

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

диссертационная работа на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук на тему:

«Оперативное родоразрешение при патологическом прикреплении плаценты в зависимости от степени инвазии, выявленной на основании клинико-диагностических данных»

Специальность: 3.1.4. - Акушерство и гинекология

Научный руководитель: д.м.н., проф. Шмаков Р.Г.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Щеголев А.И.

Исполнитель: Забелина Т.М.

Москва 2022 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4-10
Актуальность исследования.....	4-6
Цель исследования.....	6
Задачи исследования.....	6-7
Научная новизна исследования.....	7
Практическая значимость.....	7
Положения, выносимые на защиту.....	8-9
Внедрение результатов исследования в практику.....	8
Личный вклад автора.....	9
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	9
Апробация работы.....	9
Структура и объем диссертации.....	9-10
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11-30
1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез вращающейся плаценты.....	11-17
1.2. Классификация вращающейся плаценты.....	17-20
1.3. Диагностика вращающейся плаценты.....	20-23
1.4. Выбор срока родоразрешения при вращении плаценты.....	23-24
1.5. Методы операции при вращении плаценты.....	24-27
1.6. Методы профилактики и остановки кровотечения при вращении плаценты.....	27-30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31-42
2.1. Дизайн проведенного исследования.....	31-36
2.2. Методы исследования.....	36-42
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	36-37
2.2.2. Методы инструментальной визуализации: УЗИ и МРТ.....	37-38
2.2.3. Патоморфологическое исследование.....	38
2.2.4. Иммуногистохимическое исследование.....	38-39
2.2.5. Методика операции.....	39-41
2.2.6. Методы оценки объема кровопотери.....	41-42
2.2.7. Статистические методы.....	42
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ..	43-53
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54-101
4.1. Связь анатомо-топографических типов вращающейся плаценты с факторами риска.....	54-63
4.1.1. Анатомо-топографическая классификация типов вращающейся плаценты.....	54-57
4.1.2. Факторы риска развития вращающейся плаценты.....	57-63

4.2. Чувствительность и специфичность эхографического, магнитно-резонансного методов исследований с учетом анатомо-топографических типов вставания плаценты.....	63-70
4.2.1. Ультразвуковое исследование вставания плаценты.....	63-67
4.2.2. Магнитно-резонансное исследование вставания плаценты.....	67-70
4.3. Виды техники оперативного родоразрешения, методов профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографических типов вставания плаценты и с учетом возможных осложнений.....	70-82
4.4. Патоморфологическое исследование тканей рубца с вставания плаценты.....	82-86
4.5. Иммуногистохимическое исследование тканей у пациенток с вставанием плаценты.....	86-94
4.6. Состояние здоровья новорожденных в зависимости от срока родоразрешения и анатомо-топографического типа вставания плаценты	94-100
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101-121
ВЫВОДЫ.....	122-123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124-125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126-127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128-148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Врастание плаценты - тяжелое акушерское осложнение, связанное с высоким риском массивной кровопотери, гистерэктомии и недоношенности новорожденных. Причинами развития данной патологии являются повреждение эндометрия и нарушение имплантации плодного яйца. По степени инвазии плаценты в подлежащие ткани выделяют placenta accreta (приращение плаценты к мышечному слою), placenta increta (врастание плаценты в мышечный слой) и placenta percreta (прорастание плаценты всех слоев матки). Частота и степень тяжести материнской заболеваемости напрямую зависит от глубины врастания плаценты в окружающие ткани (1).

Если 80 лет назад патологическое прикрепление плаценты связывали с ручным отделением плаценты, кюретажем стенок матки и эндометритом, то в настоящее время одной из основополагающих причин является – рубец на матке после кесарева сечения (КС) (2).

По данным Калифорнийского института акушерства и гинекологии, к 2020 году частота кесаревых сечений достигнет 56,2%, что приведет к развитию 4504 новых случаев врастания плаценты ежегодно (3–5).

Ультразвуковое (УЗИ) и магнитно-резонансное (МРТ) исследования являются высокочувствительным и специфическими методами пренатальной диагностики врастания плаценты (2,6,7). Они позволяют установить диагноз и определить метод хирургической техники. Окончательное определение степени инвазии плаценты происходит только во время операции по клинко-анатомическим критериям и подтверждается уже после операции с помощью патоморфологического исследования (8,9).

Одним из дополнительных методов изучения тканей является иммуногистохимическое исследование. В результате ретроспективного анализа

установлена взаимосвязь аномалий структуры миометрия с изменением количественного содержания коллагена (I и III) или нарушением их соотношения. Снижение показателей данных маркеров приводит к уменьшению механической прочности ткани (10,11). Выявлена зависимость между полиморфизмом генов коллагена, несостоятельностью рубца на матке и вращением плаценты (12,13). Кроме того, найдена взаимосвязь между увеличением концентрации цитокератина (СК-7) и нарушением плацентации (14). Также определено влияние металлопротеиназ и ассоциированного с ним эндоглина на развитие сосудистых мальформаций, являющихся характерной чертой вращающейся плаценты (15). Однако, остается неизученным вопрос влияния данных маркеров на тяжесть вращающейся плаценты.

Актуальным методом лечения вращающейся плаценты является проведение реконструктивной кровосберегающей операции. Наибольшую сложность для осуществления органосохраняющей операции составляет инвазия плаценты в параметрий и переднюю стенку мочевого пузыря. В данных ситуациях часто прибегают к отсроченной или немедленной гистерэктомии (9).

Для интраоперационного уменьшения объема кровопотери существуют несколько методов: комплексный компрессионный гемостаз, временная окклюзия, перевязка и эмболизация сосудов, кровоснабжающих матку. По данным мировых исследований баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий не ассоциируется с улучшением материнских исходов (16,17). Применение комплексного компрессионного гемостаза, окклюзия общих подвздошных сосудов или ручная компрессия аорты являются наиболее оптимальными методами остановки кровотечения. Баллонная тампонада матки актуальна для уменьшения риска раннего послеродового гипотонического кровотечения (7,18,19).

Патологическое прикрепление плаценты несет риск осложнений не только для матери, но и для новорожденного. Сроки родоразрешения определяются

согласно выраженности патологического прикрепления плаценты и варьируют от 33 до 36 недель беременности. Частота экстренного родоразрешения увеличивается со степенью и объемом врастания плаценты, что влияет на развитие дыхательных, нервно-вегетативных осложнений, а также других осложнений, связанных с недоношенностью новорожденных (20,21).

В связи с резким скачком частоты встречаемости врастания плаценты, появляется необходимость в оптимизации алгоритмов диагностики патологии для выбора оптимального метода и срока родоразрешения.

Понимание сопряженности мультидисциплинарного подхода и внедрения актуальных стандартов в предикции, диагностике и оперативном пособии определяют цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования: определить тактику оперативного родоразрешения при патологическом прикреплении плаценты в зависимости от степени распространенности инвазии, выявленной на основании клинико-диагностических маркеров.

Задачи исследования:

1. Выявить связь анатомо-топографических типов врастания плаценты с возможными факторами риска.
2. Оценить чувствительность и специфичность эхографического, магнитно-резонансного методов исследований при различных анатомо-топографических типах врастания плаценты.
3. Определить особенность техники оперативного родоразрешения, методов профилактики и остановки кровотечения, интра- и постоперационных осложнений в зависимости от анатомо-топографических типов врастания плаценты.

4. Выявить корреляцию уровня иммуногистохимических маркеров (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7, CD-105) с глубиной врастания плаценты.

5. Проанализировать состояние здоровья новорожденных в зависимости от анатомо-топографического типа врастания плаценты.

Научная новизна исследования

В работе проанализирована корреляция между интраоперационной картиной и клинико-анамнестическими данными, результатами инструментальных, патоморфологических и иммуногистохимических методов исследования для прогнозирования площади и степени выраженности патологического прикрепления плаценты и выбора оптимальной техники оперативного родоразрешения. Также в ходе исследования оценен вклад иммуногистохимических маркеров (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7, CD-105) в патогенез аномальной плацентации.

Практическая значимость

В результате проведенного исследования разработан алгоритм для выбора техники родоразрешения при врастании плаценты в зависимости от его топографии для снижения риска развития материнских осложнений (снижение объема кровопотери, длительности операции и количества гистерэктомий).

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами риска развития врастания плаценты являются: высокий паритет (4 и более родов в анамнезе, $p=0,045$, ОР=1,65, 95% ДИ=1,26-2,16 площадь под кривой 0,625, $p = 0,029$, чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% > 3.5), кесарево сечение в анамнезе ($p=0,045$, ОР=1,24 95% ДИ=1,18-1,52), хронический эндометрит ($p=0,002$, ОР=1,41, 95% ДИ=1,21-1,65) и

недифференцированная дисплазия соединительной ткани ($p < 0,005$, OR = 1,31, 95% ДИ=1,18-1,45) на фоне предлежания плаценты в данную беременность.

2. Глубина инвазии плаценты, выявленная с помощью УЗИ (чувствительность 82,3%, специфичность 40%), МРТ (чувствительность 77,1%, специфичность 71,4%) и подтвержденная патоморфологическим исследованием (чувствительность 78,1%, специфичность 88,6%), соответствует тяжести врастания плаценты, установленной на основании анатомо-топографических ориентиров, а также иммуногистохимического исследования, определяющего функциональное состояние рубца, выраженность спаечного процесса, неоангиогенеза, и гиперинвазивных свойств эпителиальных клеток ворсин хориона (повышение col I, III, MMP-14, CK7, CD105).

3. Для снижения рисков интраоперационных осложнений (массивное кровотечение, повреждение мочевого пузыря, гистерэктомия), увеличивающихся вместе с тяжестью анатомо-топографического типа врастания плаценты ($p < 0,001$), целесообразно выполнять донное кесарево сечение с последующей отсепаровкой мочевого пузыря и метропластикой на фоне комплексного компрессионного гемостаза, при его неэффективности применять хирургические методы остановки кровотечения (перевязка маточных артерий при кровопотере, составляющей 25% от ОЦК; внутренних подвздошных артерий при кровопотере, составляющей 30 % от ОЦК).

4. С тяжестью врастания плаценты увеличивается степень тяжести дыхательных нарушений новорожденных ($p = 0,003$), что обусловлено достоверным уменьшением срока родоразрешения. Новорожденные у матерей с тяжелыми типами врастания плаценты статистически чаще нуждаются в более длительной респираторной поддержке ($p = 0,003$) и стационарном лечении ($p < 0,001$).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику акушеров-гинекологов в 24 субъектах РФ, активно используются при обучении клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 2 в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе и постановке цели и задач, разработке дизайна, систематизации литературных данных по теме диссертации. Диссертант лично принимал участие в качестве ассистента хирурга в большинстве операций, производил забор биологического материала (участок плацентарной ткани и резецированного миометрия в области рубца) для проведения патоморфологического и иммуногистохимического анализа. Автором проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (17 июня 2022 года) и заседания

апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (29 августа 2022 года, протокол №7).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, пяти глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 5 диаграммами, 2 рисунками, 7 схемами, 26 таблицами и 9 фото. Список литературы включает 157 источников, из них 52 работы отечественных и 105 – зарубежных авторов.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология, патогенез вращения плаценты

В настоящее время отмечается активный рост патологической плацентации. Вращение плаценты в миометрий становится пандемией 21 века. По мировым данным за последние тридцать пять лет частота встречаемости патологии увеличилась с 1,7 до 577 на 10 000 родов (4,22).

Вращение плаценты является мультифакторным осложнением беременности, связанным с высоким риском интра- и постоперационного кровотечения, гистерэктомии и материнской смертности. По данным Росстата Российской Федерации от 2021 г, кровотечение в связи с отслойкой и предлежанием плаценты занимает 4 место в структуре материнской смертности (23). По результатам десятилетнего мета-анализа, включающего 128 исследований и 7858 женщин, выявлено, что основной причиной гистерэктомии является массивное кровотечение в 54,8% случаях при вращении и в 19,4% при предлежании плаценты. При этом материнская смертность зарегистрирована в 5,2 случаев на 100 гистерэктомий (24).

Первое крупное когортное исследование, посвященное аномальной плацентации было опубликовано еще в 1937 году. В статье описаны 20 проспективных и 86 ретроспективных клинических случаев патологической инвазии плаценты. Авторы выявили, что основным этиологическим фактором развития вращения плаценты является инструментальное выскабливание стенок матки. Из всех изученных пациенток только у одной был рубец на матке после кесарева сечения. С 1950 годов основные положения об этиологии вращения плаценты меняются, что вероятно, связано с повышением процента оперативных родоразрешений. Выдвинуто предположение, что увеличение частоты кесарева сечения влияет на рост патологической плацентации (25–27).

В настоящее время врастание плаценты считается ятрогенным заболеванием, напрямую зависящем от наличия рубца на матке (28). При этом экстренное кесарево сечение ассоциировано с большей вероятностью развития врастания плаценты в будущем по сравнению с плановым кесаревым сечением (29). Отмечена корреляция между риском развития патологической плацентации и количеством предыдущих кесаревых сечений. У беременных с рубцом на матке после одного кесарева сечения врастание плаценты развивается лишь в 3% случаев. Частота данной патологии у пациенток, перенесших 2, 3, 4 и 5 абдоминальных родоразрешений составляет 11%, 40%, 61%, 67%, соответственно (4,30). Однако четкой корреляции между глубиной инвазии ворсин хориона и количеством предыдущих кесаревых сечений не обнаружено (31). Стоит отметить, что интервал между абдоминальными оперативными родоразрешениями не влияет на риск развития врастания плаценты в будущем (32).

Согласно современным мировым исследованиям, наличие рубца на матке после кесарева сечения и предлежания плаценты в данную беременность является прогностическим признаком патологической плацентации (33). Результаты систематического обзора и мета-анализа утверждают, что с высоким риском врастания плаценты связана имплантация эмбриона в области рубца на матке (34,35).

Стоит отметить, что встречаются случаи врастания плаценты и без рубца на матке после кесарева сечения, этиологической основой которых служат – инструментальные вмешательства на матке (36). В когортном исследовании, включающим 157 случаев врастания плаценты, выявлено, что 18% женщин были первобеременными и 37% являлись первородящими и не имели кесарева сечения в анамнезе (37). Врастание плаценты без рубца на матке после кесарева сечения называется «истинным» врастанием и является наиболее тяжелым вариантом патологии. Данное обстоятельство объясняется тем, что инвазия ворсин плаценты происходит не локально – в область рубца, а по всей поверхности патологически

измененного эндометрия, что чаще всего и является причиной гистерэктомии (9,38).

До настоящего времени вопрос патогенеза врастания плаценты остается открытым. Существует несколько теорий, объясняющих процесс формирования патологической плацентации (39,40). Одно из самых первых предположений построено на первичном дефекте трофобласта, приводящем к чрезмерной инвазии ворсин в слой миометрия (41). В норме имплантации осуществляется за счет пролиферации клеток цитотрофобласта и миграции их через децидуальную строму с образованием цитотрофобластной оболочки. Интерстициальные клетки трофобласта (или вневорсинчатый трофобласт) проникают в стенку матки (в норме затрагивают 1/3 миометрия), сливаются между собой, формируя многоядерные гигантские клетки (42,43). Имплантация регулируется матриксными металлопротеиназами, отвечающих за разрушение внеклеточного матрикса децидуальных клеток эндометрия. Увеличение количества многоядерных гигантских клеток способствует активации ингибиторов металлопротеиназ и торможению инвазии (44).

При врастании плаценты отмечается избыточная секреция металлопротеиназ, инициирующих гипертрофию тканей и клеточный дисбаланс. Процесс патологической инвазии сопровождается увеличением вневорсинчатого трофобласта на фоне неконтролируемого уменьшения количества многоядерных гигантских клеток и ингибиторов металлопротеиназ (2,44)

Второй теорией развития врастания плаценты является теория о приобретенном дефекте миометрия. В настоящее время она является наиболее актуальной. Ещё на примере патогенеза эктопической беременности доказано, что децидуальные клетки миометрия контролируют внедрение плацентарной ткани (45,46). В секреторной фазе менструального цикла активно увеличивается кровоснабжение эндометрия, активируются рецепторы, начинается пролиферация и дифференцировкой стромальных клеток в децидуальные. Параллельно данному

процессу происходит ремодуляция сосудов эндо- и мио- метрия, что способствует успешной инвазии плацентарной ткани (46–49). При повреждении матки происходит гиалинизация волокон миометрия, сопровождающаяся местными дегенеративными изменениями, воспалительной реакцией и формированием фиброзной ткани. При ультразвуковом исследовании тканей послеоперационной матки было установлено, что рубцовые дефекты составляют от 20 до 65% от общей площади миометрия. При повреждении более 50% мышечной ткани повышается риск нарушения менструального цикла. Беременность способствует усилению маточного кровотока на фоне увеличения сердечного выброса. Однако область рубцово измененного миометрия не способна к обеспечению полноценного кровоснабжения. Снижение васкуляризации рубца на матке приводит к местной ишемии и очаговой дегенерации, тем самым образуя порочный круг (47). Учитывая данный механизм, можно предположить, что патофизиологической основой врастания плаценты является фиброз миометрия, инициирующий гипоксическую среду и некроз стенок сосудов. Данный процесс приводит к пролапсу ворсинок хориона в просвет сосудов и образованию сосудистых лакун, неососудов (50).

Стоит отметить, что не каждая последующая беременность у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения осложняется врастанием плаценты. Данный факт, вероятно, основан на первоначальных компенсаторных возможностях организма, а также технике кесарева сечения. Операция, произведенная в экстернных условиях, ассоциирована с большим риском формирования неполноценного рубца (2,51,52).

Таким образом, основные признаки врастания плаценты – неполноценный рубец и/или поврежденный миометрия, патологическая плацентация и неоангиогенез. Для более полного понимания патогенеза заболевания необходимо изучить ткани на иммуногистохимическом уровне (53).

Наиболее специфичными иммуногистохимическими маркерами патологического ангиогенеза являются VEGF, PlGF и sFlt-1. Они играют большую диагностическую роль при ранней верификации преэклампсии. Преэклампсия и вращание плаценты являются состояниями, развивающимися за счет нарушений процессов плацентации. Данные заболевания имеют одинаковое начало, но разные пути развития, а значит и клиническую картину, а также методы лечения. При преэклампсии происходит неполная инвазия трофобласта, а при вращении плаценты – гиперинвазия плаценты. Еще одним фактором, объединяющим патологии, является нарушение ангиогенеза. Данный факт позволяет использовать маркеры преэклампсии для диагностики вращающейся плаценты. Доказательством данной теории является увеличение маркеров VEGF, PlGF и sFlt-1 в крови матерей с вращающейся плацентой. Тем самым данные маркеры являются универсальными в диагностике патологической плацентации, будь то преэклампсия или вращающаяся плацента (15,54,55).

Реже используемым в диагностике патологического ангиогенеза, но не менее значимым маркером является эндоглин (CD-105) – гликопротеин. Он экспрессируется в эндотелии сосудов. Его влияние на патогенез различных заболеваний остается до конца не изученными. Существует мнение, что повышение концентрации гликопротеида инициирует вазомоторный тонус, а значит и принимает участие в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) (наследственные геморрагические телеангиэктазии, артериовенозные мальформации). Кроме того, эндоглин выступает маркером ангиогенеза при прогрессировании опухолевого процесса. Так же известно, что эндоглин экспрессируется во вневорсинчатом трофобласте в момент инвазии, а после - в синцитиобласте до момента родоразрешения. Он также обнаруживается в фибробластах в области рубцов, гладкомышечных клетках сосудов, околососудистых стромальных клетках, тем самым влияя на процессы репарации тканей. Участие маркера в процессах формирования рубца,

плацентации и неоангиогенеза позволяет задуматься о диагностической ценности в области диагностики вставания плаценты (56).

Пусковым фактором для экспрессии эндоглина является металлопротеиназа-14 (ММР-14). Повышенное образование ММР-14 способствует увеличению уровня эндоглина. Основная функция металлопротеиназ заключается в поддержании тканевого гемостаза. Однако выявлено участие маркера в процессах пролиферации опухолевых тканей и их миграции. Непосредственно ММР-14 способствует разрушению внеклеточного матрикса здоровых тканей, что облегчает инвазию опухолевых клеток (57,58).

Обобщая все вышеперечисленные данные, можно утверждать, что ММР-14 и ассоциированный с ней эндоглин принимают участие в биохимических каскадах аномальной плацентации. Группа авторов Йельского университета представила ретроспективное исследование биохимических процессов ангиогенеза при аномальной плацентации. Ученые провели иммуногистохимическое исследование крови беременных и участков миометрия из области с вставанием плаценты. Авторы впервые проанализировали вклад в биомеханизм вставания плаценты таких маркеров, как эндоглин и ММР-14. По окончании исследования, ученые посредством иммуногистохимического окрашивания определили снижение содержания эндоглина и ММР-14 в крови беременных с вставанием плаценты, на фоне повышенной их экспрессии в тканях миометрия (59).

Помимо аномалий местного ангиогенеза, патоморфологической основой вставания плаценты является неполноценный рубец, в котором происходит замена соединительной ткани на фиброзную. Функциональное состояние соединительной ткани характеризуется количеством и соотношением различных типов коллагена. Коллаген I и III отвечают за толщину и прочность волокон и являются маркерами фиброза. Коллаген III типа формирует относительно тонкие волокна с упорядоченным расположением относительно друг друга. Коллаген I типа отвечает за создание более толстых волокон с хаотичным расположением. В

кожных келоидных рубцах определяется повышение коллагенов за счет col III, а в несостоятельных рубцах при рецидивирующих грыжах отмечается преобладание col I (10,13,60,61).

Неполноценный рубец и патологическая плацентация, как основные причины врастания плаценты, не должны рассматриваться изолированно друг от друга. Важным аспектом в развитии заболевания является граница, разделяющая ткани неполноценного рубца и трофобласта. При патологической плацентации происходит ее смещение, что выражается в расширении зоны эпителиально-мезенхимального перехода. Цитокератин 7, являющийся маркером эпителиальных клеток трофобласта, может успешно использоваться для верификации зоны врастания плаценты в миометрий (41,62).

1.2. Классификация врастания плаценты

Основная классификация видов патологической плацентации была представлена Luke R.K. в 1960 г. Автор выделил 3 патоморфологические разновидности врастания плаценты – *placenta accreta* (приращение плаценты к мышечному слою), *increta* (врастание плаценты в мышечный слой) и *percreta* (проращение плацентой всех слоев матки) (63).

Основным недостатком патоморфологической классификации является невозможность получения результата до операции. Таким образом, диагноз, поставленный ретроспективно, не облегчает пренатальную диагностику врастания плаценты и не влияет на выбор оперативной тактики. Кроме того, в ряде научных работ встречаются мнения о невозможности проращения плацентой соседних органов, что ставит под сомнение наличие *placenta percreta*. Данное утверждение объясняется отсутствием у плацентарной ткани потенциала к злокачественному росту (64,65). Однако, данный тезис находит опровержение в трудах других авторов. Ученые из Великобритании утверждают, что процесс плацентации имеет общие механизмы с канцерогенезом. Один из них – инвазивная способность, не сопровождающаяся иммунным ответом организма. Подобно опухолевым клеткам,

трофобласт при врастании плаценты проникает в слои миометрия и кровеносные сосуды. В результате гиперинвазии формируются сосудистые мальформации, активируется неоангиогенез, что также является одним из признаков канцерогенеза (66,67).

В 2016 г появились первые статьи, посвященные интраоперационной оценке типов врастания. Palacios J. M. et. al. предложили в зависимости от топографии врастания, разделить матку и мочевого пузырь на 2 сектора, верхний - тело матки, верхушка мочевого пузыря; и нижний - шейка матки, верхняя часть влагалища, задняя стенка мочевого пузыря, параметрий. Авторы провели мета-анализ, включающий 34 исследования. Было выявлено, что все случаи *Near miss* встречались при врастании плаценты в нижний сектор, а именно в заднюю стенку мочевого пузыря и параметрий. Palacios J. M. et. al. предлагают оценивать тяжесть врастания плаценты не только по топографии врастания, но и по интраоперационной картине. По мнению авторов, наличие разветвленной системы сосудистых анастомозов между маткой и мочевым пузырем, а также неососудов в области маточной грыжи ухудшает прогноз и часто приводит к гистерэктомии (8).

В 2020 году J. M. Palacios et. al. предложили новую модификацию клинικο-морфологической классификации врастания плаценты. Автор уделил особое внимание сосудам, подвергающимся гипертрофическим изменениям при врастании плаценты. Palacios J. M. et. al утверждают, что при грамотном определении, выделении и перевязке вовлеченных сосудистых структур, возможно контролировать объем интраоперационной кровопотери и осуществлять органосохраняющую операцию.

