breastfeed Med*. 2016;11(4):164–5. DOI: 10.1089/bfm.2016.0042.
 21. Verma S, Goyal R. A case report on decidual cast. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016;5(12):4478–9. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20164366.
 22. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FG. Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;173(1):187–91. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90188-4.
 23. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transpl*. 2008;14(8):1081–91. DOI: 10.1002/lt.21572.
 24. Westbrook RH, Yeoman AD, O'Grady JG, Harrison PM, Devlin J, Heneghan MA. Model for end-stage liver disease score predicts outcome in cirrhotic patients during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):694–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.036.
 25. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2017;151(Suppl. 1):S43–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(17)30066-X.
 26. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):133–48. DOI: 10.1016/j.berh.2016.04.002.
 27. de Groot PG, Urbanus RT. Antiphospholipid syndrome – not a noninflammatory disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):607–14. DOI: 10.1055/s-0035-1556725.
 28. Schreiber K, Radin M, Sciascia S. Current insights in obstetric antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017;29(6):397–403. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000406.
 29. Grindheim G, Toska K, Estensen ME, Rosseland LA. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG*. 2012;119(1):94–101. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03158.x.
 30. Panting-Kemp A, Geller SE, Nguyen T, Simonson L, Nuwayhid B, Castro L. Maternal deaths in an urban perinatal network, 1992–1998. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(5):1207–12. DOI: 10.1067/mob.2000.108846.
 31. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med*. 2003;2(3):221–33. DOI: 10.1007/BF03256651.

Информация об авторах

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека; заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31.

Александр Георгиевич Конопляников – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; акушер-гинеколог ЦПСиР.

Янина Юрьевна Кудрявцева – ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН.

Антон Сергеевич Оленев – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии, заведующий Перинатальным центром ГКБ № 24, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН.

Наталья Александровна Грачева – кандидат медицинских наук, врач- патологоанатом ГКБ № 31.

Андрей Евгеньевич Бирюков – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека; врач-патологоанатом ГКБ № 31.

Сергей Александрович Михалев – акушер-гинеколог; заведующий отделением платных медицинских услуг ЦПСиР.

Екатерина Николаевна Сонголова – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГКБ № 67 имени Л.А. Ворохобова.

Author information

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology; Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31.
<http://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Alexander G. Konoplyannikov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Obstetrician and Gynecologist, Family Planning and Reproduction Center.
<https://orcid.org/0000-0001-9923-8833>

Yanina Yu. Kudryavtseva – Assistant, Pathology Department, Peoples' Friendship University of Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-7218-0798>

Anton S. Olenov – Cand. Sci. (Med.), Chief External Expert in Obstetrics and Gynecology; Head of the Perinatal Center of City Clinical Hospital No. 24; Associate Professor, Obstetrics and Gynecology Department with Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia.
<https://orcid.org/0000-0001-9632-6731>

Nataliya A. Gracheva – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0001-7286-6629>

Andrey E. Biryukov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Research Institute of Human Morphology; Pathologist, City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0001-9700-3352>

Sergey A. Mikhalev – Obstetrician-Gynecologist, Head of the Department of Commercial Medical Services, Family Planning and Reproduction Center.
<https://orcid.org/0000-0002-4822-0956>

Ekaterina N. Songolova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor in Obstetrics and Gynecology, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67.
<https://orcid.org/0000-0003-4366-2306>