

На правах рукописи

САВВА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА

**ХАРАКТЕРИСТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОСМЕРТНЫХ
ИЗМЕНЕНИЙ ТЕЛ НОВОРОЖДЕННЫХ: ПОСМЕРТНЫЕ МРТ И
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук

Москва, 2026

Работа выполнена во 2-ом патологоанатомическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Щеголев Александр Иванович

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Туманова Ульяна Николаевна

Официальные оппоненты:

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

Барина Ирина Владимировна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заместитель заведующего отделением медицинской диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук

Коростышевская Александра Михайловна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» июня 2026 года в ____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.006 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Почтовый адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6) и на сайте <https://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.006,
кандидат медицинских наук

**Горячев
Вячеслав Александрович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Основной задачей при проведении аутопсии является установление непосредственной причины смерти и определение морфологической сущности патологических процессов, а также установление основного заболевания, явившегося причиной смерти. С учетом этого в дальнейшем проводится сопоставление заключительного клинического и патолого-анатомического диагнозов, оценивается правильность проведённого лечения, его своевременность и наличие дефектов оказания медицинской помощи. В связи с этим для получения максимальной информации о заболеваниях и их осложнениях проводят не только патолого-анатомическое вскрытие умершего, но и применяют дополнительные методы исследования тканей и внутренних органов: гистологический, биохимический, микробиологический и другие.

После наступления смерти прекращается работа сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма, что приводит к гипоксии и остановке функционирования энергозависимых процессов. В результате этого развиваются необратимые изменения клеток и тканей и формируются так называемые посмертные (трупные) изменения, в частности, охлаждение тела, подсыхание, трупное окоченение, трупные пятна, аутолиз [Madea et al., 2014; Туманов и др., 2014; Шигеев и Шигеев, 2024].

Знания о виде и динамике развития посмертных изменений крайне важны. Первое, это связано с необходимостью дифференциальной диагностики их с имевшимися при жизни заболеваниями [Rutty, 2004]. Во-вторых, особенности динамики развития трупных явлений важны при проведении судебно-медицинской экспертизы трупа [Madea, 2016; Буромский, Сидоренко, Ермакова, 2018]. Третье, эти знания нужны при определении потенциальной возможности использования образцов тканей для дополнительных молекулярно-биологических и генетических исследований [Van den Berge et al., 2016; Wenzlow et al., 2023], а самих органов – для трансплантации [Goroll et al., 2015; Griffin et al., 2023].

Несмотря на довольно большое количество работ, посвященных анализу признаков и закономерностей развития посмертных изменений, большинство из них выполнены в эксперименте на животных [Hostiuc et al., 2017; Wenzlow et al., 2021], а также при исследовании тел погибших от насильственных причин [Parker et al., 2021; Huang et al., 2024]. Исследований, которые бы отражали особенности и этапность формирования, а также морфологическую картину трупных изменений у умерших новорожденных, очень мало. Более того, посмертные явления у умерших новорожденных формируются на фоне неполной зрелости и дифференцировки тканей и органов [Власюк, 2014].

Наряду с этим, в последние годы отмечается активное внедрение и применение посмертных лучевых методов исследования в рамках патолого-анатомического и судебно-медицинского вскрытия [Baglivo et al., 2013; Whitby et al., 2021].

Проведение посмертной КТ доказало свою высокую эффективность, в первую очередь, в рамках судебно-медицинской экспертизы для визуализации механических и огнестрельных поражений [O'Donnell et al., 2007; Коков и др., 2015; Wijetunga et al., 2020], а также заболеваний лёгких и сердечно-сосудистой системы умерших больных [Roberts et al., 2012; Michaud et al., 2023]. Для исследования мягких тканей, головного мозга и паренхиматозных органов [Thayuil et al., 2012; Туманова и др., 2017], а также анализа тел мертворожденных и умерших новорожденных [Huisman, 2004; Lequin & Huisman, 2012; Туманова, Щеголев, 2016] более эффективной считается магнитно-резонансная томография (МРТ).

Исходя из этого, важное место в определении динамики развития трупных явлений, а также проведении дифференциальной диагностики их с прижизненными патологическими процессами может принадлежать посмертной МРТ.

Степень разработанности темы

Проведение патолого-анатомической диагностики основного заболевания (первоначальной причины смерти), звеньев танатогенеза, установления осложнений, а также непосредственной причины смерти умершего больного закономерно связано с дифференциальной диагностикой прижизненно развившихся патологических процессов и посмертных (трупных) изменений.

В условиях современного развития науки и медицины наряду с традиционными методами исследования в танатологическую практику внедряются посмертные лучевые исследования. Согласно данным литературы в ряде зарубежных стран подобные методы используются не только как один из этапов посмертного исследования, но и в качестве альтернативы классической аутопсии [Hayakawa et al., 2006; O'Donnell et al., 2007; Spiridonov, 2016].

В имеющейся литературе лучевая семиотика прогрессирующих посмертных изменений освещена фрагментарно. Анализ же лучевых характеристик посмертных изменений тканей умерших новорожденных представлен лишь в отдельных публикациях зарубежных исследователей.

Актуальность решения задачи дифференциальной диагностики прижизненных патологических состояний и посмертных неспецифических изменений органов умерших новорожденных с использованием неинвазивных методов определила необходимость поиска новых подходов и разработок в виде посмертной МРТ для повышения эффективности патолого-анатомического вскрытия.

Цель исследования

Характеристика и оценка неспецифических посмертных изменений внутренних органов новорожденных на основании данных посмертной МРТ и результатов патолого-анатомического вскрытия.

Задачи исследования

1. Изучить характер изменений МРТ и морфологических характеристик посмертных изменений печени новорожденных в контексте длительности посмертного периода.
2. Изучить характер изменений МРТ и морфологических характеристик посмертных изменений лёгких новорожденных в контексте длительности посмертного периода.
3. Изучить характер изменений МРТ и морфологических характеристик посмертных изменений головного мозга новорожденных в контексте длительности посмертного периода.

Научная новизна

Впервые изучены характеристики неспецифических ранних посмертных изменений печени умерших новорожденных в зависимости от давности наступления смерти при использовании МРТ и патолого-анатомического вскрытия. При посмертной МРТ установлено появление картины мозаичности ее структуры в первые 12 часов после смерти, а также прогрессирующее возрастание частоты регистрации градиента интенсивностей МР-сигнала выше- и нижерасположенных областях печени (относительно положения тела при хранении после смерти) по мере увеличения длительности посмертного периода, более выраженное на T1-ВИ.

При изучении гистологических препаратов ткани печени умерших новорожденных, окрашенных гематоксилином и эозином, впервые установлено уменьшение количества полнокровных междольковых сосудов, расширения и полнокровия синусоидов, увеличение частоты внутрисосудистого гемолиза, а также вакуолизации цитоплазмы и лизиса ядер гепатоцитов, дисконфлексии печеночных балок и отделения холангиоцитов от базальной мембраны в междольковых желчных протоках при увеличении длительности посмертного периода. Более выраженные изменения отмечаются в нижерасположенной части по сравнению с вышерасположенной частью. При морфометрии ацинусов печени

зарегистрировано уменьшение размеров печеночных пластинок при одновременном повышении значений суммарной площади синусоидов в печени умерших новорожденных по мере увеличения длительности посмертного периода. Иммуногистохимическими методами выявлено снижение интенсивности реакции с антителами к CD34 и CD31 эндотелия сосудов, а также появление дефектов в эндотелиальной выстилке и свободно лежащего продукта реакции в просвете сосудов через 24 – 48 часов после смерти.

Впервые выявлены и изучены характеристики посмертных МРТ и морфологических изменений в лёгких в зависимости от давности смерти новорожденных. Основным визуальным МРТ-признаком посмертных изменений явилось наличие различия интенсивностей МР-сигнала (градиента) выше- и нижерасположенных областей лёгких на T1-ВИ и T2-ВИ уже в первые часы после смерти (до 6 часов). При этом частота выявления градиента не зависела от давности наступления смерти и варьировалась от 36,4% до 90% на T2-ВИ и от 36,4% до 80% на T1-ВИ соответственно.

При изучении гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлено отхождение эпителия от базальной мембраны в бронхах и прогрессирование признаков внутрисосудистого гемолиза при увеличении длительности посмертного периода. Более высокие значения частоты развития гемолиза зарегистрированы в нижерасположенной области лёгких. Иммуногистохимическими методами выявлено появление дефектов эндотелиальной выстилки сосудов на препаратах с антителами CD34 и CD31 (через 36 часов после смерти), а также снижение интенсивности реакции пневмоцитов и эпителия бронхов на препаратах с антителами к СК7 и к сурфактантам А1 и В1 (спустя 18 часов после смерти).

Впервые изучена динамика ранних посмертных МРТ и патолого-анатомических изменений ткани головного мозга новорожденных в зависимости от длительности посмертного периода. При посмертной МРТ установлено увеличение частоты регистрации наблюдений со снижением визуализации дифференцировки серого и белого вещества вплоть до полного отсутствия их границы через 24 часа после смерти, а также патологическим сглаживанием борозд и извилин до полного отсутствия регистрации их нормальной конфигурации в наблюдениях после 36 часов регистрации смерти. Важной особенностью посмертных изменений головного мозга в раннем посмертном периоде (до 72 часов) установлено отсутствие линии градиента интенсивности МР-сигнала выше- и нижележащих его областей как на T1-ВИ, так и на T2-ВИ.

В результате анализа гистологических препаратов головного мозга установлено увеличение количества клеток и сосудов с окружающими их просветлениями, количества нейронов и глиоцитов с признаками лизиса, выраженности вакуолизации белого вещества, а также прогрессирующее увеличение просветлений вокруг зернистых нейронов с уменьшением их количества во внутреннем зернистом слое мозжечка при увеличении длительности посмертного периода. На иммуногистохимических препаратах с антителами к GFAP и S100 выявлено уменьшение количества астроцитов, а также количества и размеров их отростков. Выявленные изменения носят однотипный характер и не имеют существенных различий в выше- и нижерасположенных областях головного мозга умерших новорожденных.