Авторы выделили четыре типа врастания плаценты на основании анатомического расположения органов и сосудов, пораженных ворсинами хориона. Первый тип характеризуется образованием сети патологических коллатералей между передней стенкой матки и верхней частью задней стенки

мочевого пузыря с вовлечением пузырной и маточной артерий. При втором типе инвазивной дегенерации подвергаются параметрий и мочеточник, за счет изменения ветвей внутренней подвздошной артерии. Поражение нижней части задней стенки мочевого пузыря, тригональной области и шейки матки с вовлечением пузырных и влагалищно-шеечных артерий встречается при третьем и четвертом типах врастания. Их различие заключается в наличии фиброза между перечисленными анатомическими структурами, характерного для четвертого типа. Первый тип врастания плаценты так же можно обозначать как высокое врастание, в то время как четвертый тип – низкое и самое неблагоприятное. С увеличением рангового номера типа врастания повышается риск интраоперационных осложнений и оргоуносящих операций. Все случаи с предлежанием плаценты и маточной грыжей, сформированной за счет несостоятельности рубца после предыдущего кесарева сечения, авторы предлагают определять как ложное врастание и относить к нулевому типу. Данная классификация удобна для прогнозирования риска интраоперационных и постоперационных осложнений и выбора оперативной техники (9).

В 2019 г Международная федерация акушерства и гинекологии (FIGO) предложила новую классификацию врастания плаценты, основанную на интраоперационной визуализации и патоморфологическом заключении. Градация содержит 3 степени патологической плацентации – плотное прикрепление (адгезия), врастание (инвазия) и прорастание прилежащих органов и структур. Патогномичным признаком первой степени является отсутствие признаков отделения плаценты. При патоморфологическом исследовании ворсинки плацентарной ткани отсутствуют в глубоких слоях миометрия. Характерным признаком второй степени врастания плаценты является наличие маточной грыжи (истонченная передняя стенка матки) и неососудов. При патоморфологической визуализации выявляется плацентарная ткань в миометрии. Третья степень является самой тяжелой и характеризуется помимо наличия маточной грыжи и

неососудов, прорастанием серозного слоя матки и/или вовлечением в процесс стенок мочевого пузыря, параметрия или мочеточников (68).

В настоящее время отсутствует четкая клинико-морфологическая классификация врастания плаценты. В России на протяжении 80 лет используется лишь патоморфологическая градация степеней инвазии плаценты. Диагноз ставится после операции и не влияет на выбор срока и метода операции. В настоящее время существует необходимость в разработке и внедрении современной клинико-морфологической классификации, основанной на анамнестических данных, результатах ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, интраоперационной оценке и коррелирующей с результатами патоморфологического заключения (4).

1.3. Диагностика врастания плаценты

Для диагностики врастания плаценты успешно используется ультразвуковое и магнитно-резонансное исследования. Пренатальная диагностика врастания плаценты снижает риск интраоперационных осложнений и объем кровопотери (6,7,69–73).

В 90% случаев диагноз может быть установлен на основании ультразвукового исследования (74). При этом чувствительность и специфичность метода напрямую зависит от глубины инвазии плаценты, т.е. вероятность пренатальной диагностики факта наличия врастания плацента при placenta percreta выше по сравнению с placenta accreta. Однако данные УЗИ не позволяют достоверно определить глубину врастания плаценты (31,75).

Стоит отметить, что более чем в 30% случаях диагноз устанавливается лишь интраоперационно. Возможно, это связано с неточной интерпретацией ультразвуковых данных.

Основными эхографическими признаками врастания плаценты являются –

- наличие «маточной грыжи»;

- истончение миометрия в области рубца менее 1 мм;
- наличие расширенных плацентарных лакун в области материнской поверхности плаценты;
- исчезновение нормальной гипоэхогенной ретроплацентарной зоны;
- отсутствие границы между маткой и стенкой мочевого пузыря;
- патологический характер кровотока в области нижнего маточного сегмента при цветном доплеровском картировании.

При этом сосудистые лакуны и «маточная грыжа» являются патогномоничными признаками всех видов врастания плаценты. Статистически достоверной связи между эхографическими маркерами и глубиной врастания плаценты не установлено. Стоит отметить, что ретроплацентарная тень и гиперваскуляризация нижнего маточного сегмента более характерны для placenta accrete и increta, в то время как неоднородность стенки миометрия и мочевого пузыря чаще ассоциируются с более глубокими степенями врастания (placenta percreta) (31,76).

В последние годы в научной литературе появляются данные об эффективности интраоперационного ультразвукового исследования. Авторы предлагают использовать данный метод для определения уровня разреза на матке на основании расположения края плаценты. По мнению ученых, данный способ гистеротомии способствует снижению интраоперационной кровопотери (17,77,78).

Несмотря на возросший интерес к проблеме врастания плаценты, до сих пор отсутствует ранний скрининг данной патологии. В научной литературе появляются рекомендации о необходимости рутинного выполнения УЗИ во втором триместре беременности (18,6-21,6 недель) с акцентом на поиск врастания плаценты всем пациенткам из группы риска. Предлежание плаценты в сочетании с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения являются основными факторами риска развития врастания плаценты. Для подтверждения диагноза при расположении плаценты ниже, чем на 2 см от области внутреннего зева, контрольное УЗИ повторяется во втором и третьем триместрах беременности (31).

В 2018 году опубликован мета-анализ по ультразвуковому скринингу вставания плаценты в 1 триместре беременности. Авторы предлагают проводить исследование с 9 по 14 неделю беременности. В статье выделяют основной и дополнительные эхографические признаки вставания плаценты. К основному признаку относится - имплантация эмбриона вблизи рубца после предыдущего кесарева сечения (чувствительность 44,4%, специфичность 93,4%). Сочетание внутриплацентарных лакун и уменьшения толщины рубца является дополнительным признаком. Наличие основного и дополнительных эхографических признаков ассоциируется с риском развития более тяжелых степеней вставания плаценты. Кроме того авторы утверждают, что истончение миометрия до 2 мм в сроках 9-14 недель беременности является сигналом формирования placenta percreta (17,34,79–81).

При подозрении на вставание плаценты по данным УЗИ переходят ко второму этапом диагностики - магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ является более точным методом и выполняется в качестве подтверждения диагноза. Чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии колеблется в зависимости от степени инвазии плаценты и для placenta accreta составляет 94,4% и 98,8% (95% ДИ 70,7–100), placenta increta - 100% и 97,3% placenta percreta - 86,5% и 96,8%, соответственно (82).

Оптимальными сроками для проведения МРТ считаются 30-32 недели беременности. При подозрении на высокую степень инвазии можно провести исследование начиная с 24 недель.

К основным магнитно-резонансным признакам вставания плаценты относятся:

- «маточная грыжа»;
- ретроплацентарная тень;
- истончение миометрия и очаговая потеря целостности тканей миометрия в области рубца;

- гипervasкуляризация плацентарной площадки;
- сосудистые лакуны;
- вовлечение стенки мочевого пузыря и определение плацентарной ткани за пределами серозной оболочки матки.

«Маточная грыжа» (очаговая выпуклость наружного контура матки) и плацентарная ткань за пределами серозной оболочки ассоциируются с высоким риском *increta*, *percreta*. Гипervasкуляризации нижнего маточного сегмента и ретроплацентарные тени соотносятся с легкими степенями врастания. Однако статистической разницы между МРТ-признаками и глубиной врастания не найдено. Следовательно, по результатам МРТ мы можем судить лишь о наличии патологической плацентации, но не о глубине инвазии (17,70,83).

Данное предположение подтверждают результаты исследования, опубликованного в европейском журнале «акушерство и гинекология». В статье описано 78 случаев врастания плаценты, установленных на основании магнитно-резонансной томографии. В 100% случаев заключение МРТ о наличии врастания плаценты было подтверждено патоморфологическим исследованием, однако глубина инвазии плаценты подтверждена лишь в 19% случаев (7).

Важно отметить, что в современной научной литературе встречаются описания и биохимических маркеров патологической плацентации, к которым относятся альфа-фетопротеин (АФП) и хориональный гонадотропин (В-ХГЧ). Как известно, они синтезируются клетками хориона и обеспечивают имплантацию эмбриона. При аномалиях инвазии плаценты отмечается повышение в сыворотки крови матери уровня альфа-фетопротеина и понижение хорионального гонадотропина. Однако данные маркеры не являются специфическими для врастания плаценты. Изменение их количества может также свидетельствовать о внематочной беременности. Возможно, изменение концентрации АФП и В-ХГЧ покажет высокую диагностическую ценность для ранней верификации врастания плаценты при наличии эхографических признаков данной патологии(17,55,83,84).

1.4. Выбор срока родоразрешения

От своевременной диагностики вставания плаценты, а также предполагаемой степени ее тяжести зависит корректность в выборе сроков и методов родоразрешения. Согласно европейским рекомендациям по ведению беременных с вставанием плаценты, оптимальным сроком для госпитализации считается 30-34 недели беременности. Однако встречаются научные статьи, где предлагаются более поздние сроки для госпитализации – 32-34 недели или более ранние – 30-32 недели беременности (7,83,85–89).

Согласно европейским рекомендациям, срок родоразрешения колеблется от 34 до 37 недель беременности и рассчитывается индивидуально в зависимости от предполагаемой глубины инвазии плаценты (*placenta percreta* - 34-35 недель, *placenta increta* – 35-36 недель, *placenta accreta* - 36-37 недель беременности), а также клинической ситуации (кровяные выделения во время беременности, боли в области рубца). Также существуют мнения о возможности смещения сроков проведения кесарева сечения как к более ранним (33-34 недели), так и к более поздним (36-37 недель) (69,77).

Стоит учитывать, что увеличение срока родоразрешения ассоциируется с повышением риска массивной кровопотери, частота которого составляет 4,7 % в сроке 34 недель, 15 % в 35 недель, 30% - в 36 недель и 59% после 37 недель беременности. Однако показатели неонатальных исходов (заболевания верхних дыхательных путей, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии новорожденных) хуже при родоразрешении в более ранних сроках беременности (7).

1.5. Техники оперативного лечения вставания плаценты

В настоящее время существует две концепции оперативного лечения вставания плаценты – радикальная и органосохраняющая. Радикальная методика включает в себя гистерэктомию – запланированно-отсроченную или немедленную. Немедленная гистерэктомия является самым исторически ранним

методом лечения вставания плаценты. Данный тип операции уместен при неэффективности органосохраняющих методов лечения в случаях с атонией матки на фоне глубокой инвазии плаценты и профузного кровотечения. Стоит отметить, что при глубоких степенях вставания плаценты в параметрий и шейку матки частота гистерэктомии составляет 44%.

Вторым типом радикальной методики лечения вставания плаценты является отсроченная гистерэктомия. Причинами ее выбора является интраоперационная диагностика вставания плаценты и отсутствие условий для органосохраняющей операции или немедленной гистерэктомии (недостаточная квалификация хирургической бригады), а также тяжелые типы вставания плаценты (с целью снижения кровоснабжения зоны вставания).

При невозможности осуществить операцию одномоментно, прибегают к оставлению плаценты *in situ*. Минимальный срок для проведения второго хирургического этапа может составлять до 60 минут, при этом пациентка находится в операционной до прибытия квалифицированной хирургической бригады. Обязательным условием является применение механических методов остановки кровотечения. Максимальные сроки оставления плаценты *in situ* с последующей гистерэктомией достигают до 6 месяцев. При этом после извлечения плода производится восстановление слоев матки и передней брюшной стенки, пациентка находится в отделении реанимации под непрерывным контролем витальных функций организма (7,83).

Данный метод успешно применяется и в случаях с неточной предоперационной верификацией глубины инвазии. При оставлении плаценты *in situ* для уменьшения объема плацентарной ткани и снижения местного кровообращения используются эндоваскулярные методы или адьювантная терапия метотрексатом.

Данные по использованию метотрексана противоречивы. В ряде работ встречается информация о влиянии препарата на ускорение инволюции плаценты. Legendre G. и et al. описали случай консервативного ведения 12 беременных с

врастанием плаценты на фоне использования метотрексата. После достижения фармакологического эффекта – уменьшения размеров плацентарной ткани, пациентам проводилась гистероскопическая резекция остатков плаценты. При этом девяти пациенткам потребовалось более одной гистероскопической резекции. У двух пациенток произошла перфорация матки во время процедуры. И у одной пациентки наблюдался геморрагический шок. Одинадцати пациенткам удалось сохранить матку (90,91).

Однако препарат обладает нефрологической токсичностью, а также негативно влияет на систему гемостаза. Зафиксированы случаи материнской смертности на фоне септического шока, вызванного метотрексатом. В настоящее время нет достоверных данных в пользу эффективности адъювантной терапии при врастании плаценты. Метотрексат не используется в России для лечения врастания плаценты (17,77,83).

Методика органосохраняющей операции заключается в резекции участка поврежденного миометрия и вросшей плаценты. Данная операция считается предпочтительной в лечении врастания плаценты, так как способствует сохранению репродуктивного потенциала женщины. Вопрос о возможности сохранения матки принимается консультативно при условии достаточной квалификации хирургической бригады и наличия условий для адекватного восполнения кровопотери. Органосохраняющая операция целесообразна при врастании плаценты на ограниченном участке. В случаях инвазии плаценты в шейку матки и параметрий данный метод не используется. Органосохраняющая методика ассоциируется со снижением объема интраоперационной и постоперационной кровопотери, материнской заболеваемости и смертности (92). С накоплением опыта наблюдения больных с врастанием плаценты отмечается увеличение частоты применения органосохраняющих методик (17,77).

Органосохраняющая операция включает в себя 2 этапа – кесарево сечение и метропластику. Доступ в брюшную полость осуществляется посредством нижнесрединной лапаротомии. При подозрении на незначительную глубину

инвазии плаценты возможно произвести поперечное надлобковое чревосечение с широким иссечением апоневроза и мышц передней брюшной стенки. После реализации доступа к матке приступают к кесареву сечению. Оптимальным разрезом на матке считается разрез в области дна (7,93,94).

Однако с расширением интраоперационной ультразвуковой навигации становится возможным произвести разрез в нижнем маточном сегменте - по краю плаценты. При этом из одного доступа осуществляется как извлечение плода, так и меторопластика. Данная методика может осуществляться при наличии квалифицированного врача ультразвуковой диагностики и неглубокой степени инвазии плаценты (95).

Стоит отметить, что органосохраняющая операция связана с высоким риском послеоперационных осложнений. Результаты систематического обзора показали, что в 31% (24 пациента из 77) случаев пациентки, которым была выполнена органосохраняющая операция, по причине позднего кровотечения нуждались в отсроченной гистерэктомии. При этом материнская смертность составила 4 % (2 пациентки).

Не смотря на риск развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, органосохраняющая тактика ассоциирована с высоким процентом сохранения и восстановления фертильности (96–98). Согласно результатам исследования, у 82% пациенток после операции произошло полное восстановление репродуктивной функции, у 19 пациенток наступила повторная беременность (7,95,99).

1.6. Хирургические методы профилактики и остановки кровотечения при органосохраняющих операциях

Одним из важных условий для осуществления органосохраняющей операции является применение надежного хирургического метода остановки кровотечения (8,9,18,99–105).

Методы остановки кровотечения можно разделить на эндоваскулярные и механические интраоперационные. Тяжело выделить приоритетный способ профилактики и остановки кровотечения при вращении плаценты. В настоящее время нет крупных рандомизированных исследований или мета-анализов сравнивающих эффективность и отдаленные последствия различных хирургических методов остановки кровотечения (106).

К эндоваскулярным методам остановки кровотечения относят баллонирование аорты, внутренних и наружных подвздошных артерий. В научном мире ведутся споры по выбору метода эндоваскулярной профилактики кровотечения при вращении плаценты. Однако согласно зарубежным рекомендациям, перед началом операции необходимо проводить профилактическую окклюзию аорты. Преимущество данного метода заключается в возможности контролируемого управления внутриаортальным баллоном и объемом кровотока, а также во влиянии на все источники кровоснабжения матки, включая коллатеральные сети (7,17,100).

Согласно данным последних рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, баллонная окклюзия аорты ассоциирована с лучшими клиническими исходами по сравнению с эмболизацией внутренней подвздошной артерии (7,107–110).

Тем не менее, эмболизация внутренней подвздошной артерии связана с меньшим риском артериальных тромбозов по сравнению с баллонированием аорты. Эффективность эмболизации внутренней подвздошной артерии остается спорным вопросом в связи с анатомической особенностью кровоснабжения матки. Внутренняя подвздошная артерия и ее ветви являются основным источником кровоснабжения органов малого таза. Однако существуют альтернативные сосуды, питающие матку. Коллатеральное кровоснабжение осуществляется ветвями брюшной части аорты: яичниковыми, нижними брыжеечными, крестцовыми, поясничными артериями и др (17).

Эмболизация общих подвздошных артерий способствует профилактике и снижению интраоперационного кровотечения, уменьшению риска гистерэктомии. При сравнении с другими методами хирургического гемостаза она показывает меньшую эффективность.

Основным недостатком всех эндоваскулярных методов профилактики кровотечения заключается в высоком риске осложнений, таких, как артериальный тромбоз и ишемические поражения бедренных нервных сплетений. Кроме того процедура требует дополнительного оборудования и наличия в штате ангиохирурга (7,111).

К механическим методам профилактики кровотечения относятся – наложение компрессионных швов на матку, перевязка или временная окклюзия подвздошных и маточных сосудов, комплексный компрессионный гемостаз.

Комплексный компрессионный гемостаз является эффективным методом профилактики и снижения кровотечения. Он заключается в наложении турникетных жгутов на маточные сосуды и их ветви. Существуют различные модификации наложения турникетов. Группа авторов из Японии предлагают использовать один турникет в области шейки матки, пережимая маточные и яичниковые артерии (112). Коллектив ученых из Китая описывают успешное использование двух турникетов. Один накладывается в области шейки матки, другой выше плацентарного ложа в теле матки (113,114). Группа российских авторов разработала метод комплексного компрессионного гемостаза с использованием 3 жгутов. Латеральные жгуты накладываются через искусственно сформированные «окна» в широких связках матки, нижний - на шеечно-перешеечную область. При наложении турникетов осуществляется латеральное отведение яичников и создание петли из турникета, в которую попадали маточная труба, мезосальпинкс и собственная связка яичника. Гемостаз обеспечивается за счет компрессии трубных и коммуникантных ветвей яичниковой и маточной артерий (18,115).

Перевязка или временная окклюзия сосудов часто используются как дополнительные методы гемостаза. Рекомендации по ведению беременных с вращением плаценты предлагают перевязку маточных сосудов в случаях с продолжающимся кровотечением (116). Перевязка подвздошных сосудов является следующим шагом для остановки кровотечения (113). Однако существует мнение, что перевязка внутренних подвздошных артерий не уменьшает объем кровотечения и время оперативного вмешательства (117).

В научной литературе встречаются сообщения об эффективном использовании компрессионных маточных швов, а также швов на шейку и стенки матки. Методика заключается в сшивании передней и/или задней губ шейки матки с передней и/или задней стенками матки. В результате происходит естественная тампонада полости матки (7,118).

Несмотря на накопленный опыт по ведению и лечению пациентов с патологической плацентацией, вращение плаценты остается одним из самых грозных осложнений беременности. Рост распространенности данной нозологии способствует развитию новых диагностических технологий. Однако по сей день вращение плаценты остается диагнозом-загадкой. Мы не имеем достоверной и полной информации о биохимии, этиологии и патофизиологии процесса. Повсеместно акушеры-гинекологи сталкиваются с проблемой оценки степени тяжести вращающейся плаценты. Нельзя не отметить стремительное расширение хирургических возможностей в лечении вращающейся плаценты. Однако данные операции остаются самыми сложными в акушерстве.

В настоящее время приоритетной задачей является разработка диагностических критериев вращающейся плаценты, позволяющих одновременно определить метод и объем хирургического лечения, снизить количество ранних и поздних осложнений. Отдаленный результат направлен на сохранение и восстановление репродуктивной функции.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн проведенного исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). В рамках запланированной работы с сентября 2019 по август 2021 года было обследовано и родоразрешено 256 беременных. Все пациентки добровольно подписали информированное согласие, в котором им был разъяснен объем оперативного вмешательства, возможные осложнения и последствия.

Набор пациентов осуществлялся на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст пациенток 18-45 лет;
- одноплодная беременность;
- рубец на матке после предыдущего кесарева сечения;
- предлежание плаценты;
- патологическое прикрепление плаценты;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- многоплодная беременность;
- тяжелая соматическая патология матери;
- врожденные аномалии матки.

Согласно цели исследования и поставленными задачами были выделены следующие клинические группы (схема 1):

- группа 1 (основная) (n=131) - пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения и признаками патологического прикрепления плаценты;
- 2 группа (сравнения) (n=125) – пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения без признаков патологического прикрепления плаценты.

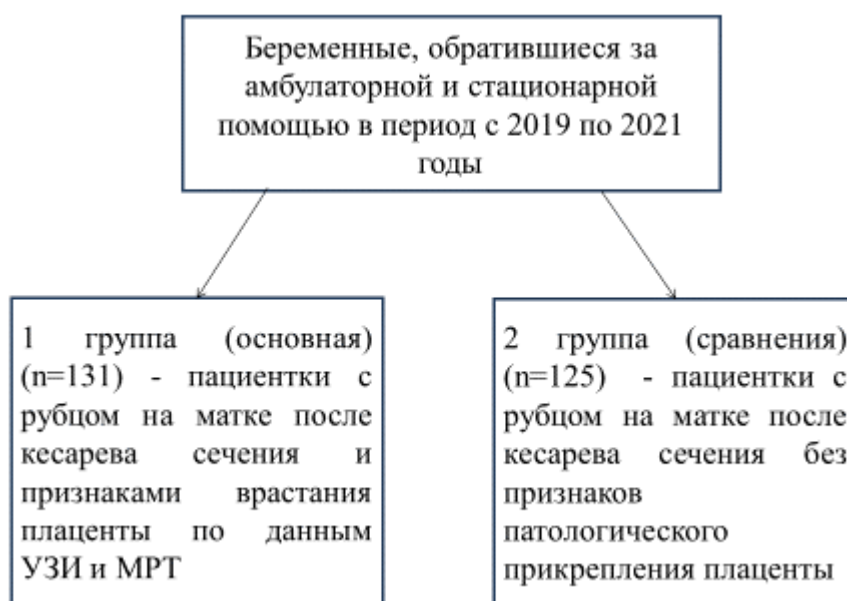


Схема 1. Клинические группы

Все пациенты были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (119).

Первый этап обследования включал оценку клинико-анамнестических данных. Пациенткам с признаками вставания плаценты по данным УЗИ для уточнения диагноза проводилась МРТ. В результате была сформирована группа риска по развитию вставания плаценты на основании клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных.

На втором этапе проводилось родоразрешение. Интраоперационно оценивались анатомо-топографические характеристики вставания плаценты,

сопоставлялись с ранее выявленными факторами риска, данными предоперационного УЗИ и МРТ и постоперационными результатами патоморфологического исследования. Проводился анализ интраоперационных и постоперационных осложнений, неонатальных исходов в зависимости от топографии вставания. Пациентам с наиболее тяжелыми степенями вставания плаценты (по данным анатомо-топографической классификации и патоморфологического исследования) осуществлялось иммуногистохимическое исследование операционного материала (рубец на матке, участок плаценты) для выявления маркеров - коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СД-105, СК7.

Третий этап состоял в анализе полученных данных и формировании техники операции в зависимости от топографических особенностей вставания плаценты.

Дизайн исследования для задачи №1.

Выявить связь анатомо-топографических типов вставания плаценты с возможными факторами риска. Ретроспективное когортное исследование.

Факторы риска развития вставания плаценты соотнесены с анатомо-топографическими типами вставания плаценты (Схема 2).

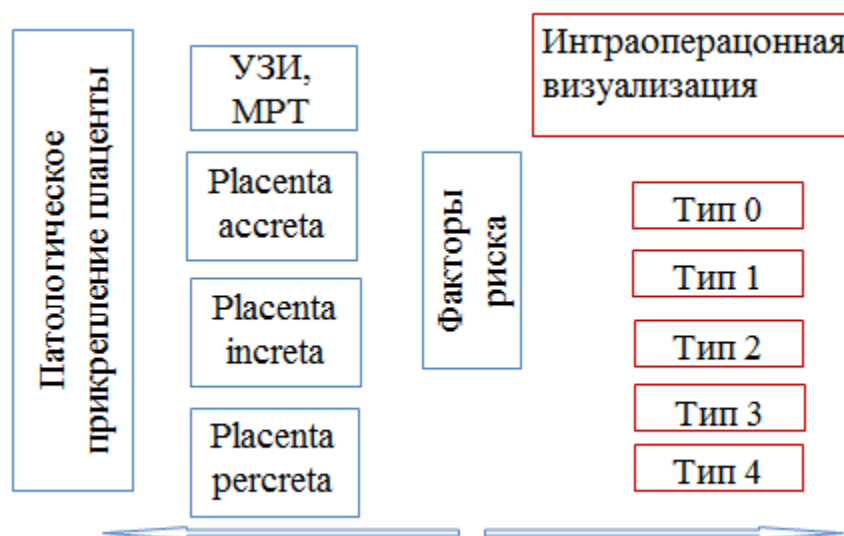


Схема 2. Дизайн исследования для задачи №1

Дизайн исследования для задачи № 2.

Оценить чувствительность и специфичность эхографического, магнитно-резонансного методов исследований с учетом анатомо-топографических типов врастания плаценты.

Ретроспективное одномоментное исследование.

Конечные точки: чувствительность (Se) и специфичность (Sp) УЗИ и МРТ на основании интраоперационной классификации (Схема 3).

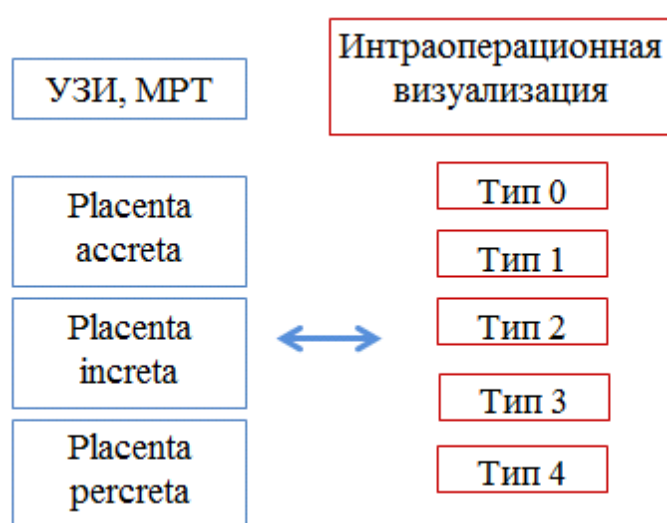


Схема 3. Дизайн исследования для задачи № 2

Дизайн исследования для задачи №3.

Определить зависимость техники оперативного родоразрешения, методов профилактики и остановки кровотечения от анатомо-топографических типов врастания плаценты с учетом возможных осложнений.

Ретроспективное когортное исследование.

Выявлена зависимость техники операции, методов профилактики и остановки кровотечения в зависимости от интраоперационных и постоперационных осложнений и тяжести врастания плаценты (Схема 4).

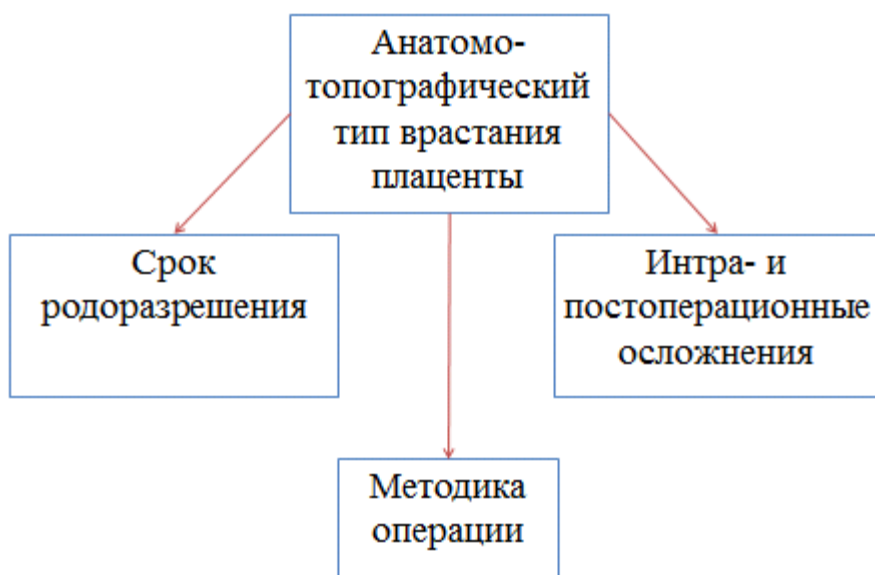


Схема 4. Дизайн исследования для задачи № 3

Дизайн исследования для задачи №4.

Выявить корреляцию уровня иммуногистохимических маркеров (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7, CD-105) с глубиной вращения плаценты.

Одномоментное исследование. Установить уровень иммуногистохимических маркеров (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7, CD-105) в зависимости от степени выраженности патологического прикрепления плаценты, подтвержденной интраоперационно и патоморфологически (Схема 5).



Схема 5. Дизайн исследования для задачи № 4

Дизайн исследования для задачи №5.

Проанализировать состояние здоровья новорожденных в зависимости от срока родоразрешения (экстремально ранние, ранние, преждевременные и поздние преждевременные роды) и анатомо-топографического типа вставания плаценты.

Ретроспективное когортное исследование.

Конечные точки: частота развития неонатальных осложнений в зависимости от срока родоразрешения (экстремально ранние, ранние, преждевременные и поздние преждевременные роды) и степени инвазии плаценты.

Неонатальные осложнения: дыхательные нарушения, нарушения процесса адаптации (Схема 5).

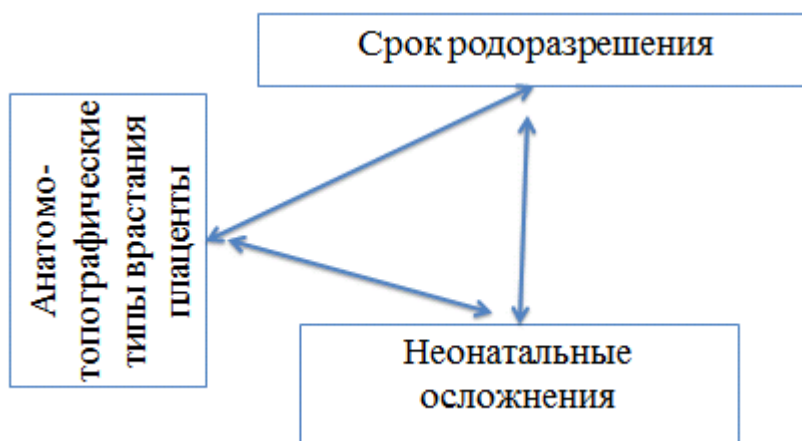


Схема 6. Дизайн исследования для задачи №5

2.2. Методы исследования

2.2.1 Общеклинические методы исследования

В ходе работы были проанализированы анамнестические данные (социальный и соматический статус, акушерско-гинекологический анамнез, течение данной беременности) пациенток, участвующих в исследовании. В исследовании изучены паритет, количество оперативных абдоминальных родоразрешений, показания к предыдущему кесареву сечению, интергравидарный интервал. Пристальное внимание уделялось особенностям течения данной

беременности. Также были подробно изучены гинекологические заболевания. Были выделены и проанализированы все случаи с внутриматочными хирургическими манипуляциями и хроническими инфекционными заболеваниями органов малого таза.

Для оценки состояния новорожденных были изучены состояние по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, массо-ростовые показатели, а также длительность пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

Клинико-лабораторное обследование включало в себя анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, группу и резус-фактор крови, клинический и биохимический анализ крови, гемостазиограмму, общий анализ мочи, мазок на флору из влагалища и бактериологическое исследование.

Изучение клинического анализа крови и гемостазиограммы производилось трехкратно: перед операцией, на протяжении 3 часов после операции и на 3 сутки после операции.

2.2.2. Методы инструментальной визуализации: УЗИ и МРТ

Всем пациентам, участвующим в исследовании, проводилось стандартное ультразвуковое исследование (аппараты «Aloka SSD-680», «Toshiba-38A»).

Беременным с ультразвуковыми признаками вставания плаценты выполнялась магнитно-резонансная томография без контрастирования (General Electric Signa HDxt 1,5T). Исследование осуществлялось по стандартному протоколу, содержащему получение T1- и T2ВИ, с применением импульсных последовательностей быстрого спин-эхо, одноимпульсного эхо и FIESTA в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях.

Ультразвуковые и магнитно-резонансные признаки вставания плаценты: маточная «грыжа», истончение миометрия (менее 1 мм), сосудистые лакуны (более 6 мм), исчезновение нормальной гипоехогенной ретроплацентарной зоны,

отсутствие границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, аномальная васкуляризация плацентарной площадки (31,69,70,120–124).

2.2.3. Патоморфологическое исследование

В процессе операции осуществлялась резекция участка миометрия в области врастания плаценты. Биопсийный материал направлялся на патоморфологическое исследование для верификации глубины инвазии плаценты.

Стандартная методика исследования включала в себя фиксацию биопсийного материала 10% забуференным формалином, после чего производилось заливание парафином. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для визуализации микропрепаратов использовался микроскоп Carl Zeiss Axioskop 40.

2.2.4. Иммуногистохимическое исследование

Экспрессию фракций коллагена I, III, металлопротеиназы-14, CK7, CD105 изучали в парафиновых срезах резецированного рубцового миометрия с участком врастания плаценты не менее чем в 5 образцах у пациенток из каждой группы (плотное прикрепление, placenta accreta, increta, percreta).

Парафиновый срез предварительно обрабатывали буферным раствором (Antigen Retrieval Buffer, pH 9.0) в течение 20 минут. Затем срез инкубировали с первичными антителами в течение 15 минут при комнатной температуре и использовали систему детекции (N-Histofine) и разбавителя антител (Antibody Diluent). Затем срез был окрашен гематоксилином и закреплен на адгезивных стеклах Адгезивные стекла “Polysine”.

В качестве первичных антител использовали антитела к:

- col I (Rabbit monoclonal anti-Collagen I antibody);
- col III (Rabbit polyclonal anti-Collagen III antibody);
- MMP-14 (Rabbit monoclonal Anti-MMP14 antibody);
- CK7 (Rabbit monoclonal Anti-Cytokeratin 7 antibody);

- CD105 (Rabbit monoclonal Anti-CD105 antibody).

Для подтверждения точности иммуногистохимических реакций использовали положительные и отрицательные контроли. Отрицательным контролем являлись образцы исследуемых срезов, прошедшие стандартную процедуру для иммуногистохимической реакции, но без добавления первичных антител. Положительные контроли для каждого антитела соответствовали рекомендациям от фирмы производителя (клетки надпочечника, почки, кожи, карцинома эндометрия).

Оценку результатов проводили по балльной шкале: от 0 до 3 (отсутствие экспрессии маркера – сильно выраженная экспрессия) с учетом интенсивности окраски и процента окрашенных клеток.

2.2.5. Методика операции

Оперативное вмешательство проводилось в условиях развернутой аппаратной реинфузии аутоэритроцитов.

Пациенткам с вращением плаценты оперативный доступ обеспечивался за счет срединной лапаротомии. Локация разреза на матке выбиралась интраоперационно с учетом топографии вращающейся плаценты. При подозрении на тяжелую степень инвазии (T2-T4, placenta increta, percreta) прибегали к донному кесареву сечению. После извлечения плода пуповину перевязывали (викриловая нить 1/0) и погружали в полость матки, с последующим зашиванием разреза на матке двухрядным швом викриловой нитью 2/0. Следующим этапом производилась отсепаровка мочевого пузыря с прицельной коагуляцией сосудов и обеспечивался доступ к рубцу с участком вращающейся с последующим его иссечением и метропластикой.

Для снижения объема кровопотери при проведении метропластики использовался комплексный компрессионный гемостаз (Схема 6). Латеральные жгуты накладывались через искусственно сформированные «окна» в широких

связках матки, нижний - на шейчно-перешеечную область. При наложении турникетов осуществлялось латеральное отведение яичников и создание петли из турникета, в которую попадали маточная труба, мезосальпинкс и собственная связка яичника. Гемостаз обеспечивается за счет компрессии трубных и коммуникантных ветвей яичниковой и маточной артерий.

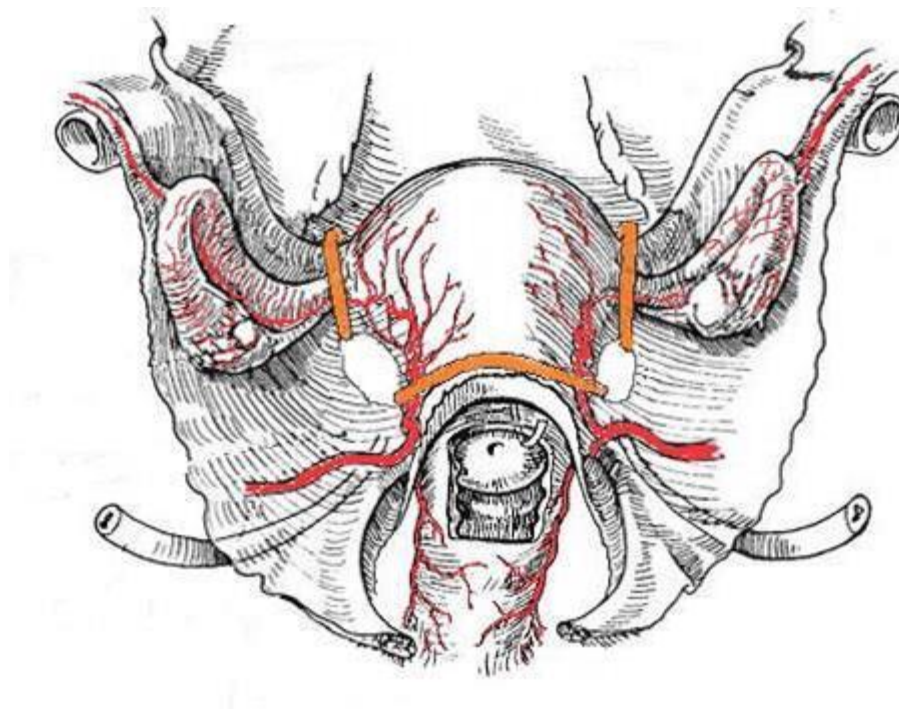


Схема 6. Комплексный компрессионный гемостаз (Схема Шмакова Р. Г., Винницкого А. А.) (115)

После иссечения участка истонченного миометрия в области инвазии плаценты производилась метропластика. Восстановление миометрия осуществлялось с помощью отдельных П-образных швов и двухрядного шва викриловой нитью 2/0. Дальнейший этап – снятие турникетов и контроль гемостаза. При неэффективности местного гемостаза (продолжающееся кровотечение, атония матки) осуществлялась перевязка маточных и общих подвздошных сосудов (при объеме кровопотери более 1500 мл).

При других типах врастания (T0, 1, placenta accreta) и нахождении края плаценты по передней стенке не выше края маточной грыжи производили

поперечный разрез по краю плаценты. Из одного разреза на матке осуществлялось извлечение плода и последующая метропластика. Для снижения объема кровопотери использовался комплексный компрессионный гемостаз.

Всем пациенткам из группы сравнения осуществлялось поперечное надлобковое чревосечение, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом.

2.2.6. Методы оценки объема кровопотери

Объем интраоперационной кровопотери определялся следующими методами:

1. Гравиметрический – оценка степени пропитывания кровью операционного материала.

Расчет объема кровопотери с помощью формулы Либова, используемой при объеме кровопотери более 1000 мл:

$$\text{Объем кровопотери} = B/2 \times 30\%,$$

где В - вес салфеток (предварительно взвешивался операционный материал, пропитанный кровью), 30% - величина ошибки на околоплодные воды и дезинфицирующий раствор.

2. Инструментальный – использование аппарата «Cell-Saver 5+», предназначенного для интраоперационного сбора крови и возврата отмытых аутоэритроцитов с целью восстановления объема циркулирующей крови.

Объем кровопотери рассчитывался по формуле:

$$\text{Объем кровопотери (мл)} = A \times V \text{ эр.} \times K,$$

где А– коэффициент концентрации, при гематокрите взвеси эритроцитов 60-65% коэффициент равен 2, при гематокрите 30%-40% коэффициент равен 1.5;

К - коэффициент потерь на гемолиз эритроцитов, а также потерь крови на операционный материал и белье (1,5);

V эр.- объем полученной взвеси эритроцитов (125–127).

2.2.7. Статистические методы

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали ANOVA (one-way ANOVA). Для сравнений со статистически значимыми результатами о различии групп по результатам ANOVA проводили апостериорные множественные сравнения с помощью критерия Тьюки (Tukey's multiple comparisons test). Данные с распределением, отличным от нормального, представлены как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Краскела-Уоллиса. Качественные данные представлены как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали Хи-квадрат для рангового сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность УЗИ и МРТ определяли методом построения таблиц сопряжения. Исследование было одобрено комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

В исследовании приняли участие 256 беременных, проходивших лечение с января 2019 г. по август 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Из них 131 пациентка входила в основную группу с патологической плацентацией по данным УЗИ и МРТ (предлежание плаценты и /или плотное прикрепление на фоне рубца, placenta accreta, increta, percreta). Группа сравнения состояла из 125 беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, но без признаков патологической плацентации.

Средний возраст беременных составил 33,96 (5,14) года и статистически не отличался по группам. При анализе антропометрических данных статистически значимой разницы между группами не выявлено. (Таблица 1).

Таблица 1. Возрастные и антропометрические показатели пациенток, включенных в исследование

Параметры	Группа с патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Возраст, годы	34,65 (4,5)	34,19 (4,53)	$p_1 = 0,80$
Масса тела, кг	74,24 (12,55)	70,76 (11,83)	$p_1 = 0,37$
Рост, см	163,2 (5,8)	166,0 (4,88)	$p_1 = 0,32$
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (4,63)	25,66 (4,13)	$p_1 = 0,12$
p ₁ - среднее±стандартное отклонение; ANOVA (one-way ANOVA)			

Также не найдено статистически значимых отличий в социально-экономических показателях (уровень образования, наличие рабочего места,

семейное положение), наличии вредных привычек (курение, алкоголь), профессиональных вредностей.

При анализе менструальной функции установлено, что возраст наступления менархе в 1 группе составил 12,72 (0,86) лет, во 2 группе - 12,71 (1,58) лет ($p=0,89$) (Таблица 2). Длительность менструаций и продолжительность цикла у пациенток из основной и группы сравнения составила 4,67 (0,58); 27,9 (0,66) и 4,66 (0,60); 27,94 (0,65), соответственно ($p=0,89$, $p=0,78$). Нерегулярность цикла отмечали 3,81% (5 женщин) из 1 группы и 4,5 % (6 женщин) из 2 группы ($p=0,46$) (Таблица 2).

Таблица 2. Характеристика менструального цикла пациенток, включенных в исследование

Параметры	Группа патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Менархе, годы	12,72 (0,86)	12,71 (1,58)	$p_1 = 0,89$
Длительность менструации, дни	4,67 (0,58)	4,66 (0,60)	$p_1 = 0,89$
Продолжительность менструации, дни	27,9 (0,66)	27,94 (0,65)	$p_1 = 0,78$
Нерегулярность менструального цикла, случаи	5 (3,81%)	6 (4,8%)	$P_2 = 0,46$
p_1 - среднее±стандартное отклонени; ANOVA (one-way ANOVA) p_2 - абсолютные значения и %; χ^2 -тест			

При изучении соматического статуса выявлено, что заболевания из группы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (миопия, астигматизм,

ретинодистрофия сетчатки, пролапс митрального клапана, эссенциальная артериальная гипертония, вегето-сосудистая дистония, дефект межпредсердной перегородки, варикозная болезнь вен) встречаются статистически значимо чаще в группе с патологической плацентацией ($p < 0,05$). По остальным нозологическим единицам статистически достоверной разницы не выявлено (Таблица 3).

Таблица 3. Экстрагенитальные заболевания пациенток, включенных в исследование

Параметры	Группа с патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Заболевания верхних дыхательных путей (хронический бронхит и бронхиальная астма)	11 (8,46%)	9 (7,25)	p = 0,45
Заболевания ЛОР-органов (ринит, тонзиллит, гайморит)	11(8,46%)	12(9,6%)	p =0,45
Заболевания легких (пневмония)	7 (5,34%)	6 (4,8%)	p = 0,53
Заболевания щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит и эутиреоидный зоб)	52 (39,69%)	49 (39,2%)	p =0,51
Заболевания глаз (миопия, астигматизм,	44 (33,59%)	18 (14,4%)	p <0,001

ретинодистрофия сетчатки)			
Заболевания сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, эссенциальная артериальная гипертония, вегето-сосудистая дистония, дефект межпредсердной перегородки)	64 (48,85%)	23 (18,4%)	p <0,001
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь, холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический колит)	24 (18,32%)	22 (17,5%)	p =0,51
Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь)	58 (44,27%)	55 (44,0%)	p =0,53
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	36 (27,48%)	14 (11,2%)	p <0,001
p. абсолютные значения и %: χ^2 -тест			

В структуре гинекологических заболеваний статистически значимые результаты получены только в частоте встречаемости хронического эндометрита

($p < 0,05$). Пациенты из 1 группы в 1,7 раз чаще страдали хроническим эндометритом по сравнению со 2 группой беременных. (Таблица 4). Гинекологические операции были представлены лапароскопическими цистэктомиями, миомэктомиями, тубэктомиями по поводу воспалительных образований, иссечением участков эндометриоза. По данному разделу статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p=0,48$; $0,30$; $0,45$) (Таблица 4).

Таблица 4. Гинекологические заболевания пациенток, включенных в исследование

Параметры	Группа патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Доброкачественные заболевания шейки матки	27 (20,61%)	29 (23,2%)	$p = 0,36$
Дисфункция яичников	2 (1,53%)	3 (2,4%)	$p = 0,47$
Опухолевидные образования придатков матки (кисты яичников)	17(12,99%)	15(12,00%)	$p = 0,48$
Миома матки	25 (10,08%)	28 (22,4%)	$p = 0,30$
Эндометриоз/аденомиоз	12 (9,16%)	11 (8,8%)	$p = 0,54$
Хронический сальпингоофорит	11 (8,39%)	9 (7,2%)	$p = 0,45$
Хронический эндометрит	25 (10,08%)	14 (11,2%)	$p < 0,05$
Синдром Ашермана	3 (2,29%)	2 (1,6%)	$p = 0,52$
Бесплодие	13 (9,23%)	11 (8,8%)	$p = 0,46$

р. абсолютные значения и %; χ^2 -тест

При изучении акушерского статуса, выявлено, что женщины из 1 группы имели большее количество беременностей в анамнезе по сравнению с группой сравнения ($p_1 < 0,001$), 25 и 75 перцентилья для пациенток с вращением плаценты составляла 3 и 5 беременностей, соответственно (Таблица 5, диаграмма 1, 2).