Методология и методы исследования

Работа основана на изучении тел 195 новорожденных, находившихся на лечении и умерших в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное посмертное исследование, включающее посмертную МРТ и патолого-анатомическое вскрытие с последующим гистологическим, морфометрическим и иммуногистохимическим исследованием образцов органов с маркерами эндотелиоцитов кровеносных сосудов (антитела к CD34 и CD31), эпителия бронхов и пневмоцитов (СК7, Surfactant A, Surfactant B), астроцитов (GFAP) и глиальных клеток (S100 протеин).

Для статистического анализа полученных результатов использовали программу «SPSS Statistics версии 21.0 для Windows».

Научная новизна

Впервые изучены характеристики неспецифических ранних посмертных изменений печени умерших новорожденных в зависимости от давности наступления смерти при использовании МРТ и патолого-анатомического вскрытия. При посмертной МРТ установлено появление картины мозаичности ее структуры в первые 12 часов после смерти, а также прогрессирующее возрастание частоты регистрации градиента интенсивностей МР-сигнала выше- и нижерасположенных областях печени (относительно положения тела при хранении после смерти) по мере увеличения длительности посмертного периода, более выраженное на T1-ВИ.

Теоретическая и практическая значимость

Диссертация вносит вклад в разработку посмертных методов исследования и выявления особенностей развития трупных (посмертных) изменений органов умерших новорожденных. Полученные в ходе диссертационного исследования данные путем выполнения и сопоставления результатов посмертной МРТ и морфологических исследований расширяют и углубляют имеющуюся в литературе информацию о посмертных характеристиках и особенностях тканей и органов в зависимости от давности наступления смерти. Проведение посмертного лучевого исследования тел умерших новорожденных перед патолого-анатомическим вскрытием позволит улучшить качество, скорость и эффективность аутопсии, объективизируя тем самым определение звеньев танатогенеза и причины смерти новорожденного. Практическая значимость исследования состоит также в четком определении лучевых (МРТ) и морфометрических показателей и характеристик исследованных органов в зависимости от длительности посмертного периода с учетом положения тела при хранении после смерти. Установленные данные послужат необходимой основой для проведения дифференциальной диагностики прижизненно развившихся патологических процессов и заболеваний с посмертными изменениями, и, соответственно, повышения эффективности патолого-анатомической диагностики. Полученные данные об особенностях иммуногистохимических реакций в зависимости от длительности посмертного периода имеют научно-прикладное значение для их использования в качестве соответствующих маркеров эндотелиоцитов кровеносных сосудов, эпителия бронхов и пневмоцитов, астроцитов и глиальных клеток, а также необходимости направления таких образцов тканей, полученных при аутопсии, для дополнительных молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущими МРТ-признаками ранних посмертных изменений печени являются картина мозаичности ее ткани и наличие градиента интенсивности МР-сигнала между выше- и нижерасположенными областями печени, регистрируемыми на T2-ВИ и T1-ВИ. Частота выявления мозаичности ткани печени максимальна в период от 6 до 12 часов и имеет тенденцию к снижению, а частота выявления четкой границы градиента интенсивности сигнала печени на T1-ВИ увеличивается по мере увеличения давности смерти. При количественном анализе интенсивностей МР-сигнала установлено повышение средних их значений изученных областей на T1-ВИ при увеличении длительности посмертного периода.

На гистологических препаратах ткани печени выявлено уменьшение доли полнокровных междольковых сосудов и увеличение частоты гемолиза эритроцитов, отделение эндотелиоцитов и холангиоцитов от базальных мембран, снижение интенсивности и появление дефектов иммуногистохимических реакций (CD34 и CD31), а также прогрессирующее увеличение площади синусоидов, более выраженное в нижерасположенной области органа при увеличении длительности посмертного периода.

2. Основным МРТ-признаком ранних посмертных изменений в ткани лёгких является наличие градиента интенсивности МР-сигнала между выше- и нижерасположенными областями на T2-ВИ и T1-ВИ без зависимости частоты выявления от давности наступления смерти. При количественном анализе интенсивностей МР-сигнала изученных областей лёгких

на T2-ВИ и T1-ВИ установлено повышение средних их значений при увеличении давности наступления смерти более 12 часов.

При гистологическом изучении препаратов ткани лёгких выявлено отхождение эпителия и эндотелиоцитов от базальной мембраны в бронхах и сосудах соответственно, увеличение частоты внутрисосудистого гемолиза, снижение интенсивности иммуногистохимических реакций с СК7, сурфактантами A1 и B1 в пневмоцитах и эпителии бронхов при увеличении длительности посмертного периода.

3. Изменения головного мозга умерших новорожденных, выявленные на МРТ, в раннем посмертном периоде характеризуются патологическим сглаживанием борозд и извилин и снижением дифференцировки серого и белого вещества по мере удлинения посмертного периода. При этом четкая дифференцировка серого и белого вещества головного мозга новорожденных во всех наблюдениях отсутствовала при длительности посмертного периода более 24 часов, а визуализация борозд и извилин с нормальной типичной их конфигурацией – в наблюдениях более 36 часов после смерти. Установлено отсутствие различий интенсивности МР-сигнала белого вещества головного мозга выше- и нижерасположенных областей на T1-ВИ и T2-ВИ независимо от длительности раннего посмертного периода.

При микроскопическом анализе препаратов головного мозга выявлено прогрессирование вокруг клеточных и вокруг сосудистых просветлений, вакуолизации белого вещества и уменьшения количества зернистых нейронов внутреннего слоя мозжечка при увеличении давности смерти. При иммуногистохимическом исследовании установлено прогрессирующее уменьшение значений относительной площади GFAP-позитивно окрашенных астроцитов в белом веществе головного мозга.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пункту 6 паспорта научной специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки): разработка и совершенствование теоретических, методических и организационных принципов прижизненного и посмертного патологоанатомических исследований с позиций запросов общественного здравоохранения и медицинской практики.

Диссертация соответствует пункту 8 паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки): проведение междисциплинарных научных исследований, направленных на создание программ комплексного применения различных направлений лучевой диагностики для повышения эффективности фундаментальных и прикладных исследований в области клинической медицины.

Степень достоверности полученных данных

Достоверность полученных результатов проведённой работы обусловлена четкой постановкой цели и задач исследования, комплексным подходом к выполнению поставленных задач с использованием МРТ, включающей количественную оценку интенсивности МР-сигнала, и данных патолого-анатомических вскрытий, включая комплекс дополнительных (гистологических, морфометрических, иммуногистохимических) методов исследования, а также использованием корректных методов статистического анализа.

Личный вклад соискателя

Автором проведён анализ состояния научной проблемы по данным зарубежной и отечественной литературы, сформулированы цель и задачи научной работы, разработан дизайн исследования, сформированы выборки для каждой части исследования. Анализ посмертных МР-томограмм и результатов макроскопического исследования тел умерших новорожденных, а также микроскопическое, включая морфометрическое, изучение гистологических и иммуногистохимических препаратов выполнены лично автором. Автором проведена подготовка базы полученных данных, ее обработка, анализ и интерпретация полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов по теме диссертационной работы. Самостоятельно сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов исследования

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 12 от 23.06.2025 года).

Основные положения диссертационной работы были представлены на: XIV Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2020» (г. Красногорск, 16.09.-18.09.2020), IV Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» (г. Санкт-Петербург, 28.10.2020), Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики 2021» (г. Москва, 21.04.-22.04.2021), Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики 2022» (г. Москва, 20.04.-21.04.2022), II научно-практической конференции Межрегионального Танаториологического Общества «Лучевая диагностика для патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы: от прижизненной к посмертной» (г. Москва, 07.10-08.10.2022), Российском диагностическом саммите V Итоговой конференции «Лучевая диагностика: междисциплинарное взаимодействие» (г. Москва, 19.10.2022), XV Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (г. Москва, 23.11.-25.11.2022), научно-практической конференции «Основы патолого-анатомической практики - прошлое, настоящее, будущее» (Юбилейные четвертые научные чтения, посвященные 100-летию со дня рождения академика РАЕН, заслуженного деятеля науки РСФСР, д.м.н., профессора Г.Г. Автандилова) (г. Москва, 15.12.2022), XIII Юбилейном Пленуме Российского общества патологоанатомов (г. Саратов, 01.06.-02.06.2023), научно-практической конференции «Проблемы региональной и ведомственной патолого-анатомической службы и пути их решения. Реальности современной цифровой патологии» ФНКЦ ФМБА России (г. Москва, 14.12.2023), IV открытой научной конференции молодых ученых ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ (г. Москва, 03.04.-04.04.2024), XI Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики 2024», посвященном памяти профессора Владимира Александровича Клевно (г. Москва, 17.04.-18.04.2024), XIV Пленуме Российского общества патологоанатомов (г. Уфа, 24.05.-25.05.2024), XVIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2024» (г. Москва, 28.05.-30.05.2024), XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (г. Москва, 01.10.-03.10.2024), IV научно-практической конференции Межрегионального Танаториологического Общества «Танаториология для практики и науки» (г. Москва, 17.10.-18.10.2024), XII Международном конгрессе «Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2025» (17.04.-18.04.2025), Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH» 2025 (г. Москва, 15.05.-17.05.2025), V научно-практической конференции Межрегионального Танаториологического Общества с международным участием «Танаториология: настоящее и будущее» (г. Москва, 09.10.-10.10.2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования применяются в практической работе 2-го патолого-анатомического отделения и отделения лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в деятельности патолого-анатомического отделения и отделения судебно-гистологической экспертизы Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы имени Д.И. Мастбаума», а также используются в процессе лекционного и практического обучения студентов и ординаторов на кафедре гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, на кафедре патологической анатомии и клинической патологической анатомии детского возраста Института биологии и патологии человека Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ (26 за последние пять лет), из них 10 публикаций в изданиях, входящих в международные базы Web of Science и Scopus, 2 публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 252 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 71 рисунком и 20 таблицами. Список литературы включает 321 источник (64 отечественных и 257 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектами исследования настоящей работы стали медицинская документация 195 умерших новорожденных, посмертные МР-томограммы, протоколы патолого-анатомических вскрытий, а также парафиновые блоки и препараты аутопсийного материала.