Таблица 5. Акушерский анамнез пациенток, включенных в исследование

Параметры	Группа с патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Число беременностей, сл	3 (3 – 5)	3 (2 – 3)	$p_1 < 0,001$
Число кесаревых сечений, сл	2 (1 – 2)	1 (0 – 1)	$p_1 = 0,03$
Число самопроизвольных родов, сл	0 (0 – 1)	0 (0 – 0)	$p_1 < 0,001$
Наличие самопроизвольных родов в анамнезе, сл	66 (50,38%)	38 (30,4%)	$p_2 = 0,001$
Общее количество выскабливаний, сл	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	$p_1 = 0,006$
Наличие выскабливаний в анамнезе, сл	143 (109,1%)	119 (95,2%)	$p_2 < 0,001$
Интергравидарный интервал с последней беременностью, годы	3 (2 – 5)	0 (0 – 2)	$p_1 < 0,001$

p_1 - медиана и перцентили Me [25%; 75%]; критерий Краскела-Уоллиса

p_2 - абсолютные значения и %; χ^2 -тест

Диаграмма 1. Частота развития вращаения плаценты в зависимости от паритета

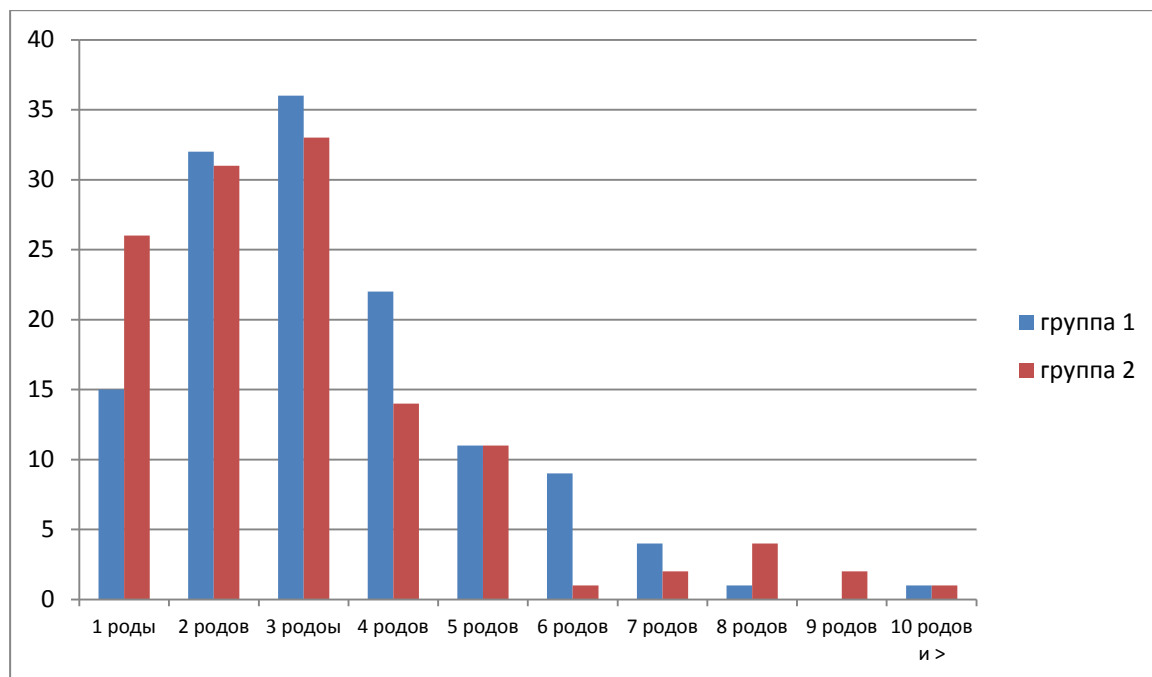
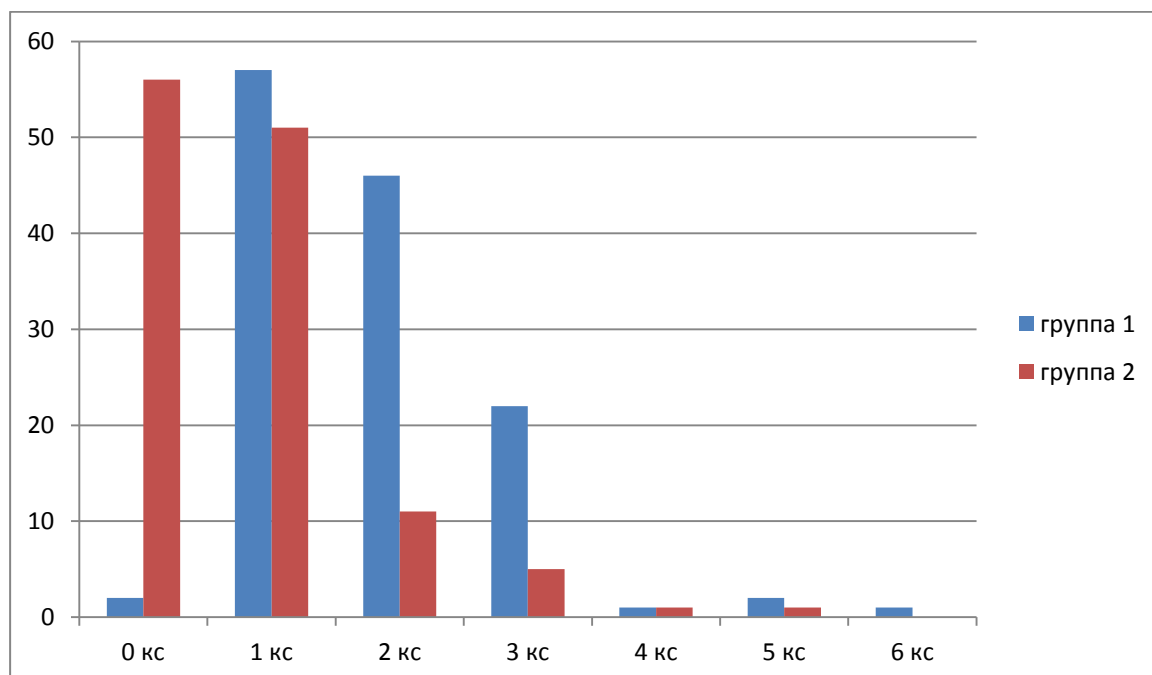


Диаграмма 2. Количество кесаревых сечений в анамнезе у пациенток, взятых в исследование



У пациенток из 1 группы количество кесаревых сечений ($p = 0,03$) и самопроизвольных родов ($p < 0,001$) в анамнезе достоверно выше, по сравнению со 2 группой Средний показатель паритета для основной группы исследования составлял 3 родоразрешения в анамнезе и был статистически выше, чем у группы сравнения ($p < 0,001$) (Диаграмма 1, 2).

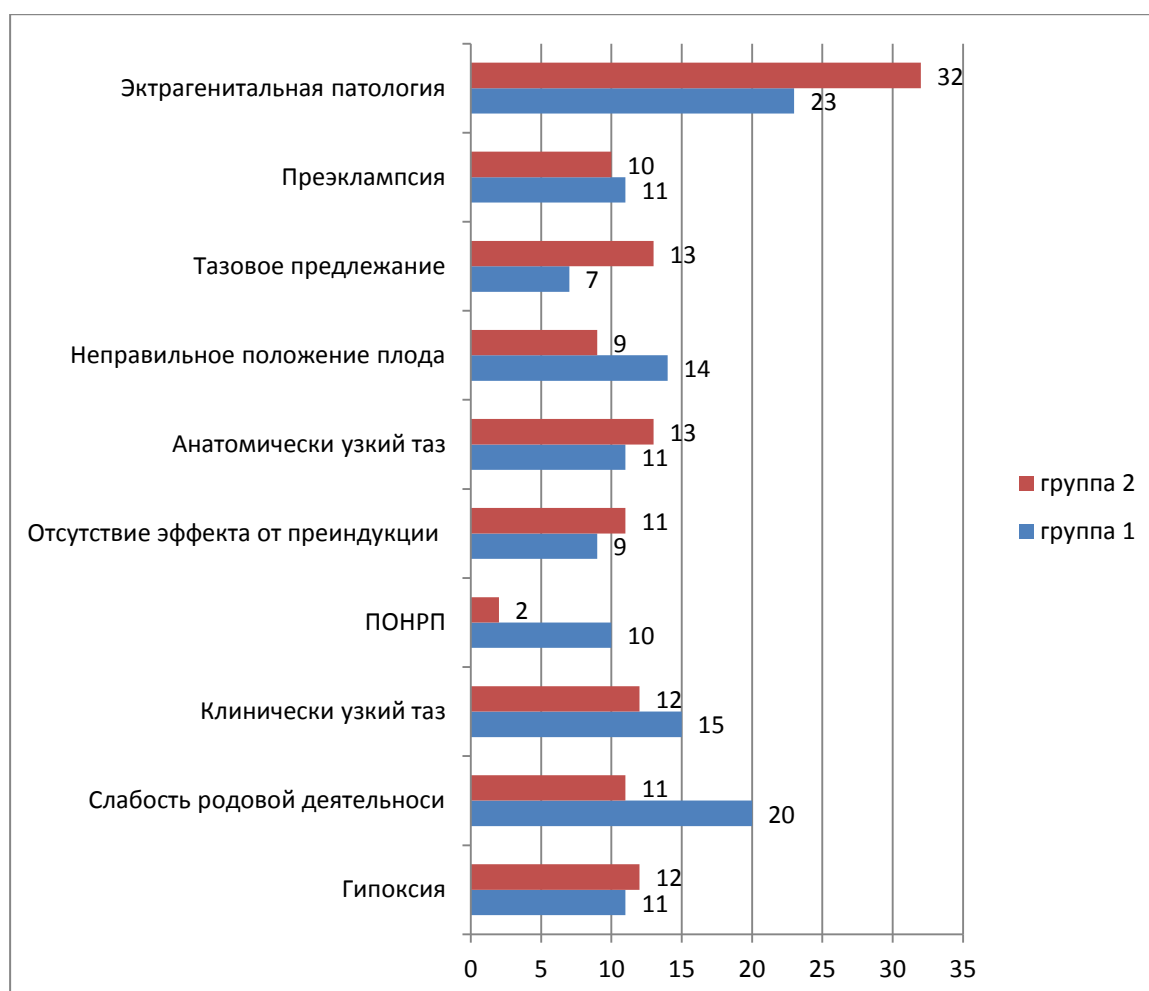
Среднее количество абдоминальных оперативных родоразрешений в 1 группе - 2, во 2 группе – 1. Обращает на себя внимание наличие у исследуемых из 1 группы 5 и более кесаревых сечений в анамнезе ($p = 0,03$). При этом в 73 случаях (55,72%, $p = 0,004$) первое кесарево сечение произведено по экстренным показателям (Таблица 6, диаграмма №3).

Таблица 6. Показания к оперативному родоразрешению

Параметры	Группа с патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Первое кесарево сечение по экстренным показаниям, случаи	73 (55,72%)	48 (38,4%)	$p = 0,004$
Острая гипоксия плода	11 (8,4%)	12 (9,6%)	$p = 0,453$
Аномалии родовой деятельности	20 (15,27%)	11 (8,8%)	$p = 0,081$
Клинически узкий таз	15 (11,45%)	12 (9,6%)	$p = 0,391$
ПОНРП	10 (7,63%)	2 (1,6%)	$p = 0,021$
Отсутствие эффекта от подготовки к родам	9 (6,87%)	11 (8,8%)	$p = 0,366$
Анатомически узкий таз, крупные размеры плода	11 (8,4%)	13 (10,4%)	$p = 0,369$

Неправильное вставление, положение плода	14 (10,69%)	9 (7,2%)	p = 0,225
Тазовое предлежание плода, неготовность родовых путей	7 (5,34%)	13 (10,4%)	p = 0,101
Тяжелая преэклампсия	11 (8,4%)	10 (8,0%)	p = 0,545
Экстрагенитальная патология	23 (17,55%)	32 (25,6%)	p = 0,079
p - абсолютные значения и %; χ^2 -тест			

Диаграмма №3. Показания к первому кесареву сечению



В 1 группе пациентов преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) статистически чаще являлась причиной первого оперативного абдоминального родоразрешения ($p=0,021$). Напротив,

экстрагенитальная патология достоверно реже приводила к первому кесареву сечению у исследуемых с патологической плацентацией, по сравнению с группой контроля ($p = 0,079$) (Таблица 6, Диаграмма №3).

Интергравидарный интервал между беременностями у исследуемых из 1 группы в среднем составлял 3 года ($p_1 < 0,001$). Данный показатель не являлся достоверно значимым в связи с разницей в показателях паритета между исследуемыми группами. Установлено, что у беременных с патологической плацентацией в анамнезе статистически чаще встречалось выскабливание стенок послеродовой матки по сравнению с группой сравнения. В среднем каждой пациентке с вращением плаценты была произведена одна внутриматочная манипуляция. При этом у беременных из 1 группы достоверно чаще проводилась гемотрансфузия в анамнезе в связи с послеродовым кровотечением по сравнению с группой сравнения ($p = 0,03$) (Таблица 3).

При рассмотрении особенностей течения данной беременности было выявлено, что угроза прерывания беременности на всех сроках гестации достоверно чаще встречалась у женщин из 1 группы, по сравнению с контролем ($p = 0,009$), что связано с предлежанием плаценты у всех пациенток из основной группы ($p_1 < 0,001$). Данный факт приводил к необходимости статистически наиболее частому проведению профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) (24-34 недели беременности) плода ($p = 0,007$) пациенткам из 1 группы.

Частота встречаемости бактериальных заболеваний (бронхит, отит, пиелонефрит, цистит), требующих антибиотикотерапии между группами статистически не различалась ($p = 0,51$). Плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода (СЗРП), преэклампсия (ПЭ), гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), гестационный сахарный диабет (ГСД), анемия встречались с равной частотой у исследуемых из обеих групп ($p = 0,35$, $p = 0,22$, $p = 0,11$, $p = 0,06$, $p = 0,47$, $p = 0,07$) (Таблица 7).

Таблица 7. Особенности течения беременности у пациенток, взятых в исследование

Параметры	Группа с патологической плацентацией n=131	Группа сравнения n=125	p
Угроза прерывания беременности (22-36,6 недель беременности)	76 (58,02%)	53 (42,4%)	p =0,009
Профилактика РДС	65 (49,62%)	42 (33,6%)	p =0,007
Антибактериальная терапия	39 (29,77%)	38 (30,4%)	p = 0,51
Плацентарная недостаточность	32 (24,43%)	34 (27,2%)	p = 0,35
СЗРП	3 (2,29%)	6 (4,8%)	p = 0,22
ПЭ	0	3 (2,4%)	p = 0,11
Отеки беременных	18 (13,74%)	17 (13,6%)	p = 0,56
ГАГ	10 (7,63%)	18 (14,4%)	p = 0,06
ГСД	16 (12,21%)	14 (11,2%)	p = 0,47
Анемия беременных легкой степени тяжести	79 (60,31%)	63 (50,4%)	p = 0,07
p - абсолютные значения и %; χ^2 -тест			

Таким образом, пациентки с патологической плацентацией наиболее часто страдают заболеваниями из групп недифференцированной дисплазии соединительной ткани (миопия, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей), имеют хронический эндометрит и высокий паритет с преобладанием кесаревых сечений. Наиболее часто встречаемым показанием к оперативному абдоминальному родоразрешению являлась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Связь анатомо-топографических типов вращения плаценты с факторами риска

4.1.1. Анатомо-топографическая классификация типов вращения плаценты

В исследование вошел 131 случай патологической плацентации (плотное прикрепление плаценты на фоне ее предлежания, placenta accreta, increta, percreta), предварительно установленной с помощью ультразвукового и магнитно-резонансного методов диагностики.

Деление пациенток на группы осуществлялось на основании анатомо-топографических типов тяжести вращения плаценты согласно классификация José Miguel Palacios-Jaraquemada (9).

Для этого были проанализированы интраоперационные особенности вращения плаценты в рубец. Производилась визуальная и хирургическая оценка границ маточной «грыжи», образованной неполноценным рубцом и плацентарной тканью, с учетом вовлеченных анатомических структур и органов. Учитывалось наличие или отсутствие патологических неососудистых сплетений, их расположение и области кровоснабжения. Уделялось особое внимание наличию фиброзных изменений между маточной грыжей и анатомическими структурами. На основании топографических данных выделено 5 типов патологической плацентации (Таблица 8).

Таблица 8. Типы вращения плаценты на основании анатомо-топографической классификации

Тип вращения	Маточная грыжа	Наличие неососудов	Топография неососудов	Вовлеченные артерии

0 – плотное прикрепление	+	-	-	-
1-передний высокий	+	+	Между передней стенкой матки и верхней частью задней стенки мочевого пузыря	Маточная, пузырная артерии
2-задний	+	+	Между передней стенкой матки, параметрием, мочеточниками	Внутренняя подвздошная артерия
3–передний нижний	+	+	Между передней стенкой матки, нижней частью задней стенки мочевого пузыря, шейкой матки	Пузырные, влагалищно-шеечные артерии
4 - нижний	+	+	Между передней стенкой матки, нижней частью задней стенки мочевого пузыря, шейкой матки с образованием фиброза между	Пузырные, влагалищно-шеечные артерии

			структурами	
--	--	--	-------------	--

0 тип (плотное прикрепление) – маточная «грыжа» сформированная за счет истонченного миометрия в области рубца (Фото 1).

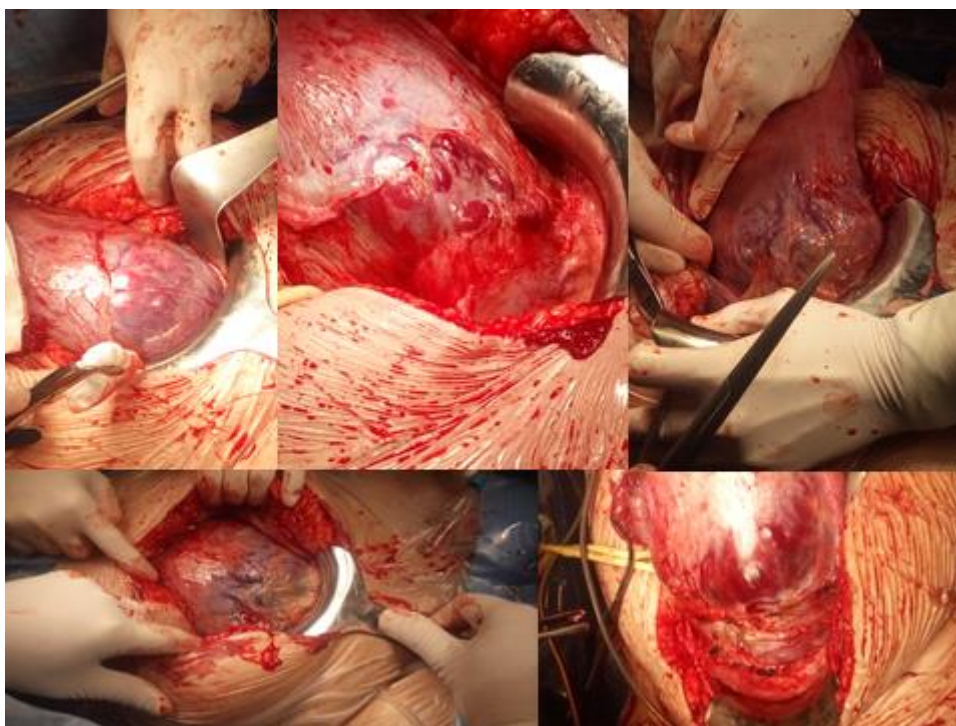


Фото 1. Анатомо-топографические типы вращения плаценты

Верхний ряд - 0, 1, 2 анатомо-топографические тип вращая плаценты, нижний ряд - 3 и 4 анатомо-топографические тип вращая плаценты.

1 тип (высокий передний тип) – в области маточной грыжи визуализируются крупные неососуды, расположенные между передней стенкой матки и верхней частью задней стенки мочевого пузыря. Вновь образованные патологические коллатеральные сосуды соединяются с пузырной и маточной артериями (Фото 1).

2 тип (задний тип) – неососуды от маточной грыжи распространяются в область параметрия с вовлечением мочеточников, источником сосудов является внутренняя подвздошная артерия (Фото 1).

3 тип (нижний передний тип) – неососуды маточной грыжи захватывают нижнюю часть задней стенки мочевого пузыря с переходом на шейку матки.

Патологическая сеть образованных сосудов впадает в пузырьные и влагалищно-шеечные артерии (Фото 1).

4 тип (нижний) отличается от 3 типа наличием выраженного спаечного процесса между маткой и мочевым пузырем, анатомические структуры неразличимы, бережное отделение их друг от друга невозможно (Фото 1).

Все типы характеризовались наличием маточной грыжи. Отличительным критерием врастания плаценты являлось наличие патологической сети неососудов.

На основании интраоперационной анатомо-топографической картины выделены 5 групп пациенток с различными типами патологической плацентации:

0 тип – 35 человек (26,7%)

1 тип – 38 человек (29,0%)

2 тип – 14 человек (10,7%)

3 тип – 35 человек (26,7%)

4 тип - 9 человек (6,9%)

Учитывая небольшой объем выборки пациентов в связи с уникальностью случаев, и анатомическую близость структур, мы посчитали целесообразным объединить показатели пациентов с 1 и 3 анатомическими типами врастания плаценты и 2 и 4.

4.1.2. Факторы риска развития врастания плаценты

Следующим этапом исследования являлось установление связи между возможными предикторами и анатомо-топографическими типами врастания плаценты.

При анализе факторов, оказывающих влияние на развитие вращающегося плаценты, были рассмотрены: паритет, количество самопроизвольных и оперативных родов, показания к первому кесареву сечению, а также наличие внутриматочных манипуляций в анамнезе, эндометрита и заболеваний из группы недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Данные показатели продемонстрировали высокую статистически достоверную предикторную способность по отношению к вращающемуся плаценте, установленному на основании инструментальных диагностических методов (УЗИ, МРТ) (Глава 3).

В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с вращающимся плаценте (1-4 анатомо-топографические типы) показатель паритета ($p=0,026$), количество кесаревых сечений ($p=0,045$), самопроизвольных родов ($p=0,001$), наличие эндометрита в анамнезе ($0,002$), а также заболеваний из групп недифференцированной дисплазии соединительной ткани (миопия, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей и др.) ($p=0,03-0,001$) были статистически выше по сравнению с пациентами без вращающегося плаценты (0 тип). Остальные показатели между группами статистически не различались ($p<0,05$). (Таблица 9). Стоит отметить, что предлежание плаценты было у всех пациентов независимо от наличия (1-4 типы) или отсутствия вращающегося плаценты (0 тип), поэтому оно не могло рассматриваться как фактор риска относительно анатомо-топографических типов патологической плацентации.

Таблица 9. Факторы риска развития вращающегося плаценты (0-4 анатомо-топографические типы)

Показатель	0 тип (n = 35)	1, 3 типы (n = 73)	2, 4 типы (n = 23)	p(0 vs 1-4) p(1,3 vs 2,4)
Паритет, ед.	4 (3 – 4)	4 (3 – 5)	5 (3 – 6)	0,026 0,469
Число КС в анамнезе, ед.	2 (2 – 3)	3 (2 – 3)	2 (2 – 4)	0,045 0,221

Наличие родов через естественные родовые пути в анамнезе, ед,(%)	12 (34,3%)	18 (24,7%)	9 (39,1%)	0,317 0,140
Число родов через естественные родовые пути в анамнезе (из тех, у кого были), ед.	1 (1 – 2,75)	1 (1 – 1,25)	2 (1,5 – 5)	0,001 0,889
Первое КС в анамнезе по экстренным показаниям, ед,(%)	22 (62,9%)	40 (54,8%)	12 (52,2%)	0,246 0,507
ПОНРП, ед,(%)	3 (8,6%)	4 (5,5%)	4 (17,4%)	0,605 0,091
Выскабливание в анамнезе, ед,(%)	18 (51,4%)	43 (58,9%)	15 (65,2%)	0,234 0,387
Выскабливание, количество (из тех, у кого были), ед	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0,460 0,332
Эндометрит, ед,(%)	1 (2,9%)	17 (23,3%)	7 (30,4%)	0,002 0,332
Заболевания	8 (22,9%)	46 (63,0%)	10 (43,5%)	<0,001

ССС, ед,(%)				0,079
Варикозная болезнь, ед,(%)	5 (14,3%)	26 (35,6%)	5 (21,7%)	0,031 0,162
Заболевания органов зрения, ед,(%)	5 (14,3%)	30 (41,1%)	9 (39,1%)	0,003 0,533
Данные представлены как медиана и перцентили Me [25%; 75%], абсолютные значения и %; р рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса, χ^2 -теста.				

Для качественных показателей определен относительный риск (ОР) развития вращающейся плаценты. Для пациенток с хроническим эндометритом ОР составил 1,41 (95% ДИ=1,21-1,65), для группы заболеваний дисплазии соединительной ткани ОР = 1,31 (95% ДИ=1,18-1,45), для наличия рубца на матке после кесарева сечения ОР=1,24 (95% ДИ=1,18-1,52).

Следующим этапом исследования являлось выделение ранговой корреляции методом Спирмена между предполагаемыми факторами риска (с количественным показателем) и вращением плаценты. При анализе паритета ($r=0,0564$, $p=0,585$), количества самопроизвольных родов ($r=-0,1095$, $p=0,288$), кесаревых сечений ($r=0,1206$, $p=0,242$) и кюретажа матки по поводу неразвивающихся беременностей в анамнезе ($r=-0,0096$, $p=0,925$) между группами с вращением плаценты (1-4 типами) статистически значимых показателей не выявлено. (Таблица 10).

Таблица 10. Корреляционный анализ интраоперационной классификации с факторами риска вращающейся плаценты (для пациенток с вращением плаценты 1 – 4 типы)

Количественные показатели	r	p	комментарий
Паритет	0,0564	0,585	Взаимосвязи не выявлено.
КС * в анамнезе	-0,1095	0,288	Взаимосвязи не выявлено.
Самопроизвольные роды в анамнезе	0,1206	0,242	Взаимосвязи не выявлено.

Выскабливание стенок матки	-0,0096	0,925	Взаимосвязи не выявлено.
----------------------------	---------	-------	--------------------------

Однако, при сравнении групп с вращением плаценты (1-4 типы) и без него (0 тип) установлено, что с увеличением паритета растет риск развития вращающейся плаценты ($r=0,1758$, $p=0,045$). (Таблица 11).

Таким образом, мы пришли к выводу, что данный предиктор коррелирует с риском развития вращающейся плаценты, но не с его анатомо-топографическим типом и тяжестью (Таблица 10, 11).