На основании данных историй болезни о давности наступления смерти и времени выполнения посмертной МРТ все наблюдения (200 исследований, включая 5 повторных, 195 тел умерших новорожденных) были разделены на 8 групп: группа 1 – длительность посмертного периода составляла до 6 часов, группа 2 – от 6 до 12 часов, группа 3 – от 12 до 18 часов, группа 4 – от 18 до 24 часов, группа 5 – от 24 до 36 часов, группа 6 – от 36 до 48 часов, группа 7 – от 48 до 60 часов и группа 8 – от 60 до 72 часов.

Промежуток времени от констатации смерти новорожденного до проведения посмертной МРТ варьировал от 3 часов 22 минут до 72 часов. Промежуток времени от констатации смерти новорожденного до патолого-анатомического вскрытия варьировал от 4 до 85 часов.

Соответственно, в зависимости от длительности посмертного периода до патолого-анатомического вскрытия все наблюдения (195 тел умерших новорожденных) были разделены на 9 групп: группа 1 – с давностью смерти менее 6 часов, группа 2 – 6-12 часов, группа 3 – 12-18 часов, группа 4 – 18-24 часов, группа 5 – 24-36 часов, группа 6 – 36-48 часов, группа 7 – 48-60 часов, группа 8 – 60-72 часа и группа 9 – более 72 часов.

Группа 1 служила для сравнения: в неё вошли случаи с минимальным временем, прошедшим с момента смерти. Именно с её показателями сопоставлялись результаты исследований во всех остальных группах.

Посмертные МРТ-исследования проводили после констатации биологической смерти до проведения вскрытия в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (зав. отделением к.м.н. Быченко В.Г.) с соблюдением санитарных правил и норм.

Посмертные МРТ-исследования тел проводили на аппарате «3T Siemens Magnetom Vtrio» с использованием 32-канальной магнитной катушки для исследования головы. Оценку изображений выполняли на T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ). Использовали

следующие настройки: Field-of-view (FoV) = 320 мм, Slice Thickness (ST) = 1 мм. Для получения T1-ВИ: Repetition time (TR) = 1900 мс, Echo Time (TE) = 2,18 мс, количество усреднений – 1, матрица 320x304, пространственное разрешение среза 1,0x0,9x0,9 мм. Для получения T2-ВИ: TR = 3200 мс, TE = 490 мс, количество усреднений – 1, матрица 384x326, пространственное разрешение среза 1,0x0,8x1,0 мм.

Анализ полученных МР-данных и трехмерную обработку томограмм выполняли с использованием специализированного программного обеспечения Murgian Expert, Intrasense, Франция. Выполняли визуальную оценку полученных томограмм и измерение интенсивностей МР-сигнала (ИС) областей интереса. Интенсивности МР-сигнала определяли на T2-ВИ и T1-ВИ (абсолютные значения) в выше- и нижерасположенной области исследуемого органа, на основании которых рассчитывали среднее значение ИС ($T2ВИ_{ср} = T2ВИ_{в} + T2ВИ_{н} / 2$ и $T1ВИ_{ср} = T1ВИ_{в} + T1ВИ_{н} / 2$), разницу значений ИС ниже- и вышерасположенной области ($T2ВИ_{н} - T2ВИ_{в}$, $T1ВИ_{н} - T1ВИ_{в}$), соотношение значений ИС выше- и нижерасположенной области ($T2ВИ_{в}/T2ВИ_{н}$, $T1ВИ_{в}/T1ВИ_{н}$), соотношение средних значений ИС на T2-ВИ и на T1-ВИ ($T2ВИ_{ср}/T1ВИ_{ср}$), а также значение оригинального показателя посмертного состояния головного мозга ($M = ((T2в/T1в*100)+(T2н/T1н*100))/2$), где T2в и T1в – интенсивность МР-сигнала белого вещества головного мозга вышерасположенной области, T2н и T1н – интенсивность МР-сигнала белого вещества головного мозга нижерасположенной области на T1-ВИ и T2-ВИ соответственно.

Патолого-анатомические вскрытия проводили совместно с сотрудниками 2-го патолого-анатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (зав. отделением д.м.н., проф. Щеголев А.И.). В исследование вошли результаты вскрытий тел 195 умерших новорожденных.

Согласно положениям Приказа Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий» оценивали макроскопические характеристики, проводили водные (плавательные) пробы, а также взятие образцов органов для гистологического и микробиологического исследований. Для реализации задач исследования проводили дополнительное взятие фрагментов тканей из выше- и нижележащих отделов органов (с учетом положения тела лежа на спине при хранении). Соответственно в головном мозге образцы изымались преимущественно из белого вещества лобных и затылочных долей, в лёгких и печени – из вентральной и дорсальной части.

Обработку материала для микроскопического исследования гистологических препаратов проводили согласно общепринятым методикам исследования при помощи автоматического процессора «Tissue-Tek VIP 6» (SAKURA, Япония), микротомы «Thermo SCIENTIFIC HM 355», аппаратов автоматической окраски препаратов «Tissue-Tek Prisma» (SAKURA, Япония) и заключения их под пленку «Tissue-Tek Film» (SAKURA, Япония).

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, препараты головного мозга дополнительно по методу Ниссля. Иммуногистохимические препараты готовили при помощи иммуностейнера «Ventana Benchmark XT» (Франция), системы детекции «ultraVIEW Universal DAB Detection Kit» (Roche) и антител к CD31 (JC70, 1:50; Cell Marque, USA), CD34(QBE nd/10, RTU; Ventana Roche, USA), CK7 (SP52, RTU; Ventana Roche, USA), Surfactant A (6F10, 1:200; Abbiotec, USA), Surfactant B (RM370, 1:1000; Abcam, UK), GFAP (EP672Y, 1:50; Cell Marque, USA) и S100 (4C4.9, 1:100; Cell Marque, USA).

Просмотр, фотодокументацию и морфометрический анализ микропрепаратов осуществляли при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Nicon Eclipse 80i» с использованием программного обеспечения «Nis Elements 3.2».

На гистологических препаратах ткани печени, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли долю (%) междольковых вен, междольковых артерий, центральных и собирательных вен, синусоидов с наличием в их просвете элементов крови (МДВэ, МДАэ, ЦВэ, Сэ соответственно), а также долю (%) из них с признаками внутрисосудистого гемолиза (МДВг, МДАг, ЦВг, Сг). На гистологических препаратах лёгких определяли долю (%) артерий и вен с наличием в их просвете элементов крови (Аэ, Вэ соответственно), а также доли (%) из

них с признаками внутрисосудистого гемолиза (Аг, Вг соответственно). Проводили также балльную оценку степени отделения холангиоцитов от базальной мембраны в междольковых желчных протоках портальных трактов в печени и отхождения эпителия от базальной мембраны бронхов в легких (слабая – 1, умеренная – 2, выраженная – 3, отсутствие отделения – 0).

При помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Nicon Eclipse 80i» с использованием программы «Nis Elements 3.2» был проведен морфометрический анализ гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, и иммуногистохимических препаратов.

На препаратах ткани печени в заданном поле зрения ($pз = 10000 \text{ мкм}^2$) в 1 и 3 зонах ацинусов печени определяли суммарные значения площади печеночных пластинок (трабекул) ($Sг$), площади ($S\text{син}$) и периметра (P) синусоидов, на основании которых рассчитывали фактор формы ($ФФ = P^2 / S$), и относительную площадь синусоидов ($ОПС = (S\text{син} / Sпз) \times 100\%$).

На препаратах головного мозга в белом веществе определяли площади ядер клеток глии ($Sк$) и поперечно срезанных кровеносных сосудов ($Sс$), а также площади участков просветлений вокруг них ($Sпк$ и $Sпс$), на основании которых рассчитывали показатели выраженности вокруг клеточных (перичеселлюлярных) и вокруг сосудистых (периваскулярных) просветлений ($ВКП = Sпк / Sк$ и $ВСП = Sпс / Sс$ соответственно). В белом веществе головного мозга также определяли количество и площадь вакуолей в заданной области измерения ($S=20 \times 20 \text{ мкм}$), на основании которых рассчитывали суммарное значение площади вакуолей ($S \text{ сум}$) и степень вакуолизации белого вещества ($СВБВ = S \text{ сум} \times 100 / S, \%$). Изображения белого вещества головного мозга на иммуногистохимических препаратах с антителами к GFAP конвертировали в черно-белый режим, на которых определяли относительную (в %) площадь GFAP-позитивного окрашивания (ОПО) в поле зрения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics версии 21.0 для Windows». Нормальность распределения определяли согласно критерию Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. В случаях нормального распределения расчеты проводились с использованием среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и ошибки среднего (m). При отсутствии нормального распределения рассчитывали медиану (Me), а также значения нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Сравнительный анализ количественных данных между двумя группами с нормальным распределением проводился по критерию Стьюдента, в группах, распределение которых отклонялось от нормального, проводился с применением U-критерия Манна – Уитни с использованием поправки Бонферрони. Значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Посмертные МРТ и патолого-анатомические характеристики посмертных изменений печени

Основной МРТ характеристикой нормальной ткани печени считается однородная интенсивность МР-сигнала по всей площади среза. Соответственно лучевым проявлением посмертных изменений, главным образом, внутренних гипостазов, являются картина мозаичности ткани и наличие градиента интенсивностей МР-сигнала вышерасположенной (вентральной) и нижерасположенной (дорзальной) области печени относительно положения хранения тела после смерти.

В результате визуальной оценки МР-томограмм картина мозаичности печени отмечена уже в наблюдениях группы 1, то есть при длительности посмертного периода менее 6 часов. Наиболее высокая частота мозаичности ткани печени установлена в группах 1 (83,3%) и 2 (90,9%), то есть при давности смерти до 12 часов. Реже всего (45,5%) картина мозаичности печени наблюдалась в группе 7 с давностью смерти от 48 до 60 часов (Рисунок 1). При этом отмечено отсутствие закономерности в частоте выявления выраженной ее степени, которая визуализировалась от 10% (группа 6) до 18,75% (группа 4).

Одновременно на T1-ВИ и T2-ВИ установлено наличие линии градиента интенсивности МР-сигнала выше- и нижерасположенной области печени во всех изученных группах, включая группу 1 с давностью смерти менее 6 часов. На T1-ВИ зарегистрировано неравномерное увеличение частоты выявления четкой границы интенсивностей сигнала при увеличении длительности посмертного периода: от 16,6% в группе 1 до 88,9% в группе 8. На T2-ВИ отмечено отсутствие закономерностей четкой визуализации градиента интенсивностей сигнала ткани печени.

Изменения МРТ-картины ткани печени отмечены и при повторных посмертных МРТ-исследованиях, выполненных при различной длительности посмертного периода, одного и того же тела умершего новорожденного. В результате сравнительного визуального анализа установлено более выраженное отличие интенсивностей МР-сигнала выше- и нижерасположенной области печени на томограммах, полученных в первые часы после смерти, по сравнению с более поздними периодами.

При количественной оценке интенсивностей МР-сигнала установлено повышение средних их значений на T1-ВИ и незначительные отклонения на T2-ВИ при увеличении длительности посмертного периода (Рисунок 2). Наиболее выраженная межгрупповая разница средних значений интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ зарегистрирована в группе 3 (давность смерти 12-18 часов) по сравнению с наблюдениями группы 2 (давность смерти 6-12 часов): на 48,6% в вышерасположенной и на 22,4% в нижерасположенной области печени. Максимальные средние значения интенсивности МР-сигнала вышерасположенной области печени на T1-ВИ установлены в группе 7 (давность смерти 48-60 часов), превышающие аналогичный показатель группы 1 в 2,2 раза ($p < 0,05$), и нижерасположенной области – в группе 6 (36-48 часов): в 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Во всех изученных группах средние значения МР-сигнала нижерасположенных областей всегда превышали значения вышерасположенных, документирующие визуальную картину градиента МР-сигнала на томограммах. Максимальное значение их соотношения отмечено при давности смерти менее 6 часов.

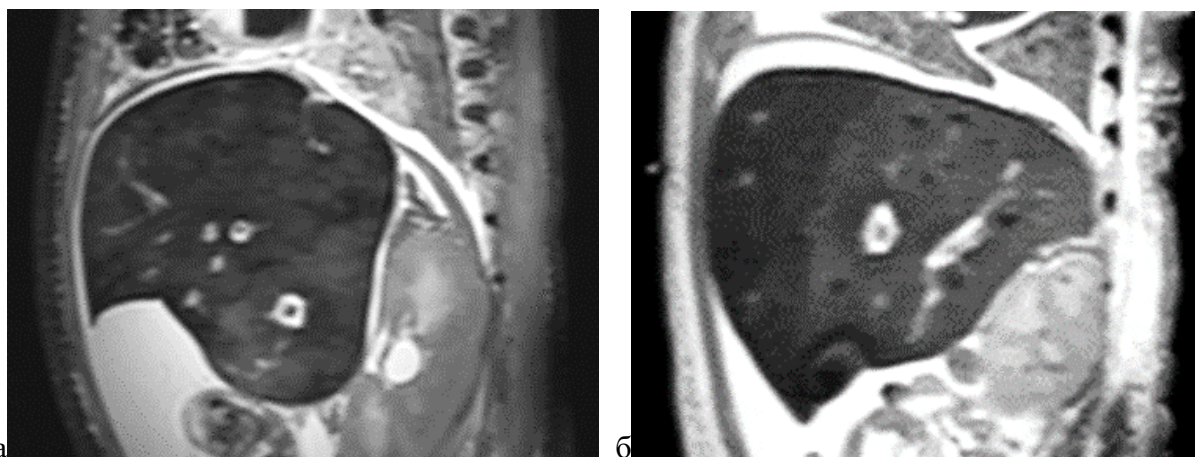


Рисунок 1 – Посмертное МРТ-исследование тел новорожденных, МР-томограммы печени, T2-ВИ, сагиттальная проекция: а – выраженная мозаичность, давность смерти 12 часов 23 минуты; б – линия градиента интенсивности МР-сигнала ткани печени вентральной и дорзальной областей выраженная четкая; давность смерти 48 часов 27 минуты

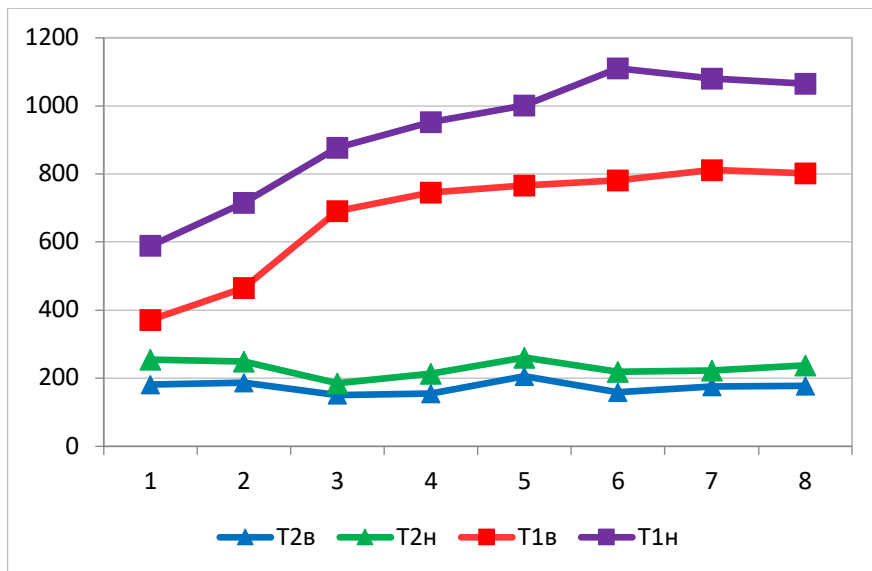


Рисунок 2 – Значения интенсивности МР-сигнала ткани печени выше- (в) и нижележащих (н) областей в зависимости от давности наступления смерти. Ось абсцисс – группы в зависимости от длительности посмертного периода, ось ординат – значения интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ (T2) и T1-ВИ (T1) (y.e.)

Основные морфологические проявления посмертных изменений обусловлены развитием внутренних гипостазов и посмертного аутолиза. В результате количественного анализа состояния сосудистого русла ацинусов печени на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, нами установлено уменьшение значений медианы доли полнокровных междольковых вен и артерий с увеличением доли полнокровных синусоидов, увеличение медианы частоты внутريدольковых сосудов и синусоидов с признаками гемолиза, а также повышение частоты вакуолизации цитоплазмы, лизиса ядер гепатоцитов и дисконфлексии печеночных балок при увеличении длительности посмертного периода. Более выраженные изменения зарегистрированы в нижерасположенной области печени. Отхождение холангиоцитов от базальной мембраны протоков, отмеченное нами в наблюдениях группы 2, прогрессировало при увеличении длительности посмертного периода и было более выраженным в нижерасположенной части печени, по крайней мере, в группах 6-9 (с давностью смерти более 36 часов).

В результате морфометрического анализа ацинусов печени нами установлено прогрессирующее увеличение площади синусоидов (Рисунок 3) и, наоборот, уменьшение площади печеночных пластинок при увеличении длительности посмертного периода, более выраженное в зонах III ацинусов и в нижерасположенной области органа, отражающее посмертное перераспределение крови (внутренние гипостазы).

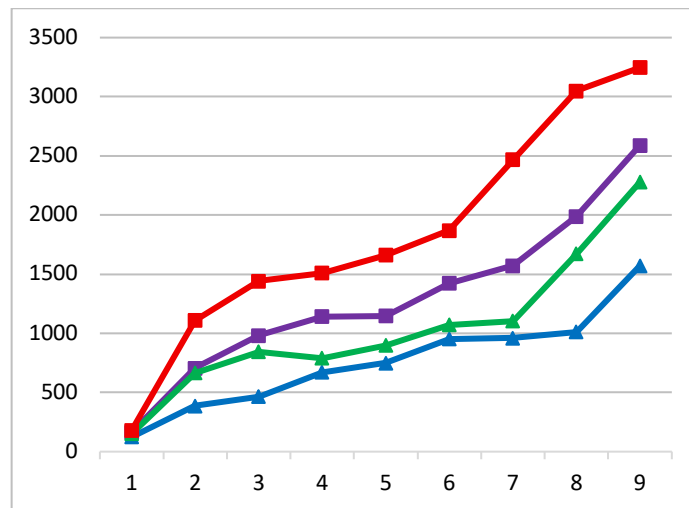


Рисунок 3 – Площадь синусоидов в 1 зоне ацинуса вышерасположенной области (синяя линия), 1 зоне ацинуса нижерасположенной области (зеленая линия), 3 зоне ацинуса вышерасположенной области (фиолетовая линия) и 3 зоне нижерасположенной области (красная линия) печени умерших новорожденных в зависимости от давности смерти ($M \pm m$, $\mu\text{км}^2$)

При иммуногистохимическом анализе выше- и нижерасположенной части печени выявлено снижение интенсивности окраски с антителами к CD34 эндотелия междольковых сосудов и собирательных вен, а также эндотелиоцитов синусоидов при реакции с CD31 спустя 12 часов после наступления смерти. При продолжительности посмертного периода более 24 часов отмечено появление дефектов в эндотелиальной выстилке и свободно лежащего продукта иммуногистохимической реакции в просвете сосудов.