Таблица 11. Корреляционный анализ интраоперационной классификации с факторами риска вращающейся плаценты (для всех пациенток 0 – 4 типы)

	r	p	комментарий
Паритет	0,1758	0,045	Выявлена слабая положительная корреляция.
КС в анамнезе	0,07883	0,371	Взаимосвязи не выявлено.
Самопроизвольные роды в анамнезе	0,01456	0,869	Взаимосвязи не выявлено.
Выскабливание стенок матки	0,07231	0,412	Взаимосвязи не выявлено.

Для подтверждения наших выводов был проведен ROC-анализ влияния паритета на риск развития вращающейся плаценты. В качестве сравнения в первом случае выступали группы с вращением плаценты (1-4 типы) против группы без него (0 тип), во втором – 1,3 или «легкие» типы против 2, 4 «тяжелых» типов вращающейся плаценты.

В первом случае (0 vs 1-4) площадь под кривой составила 0,625 ($p = 0,029$) и являлась статистически достоверной. (Чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7%, порог отсечки > 3.5) (Рисунок 1).

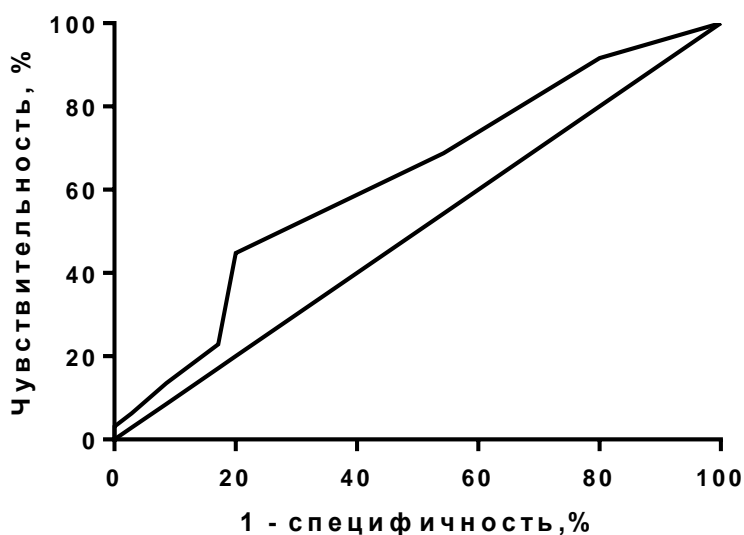


Рисунок 1. ROC-кривая, описывающая вероятность развития вращающейся плаценты в зависимости от паритета (группа 0 против группы 1-4)

Во втором случае (1,3 vs 2,4) площадь под кривой равнялась 0,55 и не являлась статистически значимой ($p = 0,471$, чувствительность 44,8%, специфичность 80,0%, порог отсечки > 4.5) (Рисунок 2).

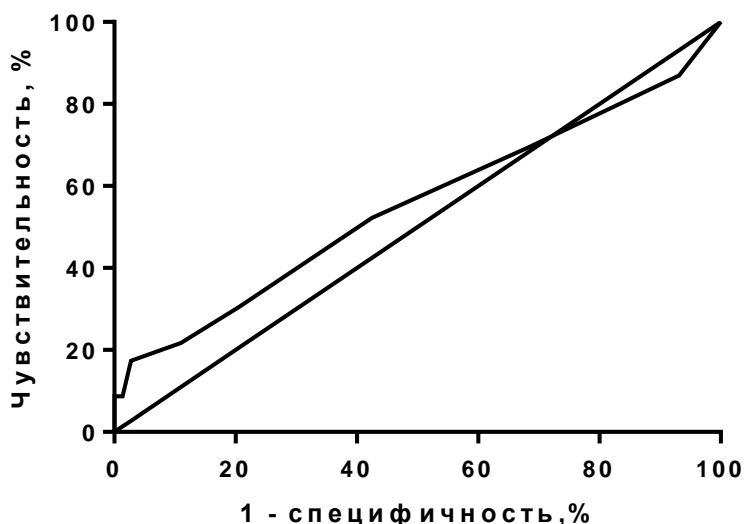


Рисунок 2. ROC-кривая, описывающая вероятность развития вращающейся плаценты в зависимости от паритета (группа 1, 3 против группы 2, 4).

Таким образом, паритет обладает высокой предикторной способностью по отношению к риску развития вращающейся плаценты, но не к его тяжести. По мере увеличения паритета (более 4 родов) растет вероятность развития вращающейся плаценты (ОР=1,65, 95% ДИ=1,26-2,16).

4.2. Чувствительность и специфичность эхографического, магнитно-резонансного методов исследований с учетом анатомо-топографических типов вращающейся плаценты.

Было рассмотрено соотношение анатомо-топографических типов вращающейся плаценты и глубины вращающейся плаценты, установленной на основании инструментальных методов диагностики – УЗИ и МРТ.

Все исследуемые беременные с предполагаемым вращением плаценты, установленным с помощью ультразвукового исследования по месту жительства (в сроке беременности с 20 по 32 недель), были направлены для дальнейшего лечения в ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Всем пациенткам с подозрением на вращение плаценты было произведено контрольное ультразвуковое исследование в сроки беременности 32-34 недели (срок на момент поступления в стационар). При подтверждении диагноза по данным УЗИ, выполнялось магнитно-резонансное исследование.

4.2.1. Ультразвуковое исследование вращающейся плаценты

По результатам ультразвукового исследования диагноз *placenta percreta* был выставлен 25 пациентам, что составило 19,11%, *incretata* 36 (27,48%), *accretata* -39 (29,77%), плотное прикрепление - 31 (23,64%).

У 100 % исследуемых с вращением плаценты и плотным прикреплением определялось и ее предлежание.

Нулевой тип вращающейся плаценты по данным анатомо-топографической классификации в преобладающем числе случаев 40,0% (n=16) соответствовал

плотному прикреплению и placenta accreta по данным УЗИ. Гораздо реже встречалась в 17,1% (n=6) - placenta increta, 2,9% (n=1) - placenta percreta (Таблица 12, диаграмма 4).

У пациенток с 1 анатомо-топографическим типом врастания плаценты в 34,2% (n=13) и 31,6% (n=12) случаев по результатам УЗИ был выставлен диагноз placenta accreta и placenta increta, в 21,1% (n=8) и 13,1% (n=5) – плотное прикреплению и placenta percreta (Таблица 12, диаграмма 4).

С частотой 42,9% (n=6) у пациенток со 2 типом врастания плаценты предварительно был выставлен диагноз placenta percreta, в 28,6% (n=4) - placenta increta, 21,4% (n=3) - placenta accreta и в 7,1% (n=1) – плотное прикреплению (Таблица 12, диаграмма 4).

Предварительный ультразвуковой диагноз у пациенток с 3 анатомо-топографическим типом врастания плаценты распределялся следующим образом: 28,6% (n=10) - placenta increta, 25,7% (n=9) - placenta accreta и percreta, соответственно, 20% (n=7) - плотное прикреплению (Таблица 12, диаграмма 4).

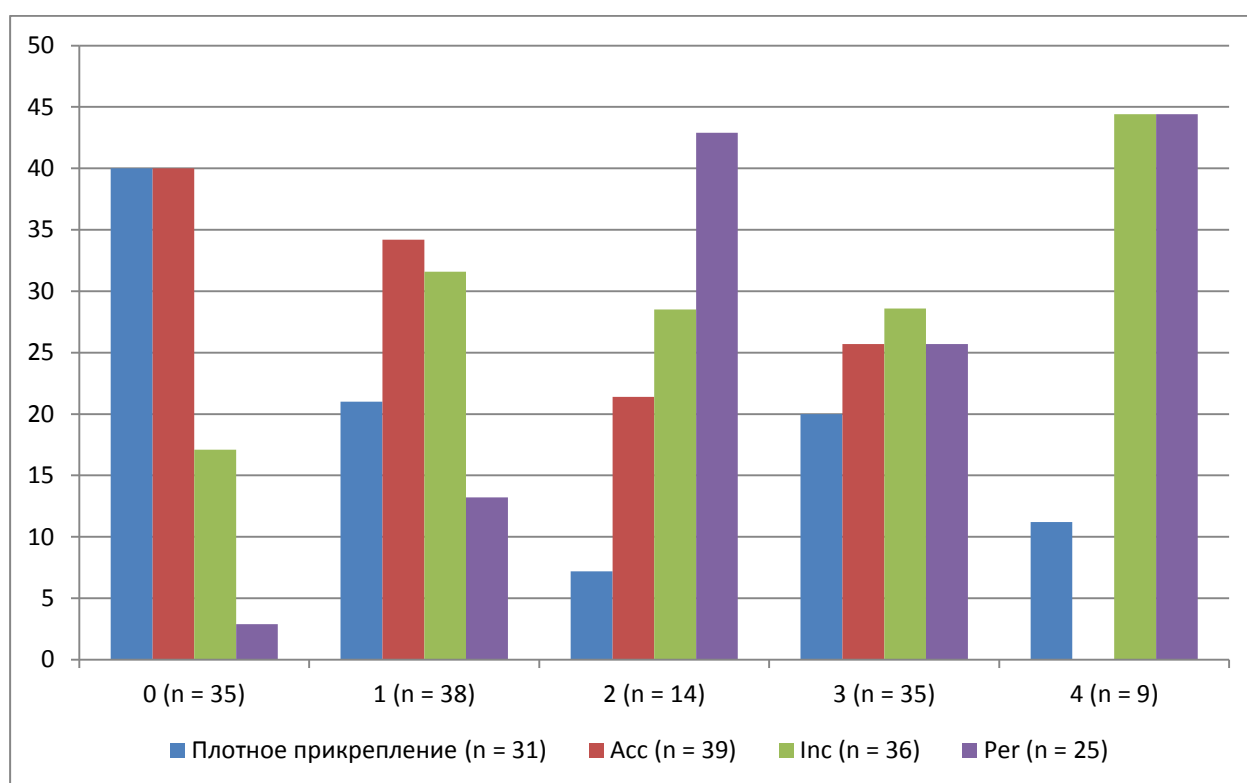
Четвертый тип врастания плаценты, выявленный интраоперационно, в равной мере 44,4% (n=4) соответствовал предварительному диагнозу placenta increta и percreta, в 11,2% (n=1) – плотному прикреплению (Таблица 12, диаграмма 4).

Таблица 12. Соотношение глубины инвазии плаценты по данным УЗИ и анатомо-топографических типов врастания плаценты

Глубина инвазии Тип врастания	Плотное прикреплению (n = 31)	Accreta (n = 39)	Increta (n = 36)	Percreta (n = 25)
0 тип	n=14	n=14	n=6	n=1

(n = 35)	40,0%	40,0%	17,1%	2,9%
1 тип	n=8	n=13	n=12	n=5
(n = 38)	21,1%	34,2%	31,6%	13,1%
2 тип	n=1	n=3	n=4	n=6
(n = 14)	7,1%	21,4%	28,6%	42,9%
3 тип	n=7	n=9	n=10	n=9
(n = 35)	20,0%	25,7%	28,6%	25,7%
4 тип	n=1	n=0	n=4	n=4
(n = 9)	11,2%	0,0%	44,4%	44,4%

Диаграмма №4. Соотношение анатомо-топографических типов врастания плаценты к глубине инвазии плаценты по данным УЗИ



Необходимо подчеркнуть, что наиболее легкий 0 анатомо-топографический тип чаще соответствовал предварительным ультразвуковым диагнозам - плотное приращение и placenta accreta (40%, n=14, соответственно), а наиболее тяжелые - 2 и 4 типы соответствовали placenta increta (n=4 - 28,5% от общего количества пациенток со 2 типом; n=4 - 44,4% от общего количества пациенток с 4 типом) и

percreta (n=6 - 42,9% от общего количества пациенток со 2 типом,; n=4 - 44,4% от общего количества пациенток с 4 типом). (Диаграмма №4).

По результатам УЗИ 100 беременным (76,3%) был выставлен диагноз вращение плаценты различной глубины (accreta, increta, percreta). В 79 случаях из 100 (79%) случаев предварительный диагноз был подтвержден интраоперационно (тип 1-4), что доказывает высокую чувствительность ультразвукового метода исследования (82,3%) по отношению к анатомо-топографической классификации (Таблица 13).

Стоит учитывать, что высокий процент положительных результатов относится лишь к определению факта наличия вращающейся плаценты без учета ее глубины.

Таблица 13. Чувствительность и специфичность УЗИ относительно анатомо-топографических типов вращающейся плаценты.

	Анатомо-топографическая классификация (1-4 типы) «+»	Анатомо-топографическая классификация (0 тип) «-»
УЗИ «+»	n=79	n=21
УЗИ «-»	n=17	n=14
Чувствительность (Se) УЗИ 82,3%, специфичность (Sp) УЗИ 40%		

Предварительный ультразвуковой диагноз плотного прикрепления в 54,8% (17 случаев из 31) интраоперационно соответствовал вращающейся плаценте (1-4 типы) согласно анатомо-топографической классификации, что говорит о высоком

проценте ложноотрицательных результатов и низкой специфичности диагностического метода по отношению к классификации José Miguel Palacios-Jaraquemada (40%) (Таблица 13).

4.2.2. Магнитно-резонансное исследование вращающейся плаценты

Следующим диагностическим этапом после подтверждения вращающейся плаценты по УЗИ являлось магнитно-резонансное исследование, проводившееся в сроки беременности 32-34 недели (срок на момент госпитализации в стационар).

По данным МРТ диагноз *placenta percreta* был выставлен 27 пациентам, что составило 20,6%, *increta* 34 (25,9%), *accreta* -23 (17,6%), плотное прикрепление - 47 (35,9%) (Таблица 14, диаграмма 5).

Нулевой анатомо-топографический тип вращающейся плаценты соответствовал в 71,4% (n=25) диагнозу плотное прикрепление, выставленному на основании МРТ, в 17,2% (n=6) - *placenta accreta*, в 11,4% (n=4) - *placenta increta* (Таблица 14, диаграмма 5).

Первый тип вращающейся плаценты по результатам МРТ предварительно трактовался в 31,6% (n=12) как плотное прикрепление, в 26,3% (n=10) - *placenta accreta* и *increta*, соответственно, в 15,8% (n=6) - *placenta percreta* (Таблица 14, диаграмма 5).

Наиболее часто у пациентов со 2 типом вращающейся плаценты по результатам МРТ в 42,9% (n=6) был выставлен диагноз *placenta accreta* и *increta*, соответственно, в 14,2% (n=2) - *placenta accreta* (Таблица 14, диаграмма 5).

С частотой 31,4% (n=11) 3 анатомо-топографический тип вращающейся плаценты на основании МРТ соответствовал *placenta increta*, 28,6% (n=10) – плотному прикреплению, в 25,7% (n=9) - *placenta percreta*, в 14,3% (n=5) - *placenta accreta* (Таблица 14, диаграмма 5).

Четвертый тип вращающейся плаценты, выявленный интраоперационно, на основании МРТ был соотнесен в 66,7% (n=6) с *placenta percreta*, в 33,3% (n=3) - *placenta increta* (Таблица 14, диаграмма 5).

Таблица 14. Соотношение глубины инвазии плаценты по данным МРТ и анатомо-топографических типов врастания плаценты

Глубина инвазии Тип врастания	Плотное приращение (n = 47)	Accreta (n = 23)	Increta (n = 34)	Percreta (n = 27)
0 тип (n = 35)	n=25 71,4%	n=6 17,2%	n=4 11,4%	n=0 0%
1 тип (n = 38)	n=12 31,6%	n=10 26,3%	n=10 26,3%	n=6 15,8%
2 тип (n = 14)	n=0 0,0%	n=2 14,2%	n=6 42,9%	n=6 42,9%
3 тип (n = 35)	n=10 28,6%	n=5 14,3%	n=11 31,4%	n=9 25,7%
4 тип (n = 9)	n=0 0,0%	n=0 0,0%	n=3 33,3%	n=6 66,7%

Отметим, что наиболее тяжелые анатомо-топографические типы врастания плаценты (2 и 4 типы) по результатам МРТ расценивались как placenta increta (n=6 – 42,9 % от общего количества пациенток со 2 типом; n=3 - 33,3% от общего количества пациенток с 4 типом) и percreta (n=6 – 42,9 % от общего количества пациенток со 2 типом, n=6 - 66,7 % от общего количества пациенток с 4 типом). Полученные данные указывает на низкую частоту гипердиагностики тяжелых степеней врастания.

Интраоперационно с помощью анатомо-топографической классификации предварительный диагноз врастания плаценты по результатам МРТ (placenta accreta, increta, percreta) подтвержден (1-4 типы) в 74 случаях из 84. Таким образом, доля истинно положительных результатов составила 88,1%. Чувствительность МРТ в определении факта наличия врастания плаценты

относительно анатомо-топографической классификации соответствует 77,1%.
(Диаграмма №5, таблица 15).

Диаграмма №5. Соотношение анатомо-топографических типов вращающейся плаценты и глубины инвазии плаценты по данным МРТ

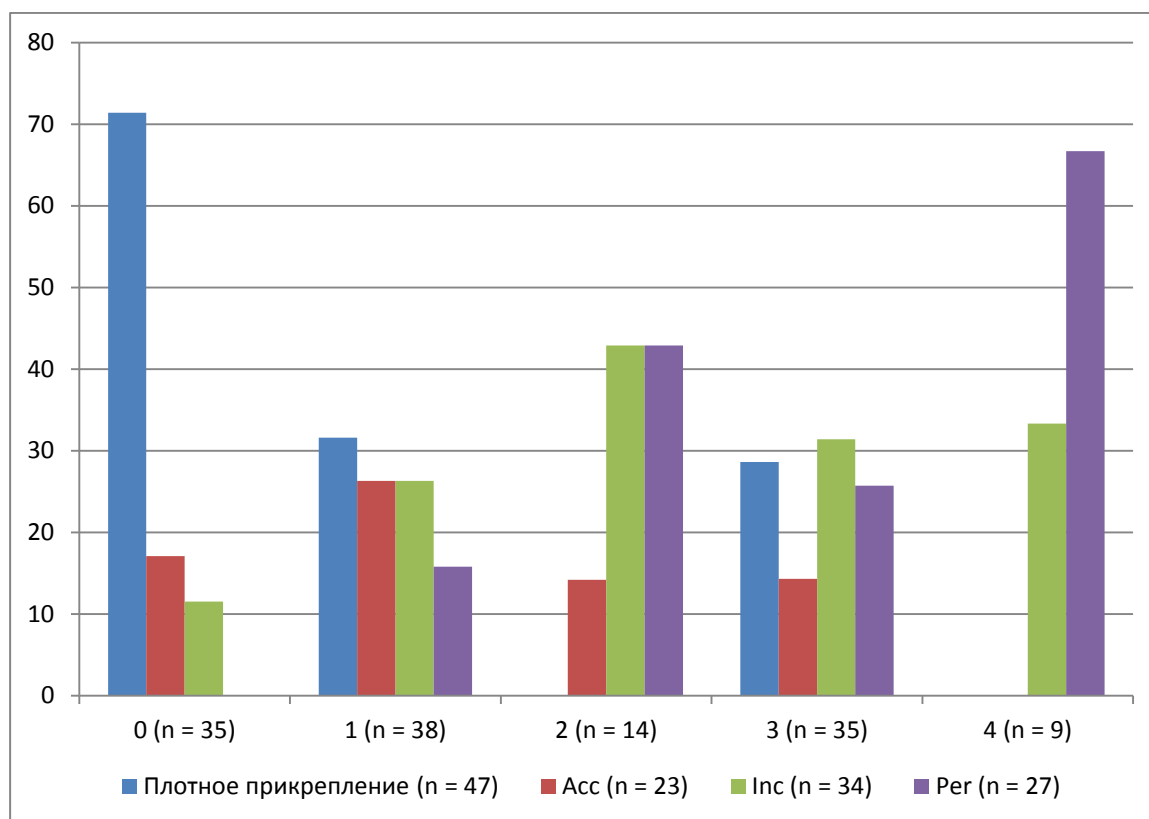


Таблица 15. Чувствительность и специфичность МРТ относительно анатомо-топографической классификации

	Анатомо-топографическая классификация (1-4 типы) «+»	Анатомо-топографическая классификация (0 тип) «-»
МРТ «+»	n=74	n=10

МРТ «->»	n=22	n=25
Чувствительность (Se) МРТ 77,1%, специфичность (Sp) МРТ 71,4%		

Напротив, предварительный диагноз плотного прикрепления плаценты, выставленный 47 пациенткам на основании данных МРТ, в 46,8% (n=22) случаях интраоперационно не подтверждался и расценивался как врастание плаценты (тип 1-4 на основании анатомо-топографической классификации врастания плаценты). Данный факт говорит о высокой частоте ложноотрицательных результатов. Исходя из наших результатов, МРТ обладает средней специфичностью (71,4%) в определении врастания плаценты относительно анатомо-топографической классификации (Таблица 15).

4.3. Виды техники оперативного родоразрешения, методы профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографических типов врастания плаценты и с учетом возможных осложнений

Все исследуемые пациентки с подозрением на патологическую плацентацию различной степени выраженности (плотное прикрепление, placenta accreta, increta, percreta) были родоразрешены путем кесарева сечения. Срок родоразрешения выбирался на основании состояния беременной и плода, наличия кровяных выделений и предполагаемой глубины инвазии плаценты по результатам УЗИ, МРТ. Он колебался в пределах 36,0-37,0 недель для предлежания плаценты с признаками плотного прикрепления, для placenta accreta и increta, 35,0-36,0 недель, для placenta percreta - 34,0-35,0 недель.

В 9,9% (n=13) случаях кесарево сечение было произведено в экстерном порядке в связи с кровотечением (n=13).

Дооперационное кровотечение произошло у 11,4% (n=4) исследуемых с 0 типом врастания, 5,5% (n=4) - с 1 и 3 типами врастания, у 21,7% (n=5) – со 2 и 4

типами врастания плаценты. Выявлено, что у беременных со «сложными» типами врастания плаценты (2 и 4 типы) статистически чаще случалось кровотечение до операции $p=0,034$, однако статистически значимой разницы в объеме кровопотери не обнаружено ($p=0,300$). Объем дооперационного кровотечения у исследуемых со 2 и 4 типами достигал 1200 мл (при среднем значении 500 мл и минимальном 150 мл). (Таблица 16).

Таблица 16. Объем кровопотери и проводимой гематрансфузии в зависимости от типа врастания

Показатель	0 тип (n = 35)	1,3 типы (n = 73)	2,4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
Кровопотеря до операции, сл	4 (11,4%)	4 (5,5%)	5 (21,7%)	0,476 0,034
Объем кровопотери до операции, мл	125 (100 – 187,5)	125 (100 – 412,5)	500 (150 – 1250)	0,320 0,300
Интраоперационная Кровопотеря, мл	700 (600 – 800)	1000 (800 – 1375)	3000 (2200–3800)	<0,001 <0,001
Кровопотеря после операции, сл	1 (2,9%)	5 (6,9%)	3 (13,0%)	0,251 0,291
Объем кровопотери после операции, мл	100	500 (300 – 900)	1900 (900 – 2400)	- 0,071
Суммарная кровопотеря, мл	700 (600 – 800)	1000 (800 – 1500)	3500 (2500– 4000)	<0,001 <0,001
Объем реинфузии аутоэритроцитов, мл	250 (250 – 260)	270 (250 – 350)	900 (540 – 1200)	0,001 <0,001
Ht при реинфузии Аутоэритроцитов, %	50 (40 – 60)	60 (50 – 60)	60 (60 – 60)	0,203 0,044

Трансфузия СЗП, сл	0	16 (21,9%)	22 (95,7%)	<0,001 <0,001
Средний объем СЗП (из тех, у кого были), мл	-	905 (670 – 960)	1060 (807 – 1598)	- 0,029
Трансфузия эритроцитарной массы, сл	0	1 (1,4%)	17 (73,9%)	0,002 <0,001
Объем инфузии эритроцитарной массы (из тех, у кого были), мл	-	750	960 (650 – 1150)	- -
Данные представлены как медиана и перцентили Ме [25%; 75%], абсолютные значения и %.				
р рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса, χ^2 -теста.				

Выбор кожного разреза определялся на основании предполагаемой глубины врастания, установленной с помощью УЗИ и МРТ. В 88,5% применяли срединную лапаротомию (n=116). Поперечное надлобковое чревосечение было проведено пациенткам с плотным прикреплением плаценты по данным инструментального обследования (p=0,001) (Таблица 17).