Посмертные МРТ и патолого-анатомические характеристики посмертных изменений лёгких

Основной МРТ-характеристикой развития посмертных изменений в лёгких считается наличие градиента (разницы) интенсивностей МР-сигнала в вышерасположенной и нижерасположенной области относительно положения хранения тела после смерти (Рисунок 4). При визуальной оценке МР-томограмм наличие такого градиента интенсивности МР-сигнала нами было зарегистрировано уже в наблюдениях группы 1 (давность смерти до 6 часов): в 75% случаев на T1-ВИ и в 66,7% – на T2-ВИ. При увеличении длительности посмертного периода изменения частоты наблюдений с определяемым градиентом МР-сигнала носили волнообразный характер как на T2-ВИ, так и на T1-ВИ, наиболее часто он визуализировался в наблюдениях группы 6 с давностью смерти 36-48 часов (в 80,0% на T1-ВИ и в 90,0% случаев на T2-ВИ соответственно).

В результате количественного анализа средних значений интенсивностей МР-сигнала установлено постепенное увеличение их значений при увеличении длительности посмертного периода. Более выраженный подъем значений зарегистрирован на T1-ВИ (Рисунок 5). При этом рассчитанные соотношения интенсивностей МР-сигнала ниже- и вышерасположенной области, документирующие картину визуального градиента ткани лёгких, имели максимальные значения в группах 4, 5 и 8, то есть при давности смерти 18-36 часов и более 60 часов.

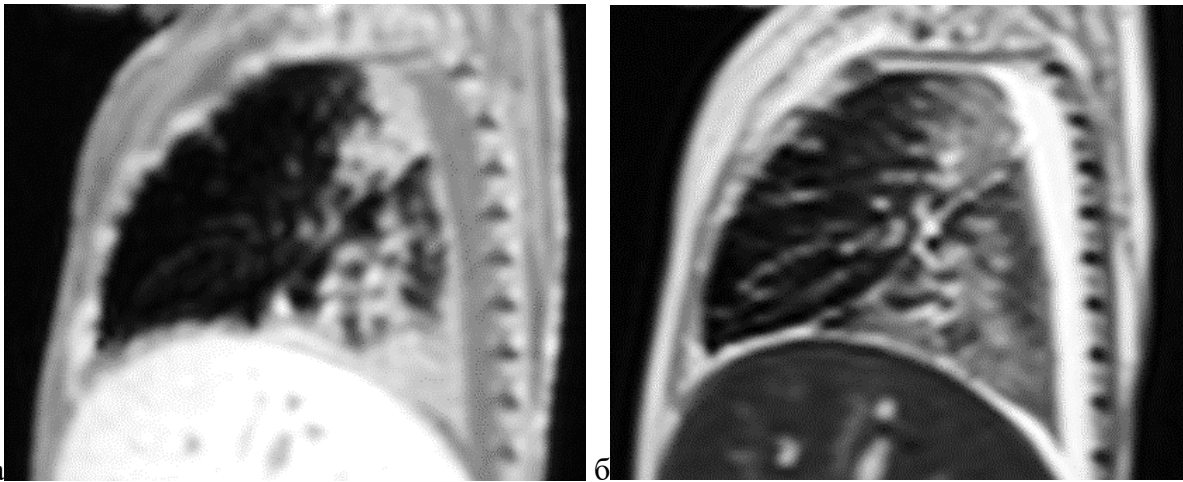


Рисунок 4 – Посмертное МРТ-исследование тела новорожденного, МР-томограммы лёгких, сагиттальная проекция. Четкая линия градиента интенсивности МР-сигнала вентральной и дорзальной областей лёгкого, давность смерти 25 часов 35 минут: а – Т1-ВИ; б – Т2-ВИ

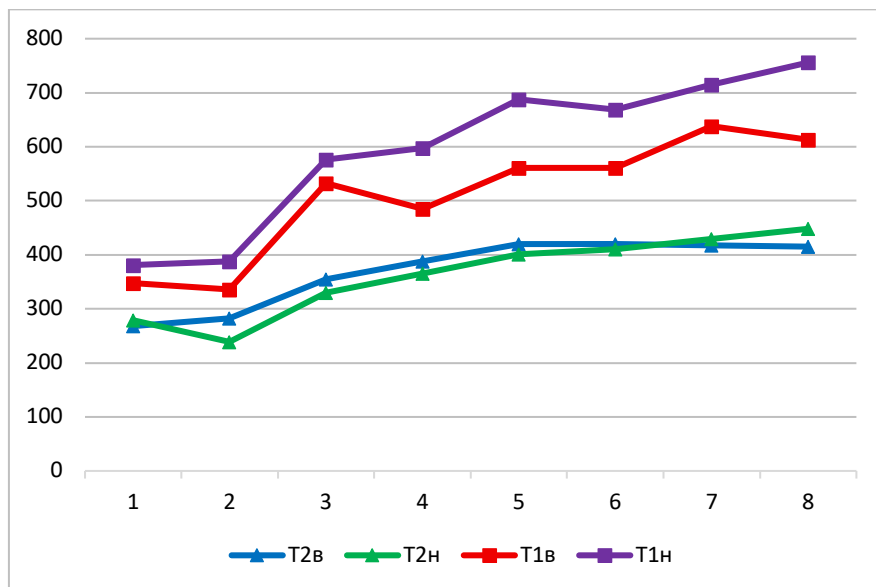


Рисунок 5 – Динамика изменения значений интенсивности сигнала ткани выше- (в) и нижележащей (н) области лёгких в зависимости от давности смерти. Ось абсцисс – группы в зависимости от длительности посмертного периода. Ось ординат – значения интенсивности сигнала на Т1-ВИ и Т2-ВИ (у.е.)

Микроскопическая картина строения легких на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, соответствовала постконцептуальному возрасту умерших. Увеличение же длительности посмертного периода сопровождалось выраженностью процессов внутрисосудистого гемолиза и отхождением эпителия от базальной мембраны в бронхах. Так, в наблюдениях группы 1 (с давностью смерти менее 6 часов) в просвете всех ветвей артерий и вен наблюдались клетки крови и отсутствовали признаки гемолиза. При увеличении давности смерти установлено уменьшение значений медианы доли артерий и вен с клетками крови и, наоборот, доли сосудов с признаками гемолиза. Наблюдающееся в группе 1 тесное прилегание эпителия в бронхах во всех других группах представлено его десквамацией, частота и размеры которой существенно увеличены при давности смерти более 18 часов. Более выраженные изменения сосудов и десквамации эпителия в бронхах зарегистрированы нами в нижерасположенной области легких.

При анализе иммуногистохимических препаратов ткани лёгких с антителами к CD34 и CD31 установлены «вздыбленность» эндотелиоцитов и гофрированный вид

эндотелиального слоя в артериях (через 18 часов после смерти), отхождение эндотелиоцитов от базальной мембраны (через 18 часов), появление дефектов в эндотелиальной выстилке (через 36 часов) вплоть до полного ее отсутствия (через 60 часов) в артериях и венах. На препаратах с антителами к СК7 и к сурфактантам А1 и В1 отмечено снижение интенсивности реакции пневмоцитов и эпителия бронхов спустя 18 часов после смерти.

Посмертные МРТ и патолого-анатомические характеристики посмертных изменений головного мозга

Основными критериями нормального состояния головного мозга на МР-томограммах считаются четкая визуализация борозд и извилин и дифференциация серого и белого вещества при отсутствии очаговых и диффузных патологических изменений. При визуальной оценке МР-томограмм умерших новорожденных уже в группе 1 с давностью смерти менее 6 часов на Т2-ВИ и Т1-ВИ в 16,7% наблюдений установлена выраженная сглаженность борозд и извилин головного мозга, а также в 16,7% они совсем не визуализировались. При увеличении длительности посмертного периода частота выраженной их сглаженности возрастает, наибольшая же их доля с отсутствием визуализации зарегистрирована в группе 5 (давность смерти 24-36 часов). При этом визуальные признаки дифференцировки серого и белого вещества головного мозга на Т2-ВИ и Т1-ВИ четко определялись во всех наблюдениях группы 1, лишь в 13,3% наблюдений группы 4 (давность смерти 12-18 часов) и не определялись в группах 5-8 с длительностью посмертного периода более 24 часов (Рисунок 6).

На основании проведенного количественного анализа интенсивностей МР-сигнала установлено выраженное повышение их значений на Т1-ВИ и более плавное на Т2-ВИ. Наиболее значимое межгрупповое их повышение зарегистрировано на Т1-ВИ в группе 2 с давностью смерти 6-12 часов (на 28,3% и 26,8% соответственно в выше- и нижерасположенной области головного мозга) по сравнению с показателями группы 1 ($p < 0,05$). В качестве характерной особенности МР-картины головного мозга установлено отсутствие визуального градиента и отсутствие значимых различий интенсивностей МР-сигнала выше- и нижерасположенной области при увеличении длительности посмертного периода, что, видимо, отражает особенности его кровоснабжения. Рассчитанные значения оригинального показателя посмертного состояния головного мозга (М) указывают на гиперболическое его снижение при увеличении длительности смертного периода (Рисунок 7).

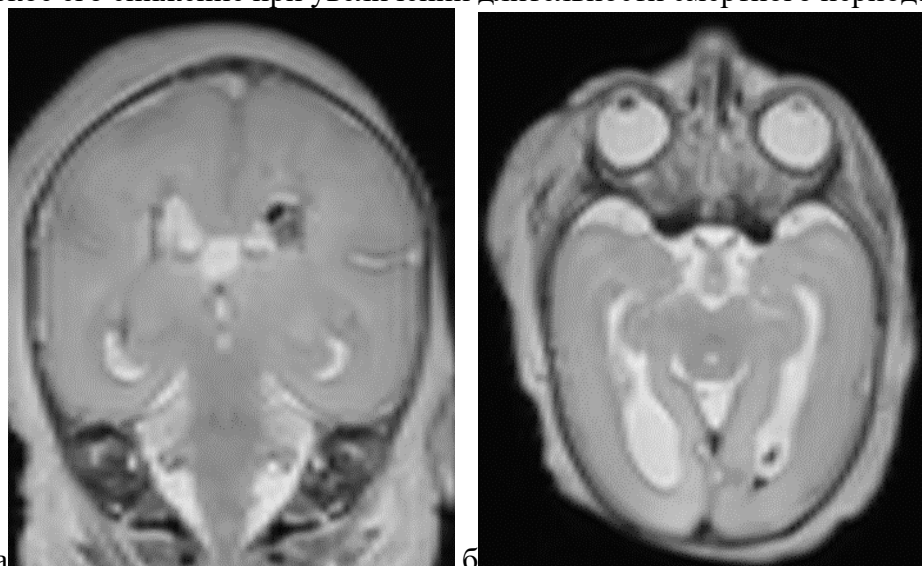


Рисунок 6 – Посмертная МРТ головного мозга новорожденного, давность смерти 45 часов 40 минут, Т2-ВИ: а - фронтальная проекция; б – аксиальная проекция. Борозды и извилины нормальной конфигурации не визуализируются, отсутствие разницы и линии градиента интенсивностей МР-сигнала выше- и нижерасположенной головного мозга

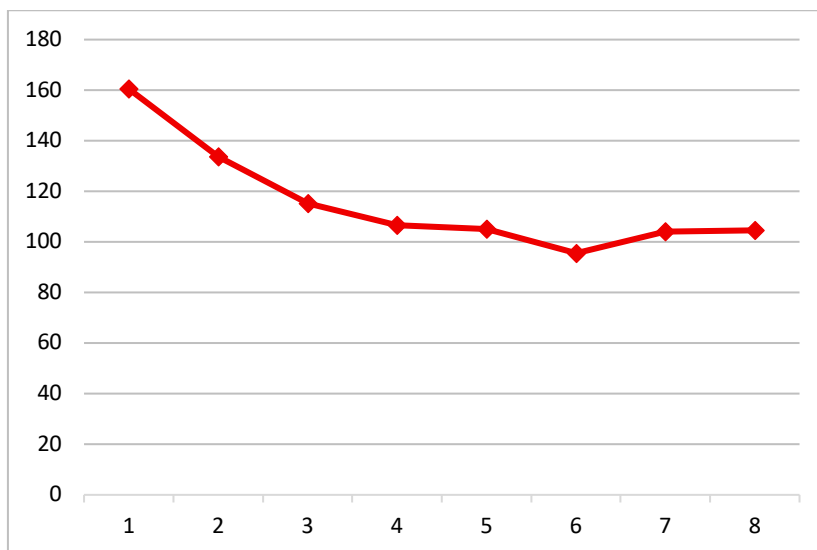


Рисунок 7 – Средние значения оригинального показателя посмертного состояния головного мозга (М) в зависимости от давности наступления смерти. Ось абсцисс: группы в зависимости от длительности посмертного периода, ось ординат: значения М (у.е.)

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, головного мозга умерших новорожденных группы 1 (давность смерти менее 6 часов) выявлены небольшие просветления вокруг отдельных глиоцитов и капилляров в белом веществе головного, в наблюдениях групп 2 и 3 (давность смерти 6-18 часов) - признаки лизиса отдельных нейронов и глиальных клеток, а в группах 3-5 (давность смерти 12-36 часов) – разреженное расположение зернистых клеток за счет наличия вокруг клеточных просветлений во внутреннем зернистом слое мозжечка. В группах 6-9 (давность смерти свыше 36 часов) вышеописанные изменения носят более выраженный и диффузный характер, однако без явных различий в выше- и ниже расположенной области головного мозга.

На основании проведенного морфометрического анализа препаратов установлено, что при увеличении длительности посмертного периода отмечается параболическое увеличение средних значений показателей вокруг клеточных просветлений и вокруг сосудистых просветлений, имеющих максимальные значения в группе 9 с давностью смерти более 72 часов (Рисунок 8).

Одновременно с этим зарегистрировано волнообразное увеличение и значений рассчитанной степени вакуолизации белого вещества, максимальные показатели которой отмечены в группе 9, превышающие исходные значения группы 1 в 6,9 раза для лобной и в 6,3 раза для затылочной долей ($p < 0,05$). При этом во всех исследованных группах отсутствовали значимые различия изученных показателей в выше- и ниже расположенной области головного мозга.

При иммуногистохимических исследованиях ткани головного мозга выявлено уменьшение количества астроцитов, а также количества и размеров их отростков на препаратах с антителами к GFAP при длительности посмертного периода более 12 часов, уменьшение количества S100 окрашенных астроцитов и их отростков. В результате проведенного морфометрического анализа установлено прогрессирующее уменьшение средних значений относительной площади GFAP-позитивно окрашенных клеток в белом веществе головного мозга при увеличении длительности посмертного периода, значимо отличающихся в группах 3-9 с давностью смерти более 12 часов от показателей группы 1 ($p < 0,05$).

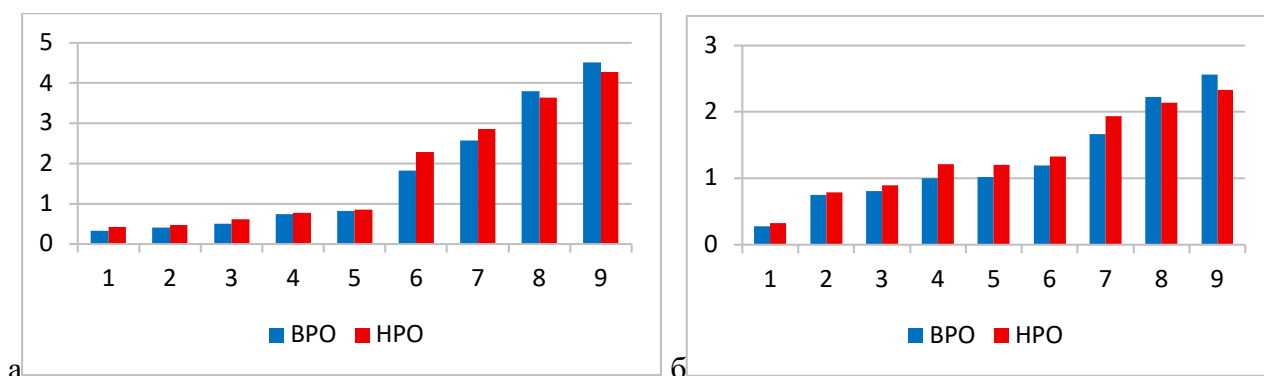


Рисунок 8 – Значения (у.е.) показателей вокруг клеточных (а) и вокруг сосудистых (б) просветлений в белом веществе выше- (синий цвет) и нижерасположенной области (красный цвет) головного мозга новорождённых в зависимости от давности смерти.

Таким образом, на основании комплексного посмертного исследования нами установлены основные МРТ и патолого-анатомические характеристики посмертных (трупных) изменений и установлена динамика их развития в печени, легких и головном мозге умерших новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Характеристики ткани печени, лёгких и головного мозга умерших новорожденных претерпевают изменения в раннем посмертном периоде, что доказано при комплексном посмертном исследовании. Динамика и степень выраженности ранних посмертных изменений у новорожденных, верифицированные в ходе комплексного МРТ-анализа и патолого-анатомического исследования, определяются продолжительностью посмертного интервала и органоспецифичностью тканей.

2. При посмертной МРТ печени умерших новорожденных ранними посмертными признаками являются мозаичность ткани и наличие градиента интенсивности МР-сигнала выше- и нижележащей областей печени (относительно положения хранения тела после смерти), которые регистрируются уже в период до 6 часов после смерти. Установлено, что мозаичность структуры печени наиболее характерна для первых 12 часов после смерти (83,3–90,9% наблюдений) с последующим снижением частоты ее выявления до 60 часов (45,5%). Частота регистрации градиента МР-сигнала прогрессивно возрастала в посмертном интервале от 6 до 60 часов (с 16,6% до 88,9%). Денситометрическая оценка выявила повышение средних значений интенсивности сигнала на T1-ВИ по мере увеличения давности смерти, при этом значения сигнала нижележащих областей всегда были выше вышележащих – от 22,6% в период 24-36 часов до 58,6 % в группе менее 6 ч, при этом максимум значений сигнала в верхних отделах органа регистрировался при давности 48-60 ч, а в зависимых нижних отделах — 36-48 ч. Соотношения значений интенсивностей МР-сигнала ниже- и вышележащей областей имели максимальные значения при давности смерти менее 6 ч.

3. При микроскопии гистологических препаратов ткани печени выявлено уменьшение полнокровных междольковых сосудов с увеличением частоты гемолиза эритроцитов (спустя 24 часа), прогрессирования лизиса ядер вакуолизации и цитоплазмы гепатоцитов с дисконкомплексацией печеночных балок, а также отделения эндотелиоцитов (с ослаблением иммунореактивности CD34 и CD31 через 12 часов) и холангиоцитов при увеличении длительности посмертного периода. При морфометрии ацинусов печени установлено прогрессирующее увеличение площади синусоидов при одновременном снижении площади печеночных пластинок, более выраженное в зонах III ацинусов.