Таблица 17. Виды техники операции в зависимости от анатомического типа врастания плаценты

Показатель	0 тип (n = 35)	1, 3 типы (n = 73)	2, 4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
Срединная лапаротомия, сл, %	25 (71,4%)	68 (93,1%)	23 (100%)	0,001 0,246
Поперечное надлобковое	10 (28,6%)	5 (6,9%)	0	0,001 0,246

чревосечение, сл, %				
Донное кесарево сечение, сл, %	12 (34,3%)	58 (79,5%)	23 (100,0%)	<0,001 0,011
Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, сл, %	24 (68,6%)	14 (19,2%)	0	<0,001 0,101
Перевязка ВПА, сл, %	0	5 (6,9%)	11 (47,8%)	0,005 <0,001
Перевязка МА, сл, %	0	10 (12,8%)	6 (26,1%)	0,005 0,116
Гистерэктомия, сл, %	0	0	6 (26,1%)	0,146 <0,001
Гистерэктомия немедленная, сл, %	0	0	4 (17,4%)	0,284 0,003
Гистрэктомия отсроченная, сл, %	0	0	2 (8,7%)	0,733 0,240
Эмболизация ВПА, сл, %	0	2 (2,7%)	0	0,536 0,576
Длительность операции, мин	59,3 (17,8)	109,4 (34,2)	174,6 (47,8)	<0,001 <0,001
Релапаротомия, сл, %	1 (2,8%)	5 (6,9%)	4 (17,4%)	0,196 0,136
Данные представлены как абсолютные значения и %; среднее±стандартное отклонение. р рассчитано с помощью χ^2 -теста, ANOVA (one-way ANOVA).				

Выбор уровня разреза на матке определялся интраоперационно в зависимости от топографии вставания плаценты. Применялись два метода – донное кесарево сечение и кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Первый метод является двухэтапным и включает в себя два разреза на матке. Один разрез предназначен для извлечения плода и производится

в области дна матки. Границей второго разреза, необходимого для метропластики, является край плаценты в области нижнего маточного сегмента, доступ к которому осуществляется за счет отсепаровки мочевого пузыря с прицельной коагуляцией сосудов. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте позволяет осуществить извлечение плода и метропластику из одного разреза на матке.

Донное кесарево сечение было произведено всем пациенткам со 2 и 4 типами врастания плаценты и 79,5% пациенткам с 1 и 3 типами ($p < 0,001$). Кесарево сечение в нижнем маточном произведено у 68,6% ($n=24$) пациенток с 0 типом врастания плаценты и у 19,2% ($n=14$) пациенток с 1 и 3 типами ($p < 0,001$) (Таблица 17).

При отсепаровке мочевого пузыря возникали технические сложности за счет выраженного спаечного процесса между его задней стенкой и передней стенкой матки. Спаечный процесс определялся у 48% ($n=35$) исследуемых с «простыми» (1 и 3 типы) и у 56,5% ($n=13$) со «сложными» (2 и 4) типами врастания плаценты. Данное обстоятельство привело к необходимости резекции стенки мочевого пузыря у 13,7% ($n=10$) и 39,1% ($n=9$) пациентов с 1, 3 и 2, 4 типами врастания плаценты, соответственно. Таким образом, при «сложных» типах врастания плаценты статистически чаще определялись спайки в области мочевого пузыря ($p=0,002$), являющиеся причиной резекции его стенок ($p=0,011$). (Таблица 18).

Таблица 18. Частота встречаемости спаечного процесса между передней стенкой матки и мочевым пузырем у пациенток с врастанием плаценты

Показатель	0 (n = 35)	1, 3 (n = 73)	2, 4 (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1, 3vs 2,4)
Спаечный процесс между передней стенкой матки и задней стенкой	0	35 (48,0%)	13 (56,5%)	<0,001 0,002

мочевого пузыря, сл				
Резекция мочевого пузыря, сл	0	10 (13,7%)	9 (39,1%)	0,002 0,011
Данные представлены как абсолютные значения и %;				

Следующий этап - профилактика кровотечения. Он включал в себя применение комплексного компрессионного гемостаза путем наложения латеральных жгутов через широкие связки матки с вовлечением маточной трубы, мезосальпинкса и собственной связки яичника и нижнего жгута на шеечно-перешеечную область. После обеспечения профилактики кровотечения осуществлялась метропластика. Она включала в себя иссечение участка миометрия с вращением плаценты в пределах здоровых тканей и последующим зашиванием разреза отдельными П-образными швами с дальнейшим наложением двухрядного непрерывного шва (викриловая нитью 2,0) (128–130).

Объем интраоперационной кровопотери варьировал в пределах от 600 до 3800 мл в зависимости от типа вращающей плаценты. При 0 типе средний объем составлял 700 мл, при 1 и 3 типах – 1000 мл, при 2 и 4 типах – 3000 мл. Выявлено, что объем интраоперационного кровотечения статистически выше у пациенток с вращающей плацентой (1-4 типы) чем у пациенток без него ($p < 0,001$). Установлено, что «сложные» типы вращающей плаценты (2 и 4) ассоциированы со статистически значимо большим объемом интраоперационной кровопотери по сравнению с «простыми» типами (1 и 3) ($p < 0,001$). (Таблица 16).

При продолжающемся кровотечении на фоне комплексного компрессионного гемостаза прибегали к дополнительным методам хирургической остановки кровотечения. При кровотечении более 1500 мл (25% от объема циркулирующей крови (ОЦК)) применяли перевязку маточных артерий (МА), при неэффективности метода (кровотечение продолжается, объем кровопотери > 1800

мл – 30% от ОЦК) переходили к перевязке внутренних подвздошных артерий (ВПА) (Таблица 17).

Установлено, что «сложные» типы врастания плаценты (2 и 4) статистически значимо чаще требуют дополнительных методов гемостаза по сравнению с «простыми» (1 и 3 типы) и 0 типами. ($p=0,005$). Перевязка маточных артерий была осуществлена 12,8% ($n=10$) и 26,1% ($n=6$), перевязка внутренних подвздошных артерий - 6,9% ($n=5$) и 47,8% ($n=11$) пациентам с 1, 3 и 2,4 типами врастания плаценты, соответственно. Ни одной исследуемой с 0 типом врастания плаценты не понадобился дополнительный хирургический гемостаз (Таблица 17).

Таким образом, пациентки со «сложными» типами врастания плаценты ассоциированы с высоким риском кровопотери, что приводит к необходимости перевязки ВПА и МА (HR 10,3 95%CL 4,0-26,9 $p<0,001$; HR 2,8 95%CL 1,1-7,0 $p<0,037$). (Таблица 19, 20).

Таблица 19. Отношение рисков (HR) перевязки внутренних подвздошных артерий у пациенток с патологической плацентацией

Тип врастания	Выполнена	Не выполнена	HR (95% ДИ)	p
0	0 (0%)	35 (100%)	(крайне велик)	0,005 (0 против 1-4)
1	0 (0%)	38 (100%)		
2	9 (64,3%)	5 (35,7%)	(крайне велик)	<0,001 (0-1 против 2-4)
3	5 (14,3%)	30 (85,7%)	10,3 (4,0 – 26,9)	<0,001 (0,1,3 против 2,4)
4	2 (22,2%)	7 (77,8%)	1,9 (0,5 – 7,2)	0,302

				(0-3 против 4)
--	--	--	--	----------------

Таблица 20. Отношение рисков перевязки маточных артерий у пациенток с патологической плацентацией

Тип вращаения	Выполнена	Не выполнена	HR (95% ДИ)	p
0	0 (0%)	35 (100%)	--- (крайне велик)	0,005 (0 против 1-4)
1	3 (7,9%)	35 (92,1%)		
2	4 (28,6%)	10 (71,4%)	5,5 (1,6 – 18,2)	0,002 (0-1 против 2-4)
3	7 (8,6%)	28 (91,4%)	2,8 (1,1 – 7,0)	0,037 (0,1,3 против 2,4)
4	2 (22,2%)	7 (77,8%)	1,9 (0,5 – 7,2)	0,302 (0-3 против 4)

Стоит отметить, что в 2 случаях пациентам с предварительным диагнозом placenta percreta (по данным УЗИ и МРТ) после проведения донного кесарева сечения, с целью уменьшения объема кровопотери осуществлялась эмболизация внутренних подвздошных артерий с последующей (через 5-7 дней) повторной релапаротомией и гистерэктомией.

При продолжающемся кровотечении (объем кровопотери >2500 мл - 35% ОЦК) на фоне комплексного компрессионного гемостаза и неэффективности перевязки маточных и подвздошных артерий производилась экстирпация матки. Таким образом, органосохраняющую операцию перенесли 26,1% пациенток со «сложными» (2 и 4 типы) типами вращаения плаценты (n=6). В 17,4% (2 тип n=3; 4 тип n=1) случаях была выполнена немедленная гистерэктомия в связи с

продолжающимся кровотечением (средний объем кровопотери 3700 мл (3500-4000мл)). В 8,7% (2 тип n=1; 4 тип n=1) произведена отсроченная гистерэктомия в связи с ранним послеродовым кровотечением (объем послеродового кровотечения составлял 2000 и 2400 мл, общий объем кровопотери - 3300 и 3500 мл, соответственно) (Таблица 16).

Нами определена статистически значимая разница в частоте органосохраняющей операции при сравнении исследуемых со 2, 4 и 1,3 и типами вращающейся плаценты ($p < 0,001$). Выявлено, что пациентки со «сложными» типами (2,4 типы) вращающейся плаценты ассоциированы с высоким риском гистерэктомии в связи с большим объемом кровопотери (HR 6,8 95% CI 1,4 – 32,1 $p < 0,055$) (Таблица 21).

Таблица 21. Отношение риска проведения гистерэктомии у пациенток с патологической плацентацией

Тип вращающейся	Выполнена	Не выполнена	HR (95% ДИ)	p
0	0 (0%)	35 (100%)	(крайне велик)	0,148 (0 против 1-4)
1	0 (0%)	38 (100%)		
2	4 (28,6%)	10 (71,4%)	(крайне велик)	0,006 (0-1 против 2-4)
3	0 (0%)	35 (100%)	крайне велик)	<0,001 (0,1,3 против 2,4)
4	2 (22,2%)	7 (77,8%)	6,8 (1,4 – 32,1)	0,055 (0-3 против 4)

Послеродовое кровотечение встречалось с частотой 2,9% у пациенток из группы с 0 типом вращающейся, 6,9% и 13% пациенток из групп с 1, 3 и 2, 4 типами,

соответственно ($p=0,251$). При сравнении объема кровопотери между исследуемыми группами не выявлено статистически достоверной разницы ($p=0,071$). Однако, объем послеоперационного кровотечения у пациенток со «сложными» типами врастания доходил до 2400 мл (1900 мл (900-2400мл)), в то время как при «простых» типах не превышал 900 мл (500 мл (300-900мл)) (Таблица 16).

Анализ объема суммарной кровопотери (кровопотеря до операции, интраоперационная и кровопотеря после операции) показал статистически достоверную связь «сложных» 2, 4 типов врастания плаценты и массивного кровотечения. Объем кровотечения увеличивается вместе с тяжестью врастания плаценты ($p<0,001$ при сравнении 1,3 типов (1000 мл (800-1500мл) со 2 и 4 (3500 мл (2500-4000мл)) (Таблица 16).

Стоит отметить, что объем кровопотери рассчитывался с учетом данных интраоперационной аппаратной реинфузии эритроцитов, объем которой варьировал в пределах от 250 мл до 1200 мл. Выявлено, что объем переливаемых аутоэритроцитов и показатель гематокрита (Ht, %) достоверно выше при «сложных» 2 и 4 типах врастания ($V = 900$ мл (540-1200мл), Ht = 60% (60-60%)) по сравнению с «простыми» 1 и 3 ($V = 270$ мл (250-350 мл), Ht = 60% (50-60%)) ($p=0,001$; $p=0,044$, соответственно) (Таблица 16).

Помимо аутоэритроцитов пациенткам с массивной кровопотерей производилась трансфузия донорской крови. Исследуемые со «сложными» 2 и 4 типами врастания плаценты чаще нуждались в переливании свежезамороженной плазмы (СЗП) и донорских эритроцитов (г-массы) по сравнению с «простыми» 1 и 4 типами ($p<0,001$). Трансфузия СЗП и г-массы произведена 21,9% ($n=16$), 1,4% ($n=22$) пациентам с 1 и 3 типами (905 мл (670-960 мл)) и 95,7% ($n=1$), 7,9% ($n=17$) пациентам со 2 и 4 типами врастания (1060 мл (807-1598 мл)), соответственно. Объем гемотрансфузии увеличивался с тяжестью врастания плаценты ($p<0,001$) (Таблица 16).

Для оценки объема кровопотери также был произведен контроль общеклинических показателей периферической крови (гемоглобин (Hb), эритроциты, тромбоциты) и гемостазиограммы (фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)) в трех временных точках: до операции, по окончании операции, на третьи сутки после операции. Данные периферической крови, полученные до оперативного вмешательства, не имели статистически важных отличий. Однако, показатели гемоглобина ($p < 0,001$; $p = 0,006$), эритроцитов ($p < 0,001$; $p = 0,002$), тромбоцитов ($p = 0,047$, $p < 0,001$) и фибриногена ($p = 0,02$; $p < 0,001$), определенные сразу после операции и по истечению трех дней, были меньше у пациентов со «сложными» 2, 4 типами вставания плацента по сравнению с «простыми» 1, 3 типами вставания (Таблица 22).

Таблица 22. Анализ общеклинических показателей периферической крови у пациентов с вставанием плаценты

Показатель	0 тип (n = 35)	1,3 типы (n = 73)	2,4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
Нв 1 *	113,1 (14,3)	109,1 (10,9)	111,6 (10,3)	0,144 0,322
Нв 2 **	108,3 (13,4)	101,2 (14,9)	71,9 (10,1)	<0,001 <0,001
Нв 3 ***	104,4 (12,8)	101,1 (13,3)	94,4 (10,2)	0,048 0,006
эритроциты 1 *	3,9 (0,4)	3,9 (0,3)	3,8 (0,4)	0,564 0,482
эритроциты 2 **	3,8 (0,5)	3,7 (0,6)	2,9 (0,5)	0,579 <0,001
эритроциты 3 ***	3,7 (0,4)	3,6 (0,5)	3,3 (0,5)	0,220 0,002

тромбоциты 1 [*]	272,8 (74,1)	263,0 (75,2)	227,7 (59,3)	0,217 0,047
тромбоциты 2 ^{**}	251,8 (64,2)	225,3 (65,2)	144,6 (55,2)	0,001 <0,001
тромбоциты 3 ^{***}	288,6 (85,1)	279,5 (91,2)	263,7 (153,8)	0,551 0,555
фибриноген 1 [*]	5,4 (1,2)	5,1 (1,1)	4,3 (0,7)	0,020 0,002
фибриноген 2 ^{**}	5,1 (1,1)	4,3 (1,3)	2,7 (1,0)	<0,001 <0,001
фибриноген 3 ^{***}	5,8 (1,4)	5,6 (1,4)	5,0 (1,5)	0,343 0,051
МНО1 [*]	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	0,172 0,718
МНО 2 ^{**}	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	0,094 0,856
МНО 3 ^{***}	4,3 (17,8)	1,0 (0,1)	1,0 (0,1)	0,380 0,426
АЧТВ 1 [*]	26,8 (1,4)	26,3 (2,3)	27,4 (2,6)	0,600 0,049
АЧТВ 2 ^{**}	28,0 (2,2)	27,4 (3,1)	27,6 (3,3)	0,374 0,802
АЧТВ 3 ^{***}	29,0 (2,4)	28,3 (4,4)	30,3 (3,3)	0,758 0,047

* показатель определен до операции

** показатель определен по окончании операции

*** показатель определен на 3 сутки после операции

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение.

p рассчитано с помощью критерия ANOVA (one-way ANOVA)

Средняя длительность операции зависела от типа врастания плаценты и в среднем составляла при 0 типе 59,3 (17,8) минут, при «простых» 1 и 3 типах -109,4 (34,2) минут, при «сложных» 2 и 4 типах - 174,6 (47,8) минут. Таким образом, вместе с тяжестью врастания плаценты увеличивалась продолжительность оперативного вмешательства ($p < 0,001$).

4.4. Патоморфологическое исследование тканей рубца с врастанием плаценты

Для подтверждения тяжести врастания плаценты, выставленной на основании анатомо-топографической классификации, было произведено патоморфологическое исследование тканей рубца с участком врастания плаценты.

В 88,5% случаях ($n=31$) 0 тип врастания плаценты соответствовал плотному прикреплению плаценты по данным патоморфологического исследования, в 11,5% ($n=31$) - placenta accreta (Таблица 23).

Таблица 23. Соотношение анатомо-топографической классификации и патоморфологического диагноза

Анатомо-топографический тип врастания плаценты	Плотное приращение ($n = 52$)	Accreta ($n = 43$)	Increta ($n = 30$)	Percreta ($n = 6$)
0 ($n = 35$)	31	4	0	0
1 ($n = 38$)	13	18	7	0
2 ($n = 14$)	0	5	8	1
3 ($n = 35$)	7	16	12	0
4 ($n = 9$)	1	0	3	5

1 тип врастания плаценты по данным анатомо-топографической классификации в 47,3 % ($n=18$) соответствовал placenta accreta, в 34,2% ($n=13$) – плотному приращению, в 18,5% ($n=7$) – placenta increta (Фото 2-4).

Из 14 случаев со 2 типом врастания плаценты в 57,1% (n=8) гистологически установлен диагноз *placenta increta*, в 35,7% (n=5) *placenta accreta*, в 7,2% (n=1) - *placenta percreta* (Фото 2-4).

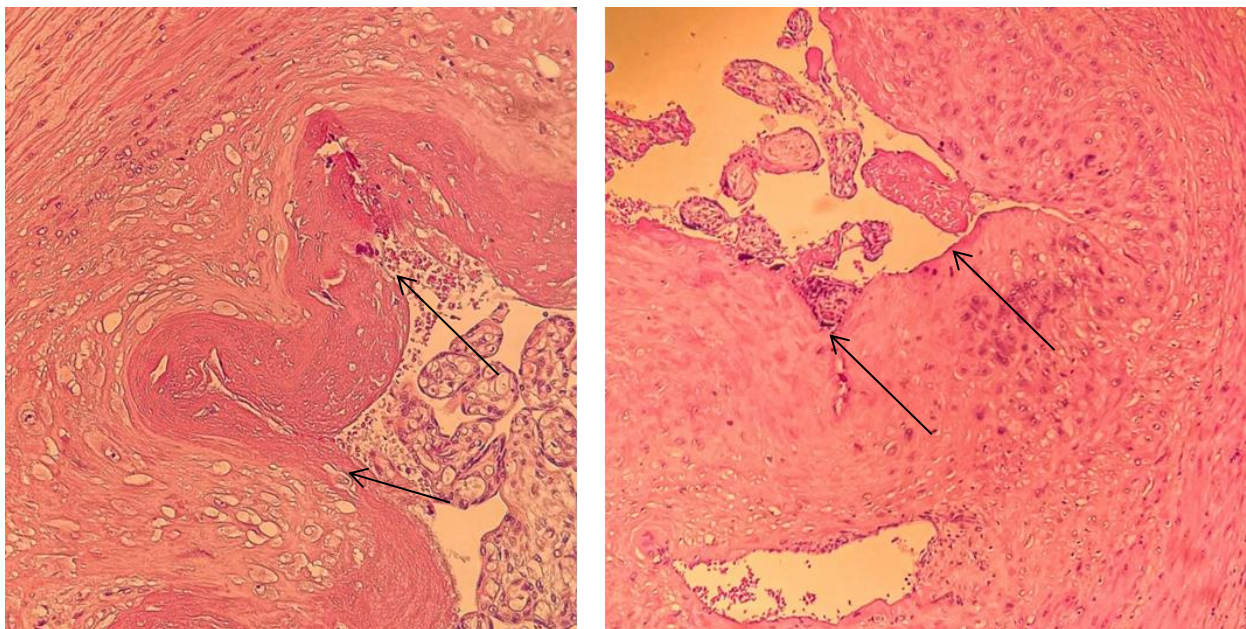


Фото 2 *Placenta accreta*

Placenta accreta x200. Рубец передней стенки матки, представленный разволокненной отечной мышечной и фиброзной тканью. Определяются крупные кровеносные сосуды с расширенными «пустыми» просветами. В мышечную ткань проникают (до 1/2 толщины миометрия) концевые ворсинки – участок *placenta accreta* (указано стрелкой).

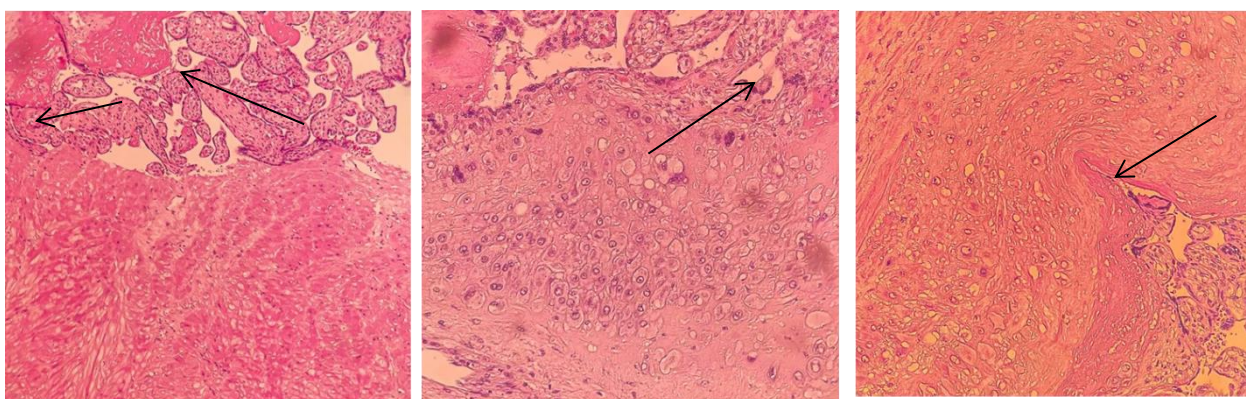


Фото 3 *Placenta increta*

Placenta increta x100. Рубец передней стенки матки с крупными кровеносными сосудами и расширенными просветами. Мышечная ткань отечна и местами разволокнена, присутствует

фиброз. В мышечной ткани определяются конгломераты концевых ворсин, занимающие больше $\frac{1}{2}$ толщины миометрия – участки врастания плаценты по типу *increta* (указано стрелкой).

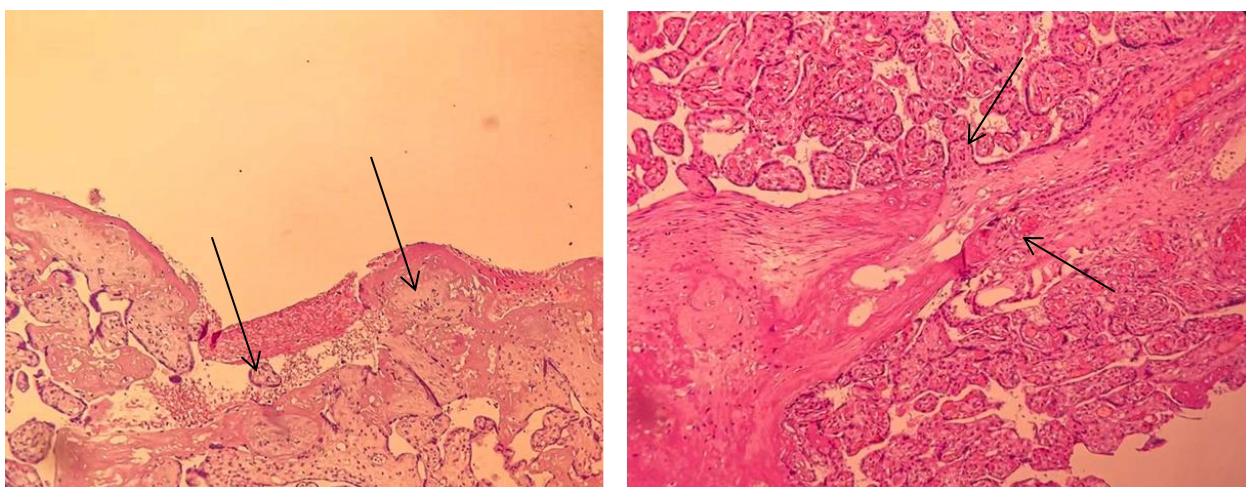


Фото 4 *Placenta percreta*

Placenta percreta x100. Рубец стенки матки неравномерной толщины, на отдельных участках с истончением до серозного слоя. В рубце преобладает разволокненная мышечная и фиброзная ткань. В участках разволокнения определяются концевые ворсины хориона (указаны стрелками). Стенки кровеносных сосудов расширены.

В преобладающем числе случаев у пациенток с 3 типом врастания плаценты патоморфологически выявлена *placenta accreta* - 45,7% (n=16), реже *placenta increta* - 34,2% (n=12) и плотное прикрепление – 20,1% (n=7) (Фото 2-4).