4. При визуальном анализе МР-томограмм лёгких в большинстве случаев (64%) выявлен градиент интенсивности сигнала между выше- и нижележащими областями. Данный признак регистрировался уже в раннем посмертном периоде до 6 часов (66,6%). Пик частоты

выявления градиента установлен при давности наступления смерти 18–24 часов, составив 90,0% на T2-ВИ и 80,0% на T1-ВИ. Однако закономерности частоты выявления градиента от давности наступления смерти не установлено.

При количественном анализе интенсивностей МР-сигнала на T2-ВИ и T1-ВИ установлено незначительное снижение в группе с длительностью посмертного периода 6-12 часов, а затем повышение их средних значений при увеличении длительности посмертного периода. Во всех исследуемых группах интенсивность МР-сигнала на T1-ВИ в нижележащих областях стабильно превышала аналогичные показатели в вышерасположенных областях.

5. На гистологических препаратах лёгких установлено отхождение эпителия от базальной мембраны в бронхах и прогрессирование внутрисосудистого гемолиза при увеличении длительности посмертного периода.

На иммуногистохимических препаратах лёгких с антителами к CD34 и CD31 выявлены «вздыбленность» эндотелиоцитов и гофрированный вид эндотелиального слоя в артериях (через 18 часов после смерти), отхождение эндотелиоцитов от базальной мембраны (через 18 часов), появление дефектов в эндотелиальной выстилке (через 36 часов) вплоть до полного ее отсутствия (спустя 60 часов) в артериях и венах. При анализе препаратов с антителами к СК7 и к сурфактантам A1 и V1 отмечено снижение интенсивности реакции пневмоцитов и эпителия бронхов спустя 18 часов после смерти.

6. Ведущими визуальными МРТ-признаками развития ранних посмертных изменений головного мозга новорожденных являются увеличение частоты выявления патологического сглаживания борозд и извилин и снижения дифференцировки серого и белого вещества при увеличении давности смерти. Нивелирование рельефа борозд и извилин коры головного мозга фиксировалось в 33,3% случаев уже в периоде до 6 часов после смерти. Четкая дифференцировка серого и белого вещества на T1- и T2-взвешенных изображениях, характерная для всех наблюдений до 6 часов, сохранялась лишь в 13,3% наблюдений к 18–24 часам. При этом четкая дифференцировка серого и белого вещества головного мозга отсутствовала при длительности посмертного периода более 24 часов, а нормальная типичная визуализация борозд и извилин – более 36 часов после смерти на МР-томограммах как на T1-ВИ, так и на T2-ВИ во всех наблюдениях новорожденных.

Важной особенностью развития ранних посмертных изменений головного мозга является отсутствие визуальных различий интенсивности МР-сигнала белого вещества головного мозга выше- и нижележащей области на T1-ВИ и T2-ВИ, а, следовательно, и отсутствие градиента интенсивности МР-сигнала между выше- и нижерасположенными областями на всем протяжении исследуемого посмертного периода (до 72 часов после смерти).

Количественный анализ выявил прогрессирующее нарастание интенсивности МР-сигнала по мере увеличения посмертного интервала. Наиболее значимый прирост показателей на T1-ВИ зафиксирован в группе с давностью смерти 6–12 ч, где значения превысили уровни группы с посмертным периодом до 6 часов на 28,3% в вышележащих и на 26,8% в нижележащих отделах ($p < 0,05$). Второй пик выраженного повышения (на 25,7% и 17,5% соответственно) отмечен в группе с давностью смерти 12–18 часов относительно данных предыдущего периода.

7. Микроскопическая картина посмертных изменений головного мозга новорожденных характеризуется формированием перичеллюлярных и периваскулярных просветлений, лизисом ядер нейроцитов и глиоцитов, а также вакуолизацией белого вещества и прогрессирующим уменьшением количества зернистых нейронов внутреннего слоя мозжечка.

При гистологическом изучении препаратов головного мозга небольшие просветления вокруг отдельных глиоцитов и капилляров в белом веществе зарегистрированы уже в наблюдениях группы 1 с давностью смерти менее 6 часов, признаки лизиса отдельных нейронов и глиальных клеток – в группах 2 и 3 с давностью смерти 6-18 часов. В результате морфометрического исследования выше- и вышерасположенных областей выявлено параболическое возрастание средних значений показателей вокруг клеточных просветлений

при увеличении давности смерти, значимо отличающихся в группе 3 с давностью смерти 12-18 часов от показателей группы 1 ($p < 0,05$), имеющих максимальные значения в группе 9.

На иммуногистохимических препаратах определяется уменьшение количества S100- и GFAP-позитивных астроцитов и их отростков, начиная с группы 2 с давностью смерти более 6 часов. На основании морфометрического анализа установлено прогрессирующее уменьшение значений относительной площади GFAP-позитивно окрашенных клеток в белом веществе головного мозга при увеличении длительности посмертного периода, значимо отличающихся от показателей группы 1 в группах 3-9 с давностью смерти более 12 часов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении посмертной МРТ и патолого-анатомического вскрытия необходимо учитывать длительность посмертного периода, определяющего развитие трупных (посмертных) изменений органов умершего новорожденного и соответствующую макроскопическую и микроскопическую картину. Определение последних позволяет проведение дифференциальной диагностики с прижизненной патологией и способствует установлению объективного диагноза.

2. Характеристики посмертных изменений лёгких и печени на МРТ в виде наличия градиента интенсивности МР-сигнала выше- и нижерасположенной областей, а также картины мозаичности ткани печени визуализируются уже в первые 6 часов после смерти. При этом явление наличия градиента МР-сигнала прогрессирует по мере увеличения посмертного периода, а выявление мозаичности ткани печени, наоборот, снижается в период от 12 до 60 часов посмертного периода. При увеличении длительности посмертного периода отмечается повышение значений интенсивностей МР-сигнала на T1-ВИ во всех изученных областях соответственно.

3. Основными МРТ-характеристиками ранних посмертных изменений головного мозга умерших новорожденных являются снижение дифференцировки серого и белого вещества и патологическое сглаживание борозд и извилин на T2-ВИ и T1-ВИ, определяемые уже в первые часы после смерти, и не имеющие нормальные показатели в 100% наблюдений уже спустя 36 часов после смерти. Важной особенностью посмертных изменений головного мозга является полное отсутствие различий интенсивности МР-сигнала между выше- и нижерасположенной областями на T2-ВИ и T1-ВИ, и, соответственно, отсутствием линии градиента на всем протяжении исследованного посмертного периода (до 72 часов).

4. Гистологические признаки посмертных изменений печени в виде уменьшения полнокровия междольковых сосудов, повышения частоты гемолиза эритроцитов в просвете расширяющихся синусоидов, отделения холангиоцитов от базальной мембраны желчных протоков, вакуолизации цитоплазмы и лизиса ядер гепатоцитов, а также дисконфлексии возрастают при увеличении длительности посмертного периода.

5. Посмертные микроскопические изменения лёгких представлены отхождением эпителия от базальной мембраны в бронхах (спустя 6 часов), прогрессированием внутрисосудистого гемолиза (через 6 часов), а также снижения интенсивности окрашивания пневмоцитов (при реакциях СК7 и сурфактантов A1 и B1) (через 18 часов) и выявления на иммуногистохимических препаратах дефектов эндотелия сосудов (при реакциях CD34 и CD31) (через 36 часов).

6. На гистологических препаратах головного мозга умерших новорожденных посмертные изменения характеризуются лизисом ядер нейронов и глиальных клеток, уменьшением количества зернистых нейронов внутреннего слоя мозжечка, а также прогрессирующим увеличением вокруг клеточных и вокруг сосудистых просветлений, вакуолизацией белого вещества. На иммуногистохимических препаратах при увеличении длительности посмертного периода отмечается уменьшение количества астроцитов с уменьшением количества и размеров их отростков (при реакции GFAP и S100).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Посмертная МРТ характеристика трупных гипостазов в печени и легких новорожденных и младенцев / Туманова У.Н., Услонцев Д.Н., **Савва О.В.**, Крупнов Н.М., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // *Детская медицина Северо-Запада*, 2020, Т.8, №1. С. 341-342.
2. Посмертная МРТ характеристика трупных гипостазов у новорожденных / У. Н. Туманова, В. Г. Быченко, Д. Н. Услонцев, **Савва О.В.** и др. // *Радиология – 2020: Материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов.* – Красногорск: МЕДИ Экспо, 2020. – С. 61-62.
3. Посмертная лучевая характеристика динамики развития неспецифических посмертных изменений тела новорожденного / Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Быченко В.Г. и др. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 35-54.
4. Посмертная оценка отека головного мозга / Щеголев А.И., Туманова У.Н., **Савва О.В.** // *Архив патологии.* 2022. - № 6. - С. 74-80.
5. Характеристика структурных морфологических изменений печени в зависимости от давности смерти / Щеголев А.И., Туманова У.Н., **Савва О.В.** // *Судебно-медицинская экспертиза.* – 2023. – Т. 66, № 1. – С. 50-54.
6. Характеристика гистохимических, молекулярно-генетических и лучевых изменений печени в зависимости от давности смерти / Щеголев А.И., Туманова У.Н., **Савва О.В.** // *Судебно-медицинская экспертиза.* – 2023. – Т. 66, № 3. – С. 59-63.
7. Особенности МРТ характеристик посмертных изменений печени и лёгких умерших новорожденных в зависимости от давности смерти / Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Быченко В.Г., Щеголев А.И. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 95-112.
8. Посмертные гипостазы печени у новорождённых: лучевые и патологоанатомические характеристики / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // *Digital Diagnostics.* – 2024. – Т. 5, № S1. – С. 95-97.
9. Morphometric Indicators of Liver Acini of Deceased Newborns Depending on the Time of Death / Shchegolev A.I., Tumanova U.N., **Savva O.V.**, Sukhikh G.T. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2024. – Vol. 177, No. 1. – P. 109-114.
10. Morphometric Characteristics of Postmortem Changes in the Brain of Newborns Depending on the Duration of the Postmortem Period / Shchegolev A.I., Tumanova U.N., **Savva O.V.**, Sukhikh G.T. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2024. – Vol. 177, No. 4. – P. 497-501.
11. Immunohistochemical Expression of GFAP in the Brain Astrocytes of Deceased Newborns Depending on the Postmortem Interval / Shchegolev A.I., Tumanova U.N., **Savva O.V.**, Sukhikh G.T. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 2024. – Vol. 178, No. 1. – P. 105-109.
12. Характеристика посмертных изменений головного мозга / Щеголев А.И., Туманова У.Н., **Савва О.В.** // *Судебно-медицинская экспертиза.* – 2024. – Т. 67, № 6. – С. 56-61.
13. Астроциты головного мозга: классификация, морфологические и иммуногистохимические характеристики / Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Щеголев А.И. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2024. – № 3. – С. 114.
14. Основные причины и механизмы развития отека головного мозга / Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Щеголев А.И. // *Современные проблемы науки и образования.* 2022. № 6-2. С. 15.
15. Возможности посмертного МРТ исследования легких для определения давности наступления смерти новорожденных / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Ковалев А.В., Услонцев Д.Н., Щеголев А.И. // *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2021:*

материалы международного конгресса / под ред. проф. В.А. Клевно – М: Ассоциация СМЭ, 2021. – С. 127-129.

16. Перспективы использования посмертной МРТ новорожденных для установления давности наступления смерти / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Услонцев Д.Н., Щеголев А.И. // Материалы I научно-практической конференции Межрегионального танаториорадиологического общества, посвященной памяти Н.М. Крупнова. М.: МОО «МТО», 2021. С. 122-141.

17. Посмертная МРТ оценка трупных гипостазов печени у новорожденных при отечном синдроме/ Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Щеголев А.И. // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2022: материалы международного конгресса / под ред. проф. В.А. Клевно – М: Ассоциация СМЭ, 2022 – с. 190 – 191.

18. Посмертная МРТ головного мозга новорожденных для установления давности наступления смерти / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Услонцев Д.Н., Щеголев А.И. // Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке: сб. науч. тр. Республ. науч.-практич. конф. мед. фак. КРСУ им. Б.Н. Ельцина с межд. участием. Вып. 22. - Бишкек: Изд-во КРСУ, 2022. – С. 127 – 129.

19. Посмертная МРТ и морфологическая оценка изменений головного мозга новорожденных в зависимости от длительности посмертного периода / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Услонцев Д.Н., Щеголев А.И. // Сборник научных трудов «Лучевая диагностика для патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы: от прижизненной к посмертной. МОО «МТО», 2022. С. 68-78.

20. Возможности оценки отека головного мозга у умерших новорожденных при посмертной МРТ: истинный отек или посмертное перераспределение жидкости? / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Сборник научных трудов «Лучевая диагностика для патологической анатомии и судебно-медицинской экспертизы: от прижизненной к посмертной. МОО «МТО», 2022. С. 79-98.

21. Посмертная МРТ характеристика головного мозга умерших новорожденных в зависимости от давности наступления смерти / Туманова У.Н., **Савва О.В.**, Быченко В.Г., Щеголев А.И. // Тезисы. XV Всероссийский образовательный конгресс Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии. – М: МЕДИ Ивент, 2022. С.93-95.

22. МРТ характеристика посмертных изменений головного мозга умерших новорожденных с анемией / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики – 2024: тезисы. М.: Ассоциация судебно-медицинских экспертов, 2024. – С. 189-191.

23. Изменения МРТ характеристик печени умерших новорожденных с пороками сердца в зависимости от давности смерти / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // Материалы XIV Пленума Российского общества патологоанатомов, Уфа, 24–25 мая 2024 года. – М.: ИД "АБВ-пресс", 2024. – С. 50-51.

24. МРТ характеристика посмертных изменений головного мозга умерших новорожденных с отечным синдромом / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // Радиология - 2024: Материалы конгресса. – М.: МЕДИ_Экспо, 2024. – С. 167-168.

25. Посмертные изменения головного мозга умерших новорожденных: лучевые и патологоанатомические характеристики / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Щеголев А.И. // Мать и Дитя - 2024: Сборник тезисов XXV Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума, – М.: ООО "МЕДИ Экспо", 2024. – С. 173-174.

26. Дифференциальная диагностика посмертных изменений при интерпретации данных посмертных лучевых исследований: вопросы и ответы / **Савва О.В.**, Туманова У.Н., Быченко В.Г., Щеголев А.И. // Танаториорадиология для практики и науки: Сборник научных трудов IV научно-практической конференции Межрегионального Танаториорадиологического Общества с международным участием. – МОО «МТО», 2024. – С. 48-61.

27. Лучевые и патологоанатомические характеристики посмертных изменений печени умерших новорожденных / **О. В. Савва**, У. Н. Туманова, А. И. Щеголев //

Танатораддиология: настоящее и будущее: Материалы V научно-практической конференции Межрегионального Танатораддиологического Общества. – МОО «МТО», ООО Издательский дом "Практическая медицина", 2025. – С. 84-106.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Крупнов Н.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И., Быченко В.Г., Ванюков В.Н., Услонцев Д.Н., **Савва О.В.** Способ определения давности наступления смерти / Патент на изобретение RU 2746665 С1, 19.04.2021. Заявка от 22.10.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СК7 – цитокератин 7
GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок
m – ошибка среднего
M – среднее значение
Me – медиана
P – периметр синусоидов
Q1 – нижний квартиль
Q3 – верхний квартиль
SD – стандартное отклонение
S_г – площадь печеночных пластинок (трабекул)
S_к – площадь ядер клеток глии
S_{син} – площадь синусоидов
S_с – площадь поперечно срезаемых сосудов (головной мозг)
S_{пз} – площадь поля зрения
S_{пк} – площадь участков вокруг клеточных просветлений
S_{пс} – площадь участков вокруг сосудистых просветлений
S сум – суммарное значение площади вакуолей
T – Тесла
A_г – артерии с признаками внутрисосудистого гемолиза
A_э – артерии с наличием в их просвете элементов крови
B_г – вены с признаками внутрисосудистого гемолиза
BИ – взвешенное изображение
BКП – вокруг клеточные просветления
BСП – вокруг сосудистые просветления
BPO (в) – вышерасположенная область
Bэ – вены с наличием в их просвете элементов крови
ИС – интенсивность сигнала
КТ – компьютерная томография
MДА_г – междольковые артерии с признаками внутрисосудистого гемолиза
MДА_э – междольковые артерии с наличием в их просвете элементов крови
MДB_г – междольковые вены с признаками внутрисосудистого гемолиза
MДB_э – междольковые вены с наличием в их просвете элементов крови
MPT – магнитно-резонансная томография
HPO (н) – нижерасположенная область
OПC – относительная площадь синусоидов
CBБВ – степень вакуолизации белого вещества
C_г – синусоиды с признаками внутрисосудистого гемолиза
C_э – синусоиды с наличием в их просвете элементов крови
T1BИв – значение ИС вышерасположенной области на T1-BИ
T2BИв – значение ИС вышерасположенной области на T2-BИ

T1ВИн – значение ИС нижерасположенной области на T1-ВИ

T2ВИн – значение ИС нижерасположенной области на T2-ВИ

у.е. – условная единица

ФФ – фактор формы

ЦВэ – центральные и собирательные вены с наличием в их просвете элементов крови

ЦВг – центральные и собирательные вены с признаками внутрисосудистого гемолиза

АННОТАЦИЯ

Савва Оксана Владимировна (Российская Федерация)

Характеристика неспецифических посмертных изменений тел новорожденных: посмертные МРТ и морфологические сопоставления

Диссертация посвящена изучению посмертных изменений внутренних органов с помощью лучевых методов исследования и патолого-анатомических вскрытий, а также их сопоставлению. В ходе научного исследования выявлены гистологические и морфометрические показатели различных зон печеночных ацинусов и особенности динамики посмертных изменений ткани выше- и нижерасположенной области печени, лёгких и головного мозга в зависимости от положения хранения тела после смерти, отражающие развитие трупных изменений. Установленные данные послужат необходимой основой для проведения дифференциальной диагностики прижизненно развившихся патологических процессов и заболеваний с посмертными изменениями, и, соответственно, повышению эффективности патолого-анатомической диагностики, объективизируя тем самым определение звеньев танатогенеза и причины смерти новорожденного. Сведения об особенностях иммуногистохимических реакций в зависимости от длительности посмертного периода имеют научно-прикладное значение для возможности их использования в качестве маркеров эндотелиоцитов кровеносных сосудов, эпителия бронхов и пневмоцитов, астроцитов и глиальных клеток, а также необходимости направления данных образцов тканей, полученных при аутопсии, для дополнительных молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований.

ABSTRACT

Savva Oksana Vladimirovna (Russian Federation)

Characterization of non-specific postmortem changes in the bodies of newborns: postmortem MRI and morphological comparisons

This dissertation examines postmortem changes in internal organs using radiological examination methods and pathological autopsies, as well as their comparison. The study identified histological and morphometric parameters of various zones of the liver acini and the dynamics of postmortem tissue changes in the superior and inferior regions of the liver, lungs, and brain, depending on the postmortem storage position of the body, reflecting the development of cadaveric changes. The established data will serve as the necessary basis for conducting differential diagnostics of pathological processes and diseases that developed during life with postmortem changes, and, accordingly, increasing the effectiveness of pathological-anatomical diagnostics, thereby objectifying the definition of thanatogenesis links and the cause of death of a newborn. Information on the characteristics of immunohistochemical reactions depending on the duration of the postmortem period is of scientific and applied significance for the possibility of their use as markers of endotheliocytes of blood vessels, bronchial epithelium and pneumocytes, astrocytes and glial cells, as well as the need to send these tissue samples obtained during autopsy for additional molecular biological and molecular genetic studies.