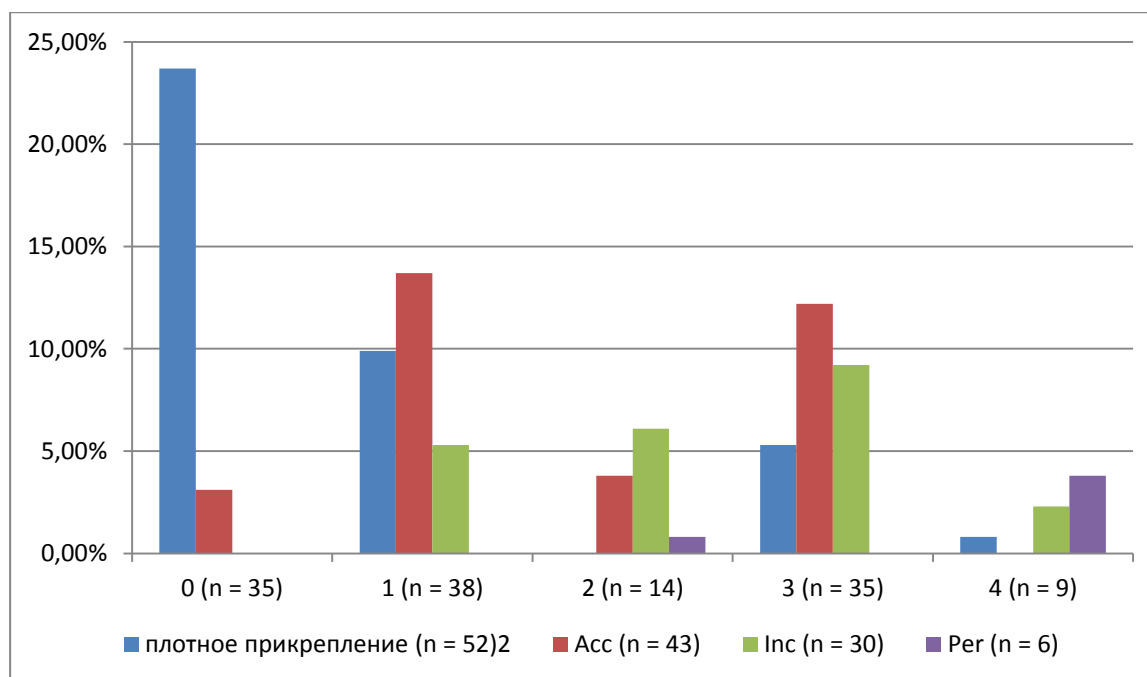
4 тип врастания по данным анатомо-топографической классификации в 55,6% (n=5) соответствовал патоморфологическому диагнозу *placenta percreta*, 33,3% (n=3) - *placenta increta*, 11,1 (n=1) – плотное прикрепление (Фото 2-4).

Из всех изучаемых случаев наиболее распространенным диагнозом являлось плотное прикрепление, что соответствовало 0 типу врастания (23,7%). Менее встречаемым являлось врастание плаценты по типу *placenta percreta* или 4 тип (3,8%). (Таблица 24, Диаграмма №6).

Таблица 24. Частота встречаемости различных типов вrastания, установленных на основании анатомо-топографической классификации и патоморфологического заключения

Анатомо-топографический тип вrastания плаценты	Плотное прикреплeние (n = 52)	Accreta (n = 43)	Increta (n = 30)	Percreta (n = 6)
0 (n = 35)	23,7%	3,1%	0,0%	0,0%
1 (n = 38)	9,9%	13,7%	5,3%	0,0%
2 (n = 14)	0,0%	3,8%	6,1%	0,8%
3 (n = 35)	5,3%	12,2%	9,2%	0,0%
4 (n = 9)	0,8%	0,0%	2,3%	3,8%

Диаграмма №6. Частота встречаемости различных типов вrastания, установленных на основании анатомо-топографической классификации и патоморфологического заключения



Тем самым, вероятность визуализации с помощью патоморфологического исследования наиболее глубоких видов вrastания плаценты увеличивается вместе

col 1													
Эндотелий сосудов миометрия	1	1	1	3	3	3	3	3	3	2,7 5	3	3	<0,00 01 0,8922
Соединительна я и мышечная ткань рубца	1	1	2	3	3	3	2,2 5	3	3	2,7 5	3	3	<0,00 01 0,7225
Базальная пластинка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,8071 0,2731
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1,5	2	0,0008 <0,00 01
col 3													
Эндотелий сосудов миометрия	0	1	1	1	2	2	1	1	2	1,7 5	2	2	0,0003 0,3591
Соединительна я и мышечная ткань рубца	0,5	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1,5	2	0,0388 0,7219
Базальная пластинка	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0,0341 0,0249
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	0	0	0	0,2 5	1	1	1	1	1	0,0046 0,0002
col 1 / col3													
Эндотелий сосудов	0	1	1	1,5	1,5	3	1,5	3	3	1,5	1,5	1,6 3	<0,00 01

миометрия													0,1871
Соединительная и мышечная ткань рубца	0	1	1,5	1,5	1,5	3	1	3	3	1,38	2,25	3,0	0,0004 0,9062
Базальная пластинка	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9999 -
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	0	0	0	0,25	1	1	1	1,5	2,0	0,0059 0,0003
СК 7													
Эндотелий сосудов миометрия	0	0	0	1	1	2	1,25	2,5	3	2	3	3	<0,0001 0,0345
Соединительная и мышечная ткань рубца	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9999 -
Базальная пластинка	1,5	2	2	0,5	1	1	0	0,5	1	0	0	0	<0,0001 0,0148
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	1	2	2	3	3	3	2	2,5	3	<0,0001 0,0034
MMP- 14													
Эндотелий сосудов миометрия	0,5	1	1	1,5	2	2	2	2,5	3	2,75	3	3	<0,0001 0,0121
Соединительная	0	0	0	0	1	1	0	0,5	1	0	0	0	0,0341

я и мышечная ткань рубца													0,0754
Базальная пластинка	0	0	0	0	1	1	0,2 5	1	1	0	5	1,2 5	0,0012 0,6842
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	1	2	2	2	2,5	3,0	2,7 5	3	3	<0,00 01 0,0048
CD 105													
Эндотелий сосудов миометрия	1	1	1,5	2	2	2	3	3	3	3	3	3	<0,00 01 <0,00 01
Соединительная и мышечная ткань рубца	0	0	0	0,2 5	1	2,7 5	1	1,5	2	2	2	2,5	0,0008 0,0010
Базальная пластинка	0	0	0	0,5	1	1	0	0	1	0	0	1	0,0136 0,2349
Хориальный эпителий концевых ворсин	0	0	0	1	1	2	1,2 5	3	3	1,7 5	3	3	<0,00 01 0,0143
* Сравнение пациенток с вращением плаценты и без вращаения плаценты, тест Манна-Уитни ** Сравнение пациенток вращением плаценты разной степени тяжести, тест Краскела-Уоллиса 0-экспрессия отсутствует; 1- низкая экспрессия; 2-умеренная экспрессия; 3-высокая экспрессия													

В исследование включены 36 образцов биопсийного материала с патоморфологическим диагнозом: плотное прикрепление (n=9), placenta accreta (n=9), increta (n=12), percreta (n=6) (Таблица 25).

Согласно анатомо-топографической классификации плотное приращение в 100% случаев соответствовало 0 типу вращания плаценты. Placenta accreta интраоперационно расценивалась как 1 (66,7%, n=6) и 3 (33,3%, n=3) анатомо-топографические типы вращания плаценты, placenta increta как 1 (25,0%, n=3), 2 (33,3%, n=4) и 3 типы (41,7%, n=5) и, placenta percreta как 2 (16,7%, n=1) и 4 типы (83,3% n=5).

В результате исследования установлено, что у образцов из групп вращания плаценты (placenta accreta - percreta) экспрессия коллагена I и III в тканях рубца (эндотелий сосудов миометрия, соединительная и мышечная ткань рубца) была выше по сравнению с группой плотного приращения плаценты (группа сравнения) ($p < 0,0001$; $p = 0,0003$). Активность коллагена I колебалась от низкой до высокой в зависимости от наличия вращания в то время, как экспрессия коллагена III не превышала умеренной активности. Однако статистической достоверной разницы в экспрессии маркеров (col I, col III) в зависимости от глубины инвазии плаценты не установлено ($p = 0,722$; $0,8922$). Стоит отметить, что с тяжестью вращания увеличивалась активность коллагена I и III в тканях хорианальной мембраны плаценты ($p < 0,0001$, $p = 0,0002$) и коллагена III - в тканях базальной пластинки ($p = 0,0245$). (Таблица 25, Фото 5,6).



Фото 5 Экспрессия коллагена I

Высокая экспрессия коллагена I в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия (увеличение $\times 200$)

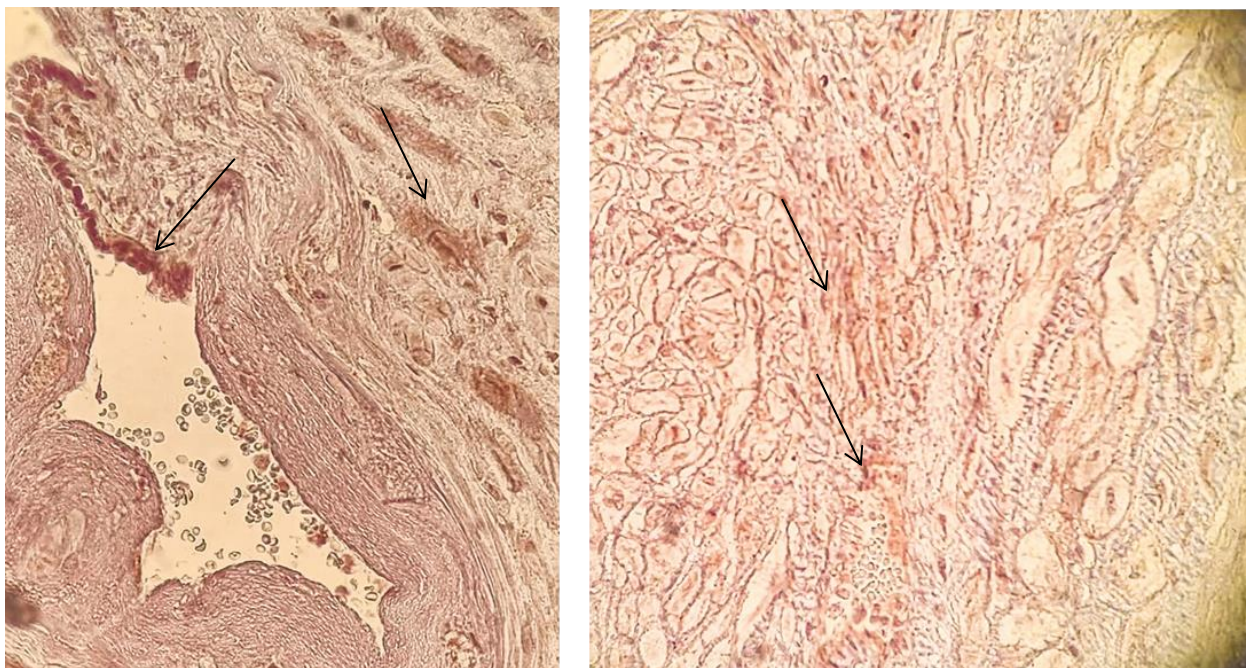


Фото 6 Экспрессия коллагена III

Высокая экспрессия коллагена III в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия (1 изображение увеличение x400; 2 изображение увеличение x200).

Соотношение экспрессии коллагена I к коллагену III (col I/col III) в тканях рубца от случаев с плотным прикреплением в среднем составляло 1/1, с врастанием плаценты - 1,5/1. Данный показатель формировался за счет увеличения активности col I по отношению к col III в зависимости от наличия врастания плаценты ($p=0,0001-0,0004$). Соотношение экспрессии col I/col III в тканях ворсин хориона напрямую зависело от глубины инвазии плаценты, с ростом которой, увеличивалась от 0 до 1,5/1 ($p=0,0003$) (Таблица 25, Фото 5,6).

Наибольшая активность СК7 (цитокератин) была выявлена в эндотелии сосудов миометрия и хориальном эпителии концевых ворсин. Экспрессия маркера усиливалась (от низкой до высокой) с глубиной инвазии плаценты ($p=0,0345$; $p=0,0034$). В структурах базальной пластинки активность СК7 колебалась от низкой до умеренной ($p=0,0148$) и уменьшалась вместе с тяжестью инвазии плаценты. Экспрессия цитокератина в соединительной и мышечной ткани рубца была низкой и статистически не различалась между исследуемыми группами ($p=0,9999$) (Таблица 25, Фото 7).

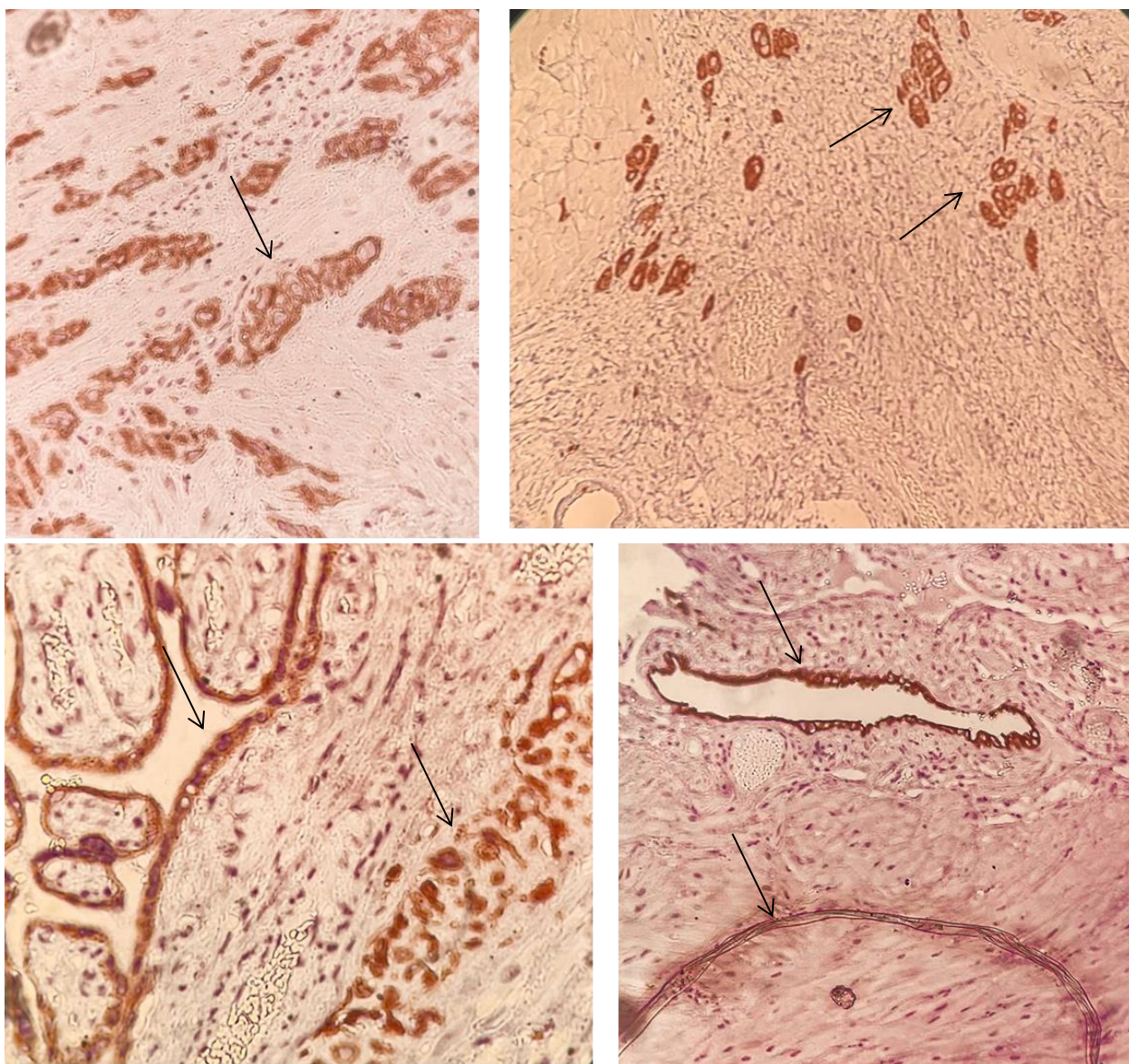


Фото 7 Экспрессия СК7

Высокая экспрессия СК7 в эндотелии сосудов миометрия. (1,2,4 изображение увеличение x200; 3 изображение увеличение x400).

С глубиной инвазии плаценты увеличивалась экспрессия (от низкой до высокой) ММР-14 и СД-105 в эндотелии сосудов миометрия и хориальном эпителии концевых ворсин ($p=0,0121$; $p=0,0048$; $p<0,0001$, $p=0,0143$), а также экспрессия СД-105 в соединительной и мышечной ткани рубца ($p=0,0010$) (Таблица 25, Фото 8,9).

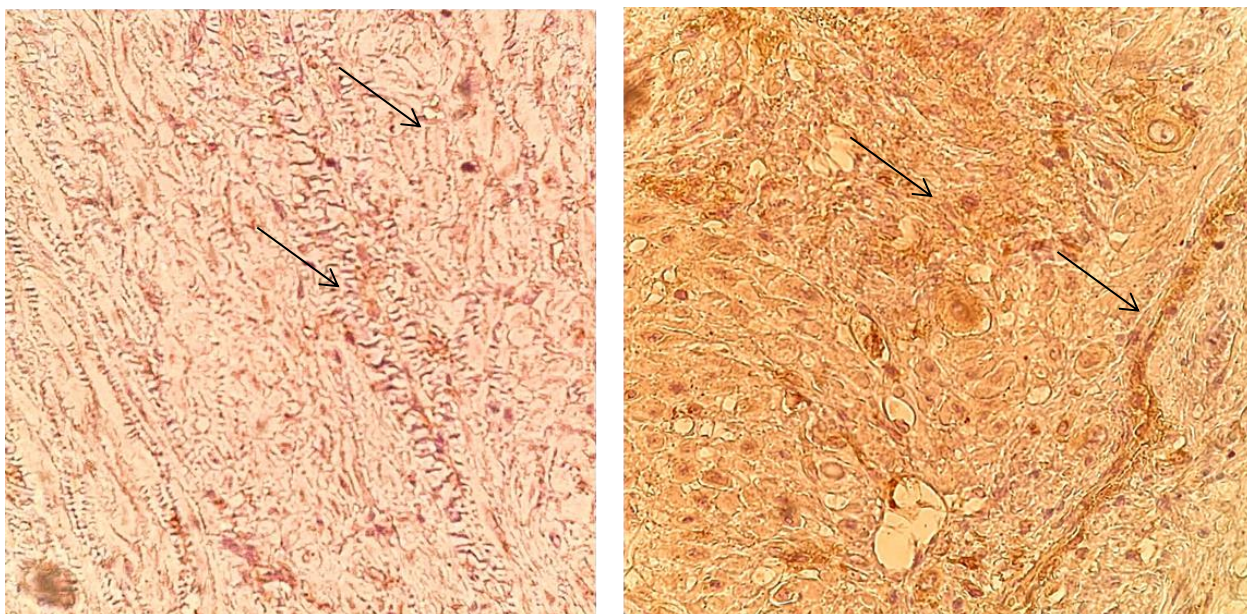


Фото 8 Экспрессия ММР-14

Высокая экспрессия ММР-14 в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия. (увеличение x200).

Отмечалось статистически достоверное усиление активности (от низкой до умеренной) ММР-14 и СД-105 в базальной пластинке и активности ММР-14 в соединительной и мышечной ткани рубца в зависимости от наличия врастания плаценты, а не от ее тяжести ($p=0,0341$; $p=0,0136$; $p=0,0341$). (Таблица 25, Фото 8,9).

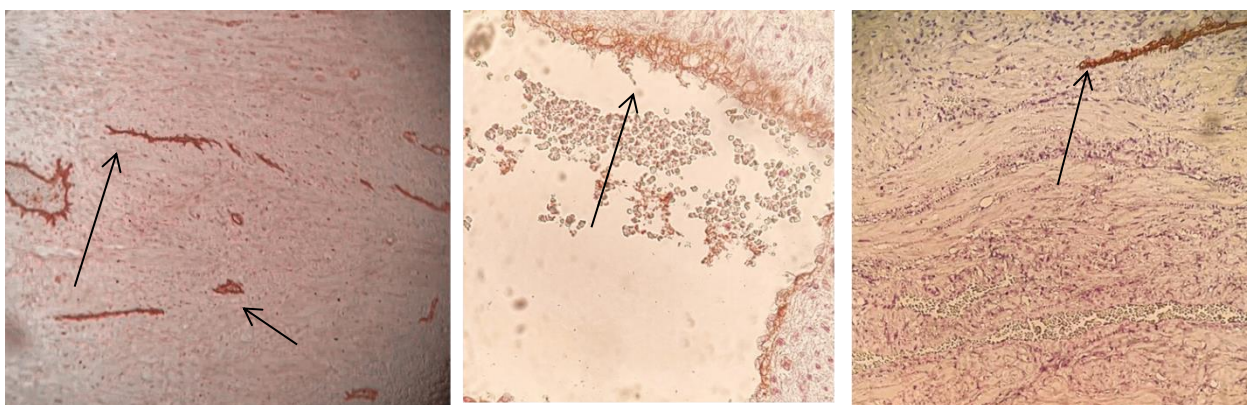


Фото 9 Экспрессия СД-105

Высокая экспрессия СД-105 в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия. (1,3 изображение увеличение x200; 2 изображение увеличение x400).

Таким образом, мы получили данные о глубине инвазии плаценты в зависимости от состояния рубца, выявили связь особенностей местного ангиогенеза и спаечного процесса с тяжестью патологической плацентации.

4.6. Состояние здоровья новорожденных в зависимости от срока родоразрешения и анатомо-топографического типа врастания плаценты

В нашем исследовании были проанализированы неонатальные исходы в зависимости от анатомо-топографических типов врастания плаценты, а также определена их связь со сроком родоразрешения.

В исследование вошел 131 новорожденный у матерей с предполагаемым патологической плацентацией по результатам УЗИ и МРТ. Срок родоразрешения устанавливался на основании предварительных данных о глубине инвазии плаценты (при плотном прикреплении 36,0-37,0 недель; placenta accreta и increta 35,0-36,0 недель; percreta 34,0-35,0 недель).

Исследуемые новорожденные были разделены на группы с учетом анатомо-топографических типов врастания плаценты, структура которых распределилась следующим образом: 26,7% (n=35) - 0 тип, 55,7% (n=73) – 1 и 3 типы, 17,6% (n=23) – 2 и 4 типы.

У 1,5% (n=2) новорожденных произошли экстремально ранние преждевременные роды, у 5,3% (n=7) – ранние преждевременные роды, 7,6% (n=10) - преждевременные роды, 85,6% (n=112) - поздние преждевременные роды. Не было ни одного случая своевременного родоразрешения. Причиной для проведения кесарева сечения в сроке беременности, не достигающем 34 недель, являлось кровотечение (n=13), частота которого зависела от глубины и типа инвазии плаценты и преждевременное излитие околоплодных вод (n=6) (Глава 4.3).

Выявлено, что срок беременности на момент родоразрешения в случаях с «простыми» 1 и 3 типами врастания плаценты был выше по сравнению со «сложными» 2 и 4 типами ($p=0,018$) (Таблица 26).

Таблица 26. Сроки родоразрешения пациенток с различными типами врастания плаценты

Показатель	0 тип (n = 35)	1,3 типы (n = 73)	2,4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
срок на момент родоразр, дни	36,0 (35,1 – 36,5)	35,3 (34,6 – 36,1)	35,0 (32,8 – 35,6)	0,012 0,018
22-27, сл;%	1 (2,9%)	0	1 (4,4%)	0,464 0,240
28-31, сл;%	1 (2,9%)	4 (5,5%)	2 (8,7%)	0,398 0,444
32-34, сл;%	1 (2,9%)	5 (6,9%)	4 (17,4%)	0,196 0,136
>34, сл;%	32 (91,4%)	64 (87,7%)	16 (69,6%)	0,191 0,048
Данные представлены как медиана и перцентили Me [25%; 75%], абсолютные значения и %; p рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса, χ^2 -теста.				

Все исследуемые новорожденные не имели статистически достоверной разницы в гендерной принадлежности ($p=0,366$). Массо-ростовые показатели были статистически ниже в группах с неблагоприятными 2 и 4 типами врастания плаценты ($p=0,025$; $0,011$), что связано со сроками родоразрешения. Стоит отметить, что в исследуемых группах 15,3% ($n=20$) новорожденных были крупновесными, а в 6,9% ($n=9$) случаев - маловесными к сроку гестации. Статистически достоверной разницы в оценке состояния новорожденных по системе Апгар между исследуемыми не выявлено. Во всех группах данный показатель в среднем составлял 7 (7 – 8) / 8 (8 – 8) баллов (Таблица 27).

Таблица 27. Общая характеристика новорожденных в зависимости от глубины вставания плаценты

Показатель	0 тип (n = 35)	1,3 типы (n = 73)	2,4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
Женский пол ребенка, сл;%	19 (54,3%)	35 (48,0%)	12 (52,2%)	0,366 0,454
Мужской пол ребенка, сл;%	16 (55,7%)	38 (52,0%)	11 (47,8%)	0,366 0,454
Баллы по шкале Апгар на 1 мин	7 (7 – 8)	7 (7 – 8)	7 (7 – 8)	1,000 0,164
Баллы по шкале Апгар на 5 мин	8 (8 – 9)	8 (8 – 8)	8 (8 – 8)	0,101 0,276
Масса тела, гр	2650 (495)	2702 (474)	2435 (505)	0,599 0,025
Длина тела, см	47,8 (4,0)	48,0 (2,8)	46,2 (3,4)	0,489 0,011
Крупновесный новорожденный, сл;%	2 (5,7%)	14 (19,2%)	4 (17,4%)	0,052 0,559
Маловесный новорожденный, сл;%	1 (2,9%)	4 (5,5%)	4 (17,4%)	0,251 0,091
Данные представлены как медиана и перцентили Me [25%; 75%], абсолютные значения и %; среднее±стандартное отклонение; p рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса, χ^2 -теста, ANOVA (one-way ANOVA).				

Анализ соматического статуса новорожденных показал, что встречаемость респираторного дистресс-синдрома в группе со «сложными» 2 и 4 типами вставания плаценты стремилась к максимуму и достигала 91,3%, в то время как в группе с «простыми» 1 и 3 типами составляла 78,1%, с 0 типом - 65,7% (p=0,131).

Распространенность транзиторного тахипноэ была на одном уровне во всех группах и в среднем составляла 12,9% (0 тип - 20,0%; 1, 3 типы - 12,3%; 2,4 типы - 4,3%, $p=0,567$). Частота персистенции внутриутробной пневмонии колебалась от 4,3% до 14,3% и статистически не различалась в зависимости от анатомо-топографической разновидности врастания плаценты ($p=0,384$). Причинами инфекционного процесса служили бактериальные (77,5%) и вирусные агенты (15,1%), а также их комбинации (7,4%). Наиболее тяжелое осложнение синдрома дыхательных расстройств – ателектаз легких, диагностировалось у 7 новорожденных (5,34%) среди всех исследуемых групп ($p=0,087$). (Таблица 28).

Таблица 28. Состояние здоровья новорожденных в зависимости от глубины врастания плаценты

Показатель	0 тип (n = 35)	1,3 типы (n = 73)	2,4 типы (n = 23)	p (0 vs 1-4) p (1,3 vs 2,4)
РДС, сл;%	23 (65,7%)	57 (78,1%)	21 (91,4%)	0,053 0,131
Транзиторное тахипноэ, сл;%	7 (20,0%)	9 (12,3%)	1 (4,3%)	0,401 0,567
Врожденная пневмония, сл;%	5 (14,3%)	7 (9,6%)	1 (4,3%)	0,242 0,384
Ателектаз легкого, сл;%	2 (5,7%)	2 (2,7%)	3 (13,0%)	0,602 0,087
Угнетения функций ЦНС, сл;%	7 (20,0%)	16 (21,9%)	4 (17,4%)	0,564 0,444
Мышечная дистония, сл;%	7 (20,0%)	13 (17,8%)	8 (34,8%)	0,512 0,080
Церебральная депрессия сл;%	5 (14,3%)	10 (13,7%)	4 (17,4%)	0,615 0,444

Врожденное ВЖК 1 ст, сл;%	1 (2,9%)	5 (6,9%)	3 (13,0%)	0,251 0,291
Легочное кровотечение, сл;%	2 (5,7%)	4 (5,5%)	3 (13,0%)	0,551 0,216
Желудочное кровотечение	1 (2,9%)	3 (4,1%)	2 (8,7%)	0,548 0,244
Врожденная анемия, сл;%	2 (5,7%)	2 (2,7%)	1 (4,4%)	0,404 0,565
Гипербилирубинемия, сл;%	7 (20,0%)	16 (21,9%)	6 (26,1%)	0,461 0,438
Дискинезия ЖВП, сл;%	5 (14,3%)	7 (9,6%)	1 (4,4%)	0,242 0,384
Дефект межжелудочковой перегородки, сл;%	3 (8,6%)	4 (5,5%)	4 (17,4%)	0,605 0,091
Длительность госпитализации в ОРИТН, дни	3 (0,75 – 6)	4 (2 – 6)	6 (4 – 9,75)	0,062 0,003
Общая продолжительность госпитализации, дни	10 (6 – 17)	11 (8 – 15)	16,5 (12,75 – 29,5)	0,111 <0,001

ВЖК – внутрижелудочковое кровотечение;

ЖВП – желчевыводящие пути;

Данные представлены как медиана и перцентили Me [25%; 75%], абсолютные значения и %; среднее±стандартное отклонение; p рассчитано с помощью критерия Краскела-Уоллиса, χ^2 -теста, ANOVA (one-way ANOVA).

Таким образом, статистически достоверной разницы между исследуемыми группами в частоте развития респираторных заболеваний не выявлено.

Стоит отметить, что длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) была статистически выше в группе с наиболее тяжелыми типами вращения плаценты (2 и 4 типы) ($p=0,003$), что обусловлено необходимостью в респираторной поддержке. В качестве инвазивных методов респираторной поддержки использовались: высокочастотная осцилляционная вентиляция легких (ВЧОВЛ) и традиционная инвазивная вентиляция легких (ИВЛ). Средняя продолжительность инвазивных методов респираторной поддержки составляла 3 дня (1-5) с последующим переходом на неинвазивные методы Biphasic (режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях) и CPAP (режим постоянного положительного давления в дыхательных путях). Средняя их продолжительность составляла 2 дня (1-3).

Частота встречаемости мышечной дистонии не зависела от типов вращения плаценты и составляла 21,4% ($n=28$) среди всех исследуемых ($p=0,512$). Отметим, что данное состояние диагностировалась у каждого 5 ребенка из группы с «простыми» (1, 3 типы) и у каждого 3 ребенка – из группы со «сложными» (2, 4 типы) типами вращения плаценты, что является признаком незрелости ЦНС (центральная нервная система) на момент родоразрешения. Распространенность синдрома угнетения ЦНС увеличивалась у новорожденных со 2 и 4 типами вращения плаценты по сравнению с 1 и 3 типами ($p=0,046$). Церебральная депрессия диагностировалась в 14,5% ($n=19$) случаев от общего количества исследуемых, и не имела статистической зависимости от типа вращения плаценты ($p=0,444$).

Оценка зрелости системы кровообращения новорожденных основывалась на анализе распространенности врожденных желудочковых, легочных и желудочных кровотечений. Частота встречаемости данных состояний статистически не различалась между группами ($p=0,444$; $p=0,216$; $p=0,244$). Врожденное внутрижелудочковое кровотечение I степени тяжести встречалось в 6,1% случаях ($n=8$) среди всех исследуемых групп ($p=0,548$). Легочные и желудочковые кровотечения среди всех исследуемых групп диагностировались с частотой 6,9%

(n=9) и 4,6% (n=7) случаев, соответственно. Врожденная анемия развилась у 3,8% (n=8) новорожденных и статистически не различалась между группами (p=0,404).

Еще одним признаком незрелости систем органов новорожденного при преждевременных родах является развитие дискинезии желчевыводящих путей. Частота развития данного состояния среди всех исследуемых составляла 9,9% (n=13) и статистически не различалась между группами (p=0,242). Гипербилирубинемия как следствие дискинезии ЖВП, определялась у каждого 7 новорожденного из группы с 0 типом, у каждого 5 – из группы с «простыми» 1 и 3 типами, у каждого 4 – со «сложными» 2 и 4 типами вращения плаценты (p=0,438).

Частота встречаемости дефекта межжелудочковой перегородки составила 23,7%, она не зависела от сроков родоразрешения, между группами статистически не различалась (p=0,332; p=0,567; p=0,267, p=0,345).

Общая продолжительность госпитализации в стационаре была статистически выше в группе новорожденных у матерей со «сложными» типами вращения плаценты (p<0,001), что обусловлено незрелостью респираторной системы, высокой частотой дыхательных нарушений и длительным периодом адаптации (Таблица 26).

Глава 5. Обсуждение результатов

Расширение границ научных и практических интересов в области вращающейся плаценты обусловлено стремительным скачком распространенности данной патологии. С 30-х годов XX века (1 случай на 63000 родов) частота ее встречаемости увеличилась более чем в 100 раз (1 случай на 537 родов). Одной из главных причин подобной динамики является рост количества оперативных родоразрешений (4,5,131–133).

Несмотря на повышенное внимание к проблеме, вращение плаценты остается тяжелым осложнением беременности, требующим глубокого изучения. Опасность патологической плацентации ассоциирована с высоким риском массивной кровопотери, приводящей к необходимости выполнения органоуносящих операций. Зачастую причиной подобных исходов является предварительная недооценка тяжести вращающейся плаценты. Данный аспект обусловлен отсутствием специфичных перинатальных диагностических методов. Согласно данным научной литературы, УЗИ и МРТ способны с высокой точностью определить лишь факт наличия вращающейся плаценты без указания ее глубины (17,28,31,77,79,82,83,134).

«Золотым» стандартом верификации патологической плацентации остается патоморфологическое исследование. Однако, его результат, как и результат любого лабораторного метода, зависит от квалификации врача, выполняющего исследование. На точность патоморфологического заключения влияет правильность забора биопсийного материала. Основным недостатком исследования является результат, получаемый ретроспективно и не влияющий на тактику ведения и родоразрешения пациенток (8,64,66). В связи с ограниченностью пренатальных и послеоперационных диагностических методов, зачастую предположения о наличии вращающейся плаценты, а главное о его глубине и распространенности возникают лишь интраоперационно. Данные положения легли в основу формирования целей и задач нашего исследования. Фундамент

работы заключается в оптимизации техники операции, метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографического типа врастания плаценты с целью снижения частоты материнских и неонатальных осложнений.

Мы разделили все случаи (n=131) с предполагаемой патологической плацентацией по данным УЗИ и МРТ (плотное прикрепление/предлежание, *placenta accrete, increta, percreta*) на 5 типов врастания плаценты на основании анатомо-топографической классификации J.M. Palacios (8).

Нулевой тип («ложное» вращение) характеризовался наличием истонченного рубца, формирующего маточное выпячивание, часто принимаемое за вращение плаценты.

С 1 - 4 типы относились к вращению плаценты. Их отличительной чертой являлось наличие неососудов в области рубца на матке и спаечного процесса между маткой и окружающими тканями. Первый тип характеризовался распространением сети патологического коллатерального кровоснабжения к верхушке мочевого пузыря с вовлечением пузырной и маточной артерий. При втором типе неососуды переходили в область параметрия и мочеточников с захватом внутренней подвздошной артерии. При третьем типе патологическая кровеносная сеть затрагивала нижнюю часть мочевого пузыря с переходом на шейку матки и взаимодействовала с пузырными и влагалищно-шеечными артериями. Особенностью четвертого типа являлось наличие выраженного спаечного процесса между вышеупомянутыми структурами.

На первом этапе исследования мы определили основные факторы риска врастания плаценты. На основании ретроспективного анализа анамнестических данных мы выявили предварительную группу риска по развитию патологической плацентации. В исследование вошли 256 беременных. Основная группа включала в себя пациенток (n=131) с предполагаемым вращением плаценты по данным

УЗИ, МРТ. В группу сравнения (n=125) входили беременные с рубцом на матке после кесарева сечения, но без признаков патологической плацентации.

На основании проведенного статистического анализа выделены предварительные факторы риска - заболевания из группы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (миопия, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь вен нижних конечностей), хронический эндометрит ($p = 0,05$), высокий паритет ($p_1 < 0,001$), кесарево сечение ($p_1 = 0,03$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в анамнезе ($p = 0,05$) и предлежание плаценты в данную беременность ($p_1 < 0,001$).

Полученные результаты согласуются с научными литературными данными, согласно которым основной причиной заболевания является рубец на матке после кесарева сечения или миомэктомии. По данным европейских мета-анализов, частота развития данной патологии напрямую зависит от количества абдоминальных оперативных родоразрешений в анамнезе. Согласно международным клиническим рекомендациям, наличие предлежания плаценты в данную беременность значительно увеличивает риск формирования патологической плацентации у беременных с рубцом на матке (27,28,30–32,135). Однако и 80 лет назад диагностировались случаи врастания плаценты, несмотря на достаточно низкий процент кесарева сечения. Причиной развития патологии считался хронический эндометрит, возникающий на фоне внутриматочных хирургических вмешательств (36,37). По мнению крупных научных сообществ, недифференцированная дисплазия соединительной ткани также является причиной развития врастания плаценты, поэтому не каждая последующая беременность у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения осложняется врастанием плаценты (136).

Выделенные факторы риска были соотнесены с анатомо-топографическими типами врастания плаценты. Выявлено, что беременность на фоне предлежания плаценты у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной

ткани ($p < 0,005$, ОР = 1,31, 95% ДИ=1,18-1,45), хроническим эндометритом (0,002, 1,41, 95% ДИ=1,21-1,65) и кесаревым сечением ($p=0,045$, ОР=1,24 95% ДИ=1,18-1,52) в анамнезе статистически чаще осложняется вращением плаценты (1-4 анатомо-топографические типы).

Определена статистически достоверная корреляция между высоким паритетом и риском развития вращающейся плаценты без учета ее тяжести ($r=0,1758$, $p=0,045$). Вероятность вращающейся плаценты растет по мере увеличения паритета (площадь под кривой 0,625, $p = 0,029$, чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% > 3.5). У пациенток с 4 и более родами в анамнезе (как самопроизвольными, так и оперативными) и предлежанием плаценты риск развития вращающейся плаценты увеличивается в 1,65 раз (95% ДИ=1,26-2,16).

На следующем этапе мы оценили соответствие данных УЗИ, МРТ и анатомо-топографических типов вращающейся плаценты.

Учитывая тот факт, что УЗИ и МРТ диагностируют глубину инвазии плаценты (placenta accreta, increta, percreta), а анатомо-топографическая классификация указывает тяжесть вращающейся плаценты (0-4 анатомо-топографические типы), нецелесообразно выявлять индивидуальную чувствительность и специфичность методов для placenta accreta, increta и percreta изолированно друг от друга. В связи с использованием разных классификаций, возможно оценить диагностическую ценность УЗИ и МРТ в определении факта наличия вращающейся плаценты, подтвержденного интраоперационно на основании анатомо-топографических ориентиров.

Нулевой анатомо-топографический тип наиболее часто соответствовал плотному приклеплению (40% $n=14$, 71,4% $n=25$), 1 тип - placenta accreta (34,2% $n=13$; 26,3% $n=10$), 2 тип - placenta percreta (42,9% $n=6$), 3 тип - placenta increta (28,6% $n=10$; 31,4% $n=11$), 4 тип - placenta percreta (44,4% $n=4$; 66,7% $n=6$) по результатам УЗИ и МРТ.

Анализ диагностической точности инструментальных данных выявил малый процент ложноположительных (для УЗИ 16,03%, для МРТ 7,63%) и ложноотрицательных (для УЗИ 12,98%, для МРТ 16,79%) результатов на фоне высокой частоты истинно положительных результатов (для УЗИ 60,32%, для МРТ 56,48%). Таким образом, чувствительность и специфичность УЗИ в определении факта наличия вставания плаценты, подтвержденного интраоперационно на основании анатомо-топографических признаков, составила 82,3% и 40%, соответственно, МРТ - 77,1% и 71,4%, соответственно.

Полученные результаты согласуются с данными научной литературы, согласно которым УЗИ и МРТ показывают высокую диагностическую ценность в определении наличия вставания плаценты без верификации ее тяжести. Стоит учитывать, что чувствительность и специфичность методов устанавливаются на основании патоморфологического исследования с использованием общепринятой классификации глубины инвазии плаценты (31,34,69,70,77,79,82).

На следующем этапе мы проанализировали варианты техник операции, интраоперационных и постоперационных осложнений в зависимости от анатомо-топографических типов вставания плаценты. С учетом полученных данных мы разработали предложения по оптимизации алгоритма выбора метода профилактики и остановки кровотечения, а также техники родоразрешения.

Единственным методом родоразрешения при вставании плаценты является кесарево сечение, что обусловлено невозможностью самостоятельного отделения плаценты и высоким риском кровотечения. Для определения срока родоразрешения мы предлагаем ориентироваться на глубину патологической плацентации по данным УЗИ и МРТ. В ходе исследования выявлено, что статически чаще ($p=0,018$) интраоперационно диагностировались «сложные» типы вставания плаценты (2 и 4) в случаях с ранними сроками родоразрешения (32,8 – 35,6). Данные результаты подтверждают высокую вероятностью соответствия «тяжелых» анатомо-топографических типов вставания плаценты

наиболее глубоким видам врастания плаценты – placenta и increta percreta по данным функциональной диагностики. Таким образом, для пациенток с признаками плотного прикрепления на фоне предлежания плацентации и placenta accreta оптимальным сроком родоразрешения является 36,0 – 37,0 недель, для - placenta increta - 35,0-36,0, placenta percreta - 34,0-35,0. Данный выбор также основывается на увеличении риска внезапного кровотечения с пролонгированием беременности до более поздних сроков (2,7,50). Однако при наличии у беременных одного и/или нескольких состояний из группы риска (высокий паритет (более 3), недифференцированная дисплазия соединительной ткани), мы предлагаем изменить срок в сторону его уменьшения на 3-4 дня.

В нашем исследовании причиной кесарева сечения в экстренном порядке являлось кровотечение. Выявлена зависимость частоты дооперационного кровотечения от тяжести врастания плаценты. У пациенток со «сложными» 2 и 4 типами (21,7%) статистически чаще возникало данное осложнение по сравнению с «простыми» 1 и 3 типами (5,5%) врастания плаценты ($p=0,034$). Объем дооперационной кровопотери не зависел от топографии инвазии плаценты и варьировал от 100 мл до 1250 мл.

В нашем исследовании выбор оперативного доступа определялся на основании предполагаемого диагноза по результатам УЗИ и МРТ. Мы рекомендуем при подозрении на врастание плаценты (placenta accreta, increta, percreta), а также при экстренном родоразрешении проводить нижнесрединную лапаротомию, при предлежании – поперечное надлобковое чревосечение(47,137). Данное утверждение обосновано высоким риском технических сложностей, приводящих к необходимости расширения оперативного доступа.

Дальнейшие этапы операции согласовались с анатомо-топографической классификацией врастания плаценты. Оптимальным методом кесарева сечения при врастании плаценты являлось донное кесарево сечение, в то время как разрез

в нижнем маточном сегменте был актуальным лишь при предлежании плаценты без признаков патологической плацентации ($p=0,01$).

При 0 типе врастания плаценты применяли кесарево сечение в нижнем маточном сегменте по краю плаценты с предварительным наложением комплексного компрессионного гемостаза. Данная техника позволяет извлечь плода и осуществить метропластику посредством одного разреза на матке.

Для пациенток с 1-4 типами врастания плаценты оптимальным является донное кесарево сечение. Выбор разреза объясняется невозможностью быстрого доступа к рубцу на матке с участком врастания за счет спаечного процесса с задней стенкой мочевого пузыря. С целью уменьшения временного интервала до извлечения плода, а также снижения интраоперационной кровопотери, мы производили гистеротомию в интактной области – дне матки. Однако в ряде случаев, при определении с помощью ультразвуковой навигации верхнего края плаценты рядом с границей маточной «грыжи» и отсутствием выраженного фиброза между мочевым пузырем и нижнем сегментом (при пробной отсепаровке), возможно проведение поперечного разреза по верхнему краю маточной «грыжи» (с иссечением рубца в пределах здоровых тканей).

После извлечения плода и восстановления матки, переходили ко второму этапу - метропластике. Для доступа к рубцу осуществлялась отсепаровка мочевого пузыря с прицельной коагуляцией сосудов. Выраженный спаечный процесс между передней стенкой матки и задней стенкой мочевого пузыря статистически чаще встречался у пациенток со 2 и 4 типами врастания плаценты ($p=0,002$), что в 9 случаях (39,1%) привело к необходимости резекции мочевого пузыря. В качестве метода профилактики кровотечения использовался комплексный компрессионный гемостаз. Два латеральных жгута накладывались на матку через широкие связки, нижний - на шеечно-перешеечную область.

В нашем исследовании метропластика всегда осуществлялась с использованием комплексного компрессионного гемостаза. При его

неэффективности применяли хирургические методы остановки кровотечения – перевязка маточных (при объеме кровопотери более 1500 мл на фоне продолжающегося кровотечения) и внутренних подвздошных артерий (при объеме кровопотери более 1800 мл). Дополнительные методы гемостаза статистически чаще использовались у пациенток со «сложными» 2 и 4 типами вращения плаценты по сравнению с «простыми» 1 и 3 типами. ($p=0,005$), что обусловлено объемом кровопотери. Таким образом, с увеличением тяжести вращения плаценты, растет риск массивного кровотечения и необходимости в перевязки маточных и внутренних подвздошных сосудов. (МА- HR 2,8 95%CL 1,1-7,0 $p<0,037$; ВПА - HR 10,3 95%CL 4,0-26,9 $p<0,001$). Пациенткам с 0 типом проведение хирургических методов гемостаза не требовалось.

Также двум пациенткам со «сложными» анатомо-топографическими типами вращения плаценты (*placenta percreta* по результатам УЗИ и МРТ) после проведения донного кесарева сечения, в качестве подготовки к отсроченной гистерэктомии была осуществлена эмболизация внутренних подвздошных артерий (с целью уменьшения объема кровопотери). Данный метод является высокотехнологичным методом хирургического гемостаза и требует дополнительного оборудования и наличия ангиохирурга. Кроме того, существует риск развития артериальных тромбозов. Учитывая энергозатратность и опасность метода целесообразно использовать эмболизацию лишь при тяжелых степенях вращения плаценты и лишь как метод, позволяющий несколько снизить кровоснабжение в области мочевого пузыря и нижнего маточного сегмента.

Таким образом, комплексный компрессионный гемостаз является оптимальным методом профилактики и остановки кровотечения для пациенток с патологической плацентацией. В качестве дополнительных методов хирургической остановки кровотечения (при объеме кровопотери 1500 мл – 25% от ОЦК) возможно применить перевязку маточных артерий, при отсутствии эффекта и объеме кровопотери более 1800 мл (30% от ОЦК) – произвести перевязку внутренних подвздошных артерий. В качестве дополнительного

гемостаза при «легких» типах вращения плаценты в большинстве случаев достаточно осуществить только перевязку МА. Как правило, пациентки с 0 типом в хирургических методах остановки кровотечения не нуждаются.

Наше исследование выявило связь анатомо-топографических типов вращения плаценты с объемом кровопотери. Интраоперационная кровопотеря составляла от 600 до 3800 мл в зависимости от тяжести аномальной платентации. При 0 типе средний объем интраоперационного кровотечения не превышал 700 мл, при 1 и 3 типах достигал 1000 мл, при 2 и 4 типах доходил до 3000 мл. Операция у пациенток со «сложными» типами (2, 4) вращения плаценты статистически чаще осложнялась массивной кровопотерей по сравнению с «легкими» типами (1 и 3) ($p < 0,001$).

Согласно данным мировой литературы, кровотечение считается самым опасным осложнением вращения плаценты. Массивная кровопотеря при аномальной плацентации в 54,8% случаях становится причиной органоуносящей операции (24). В нашем исследовании при неэффективности комплексного компрессионного гемостаза и дополнительных хирургических методов остановки кровотечения производилась экстирпация матки (при объеме кровопотери более 2500 мл – 35% от ОЦК). Шести пациенткам (26,1%) со «сложными» 2 и 4 анатомо-топографическими типами вращения плаценты проведена органоуносящая операция (средний объем кровопотери 3700 мл (3500-4000мл). В 4 случаях была выполнена немедленная гистерэктомия в связи с продолжающимся кровотечением и в 2 случаях 8,7% - отсроченная гистерэктомия в связи с ранним послеродовым гипотоническим кровотечением (объем послеродового кровотечения составлял 2000 и 2400 мл, общий объем кровопотери - 3300 и 3500 мл, соответственно). Установлено, что «сложные» типы вращения плаценты ассоциированы с высоким риском гистерэктомии (HR 6,8 95% CL 1,4 – 32,1 $p < 0,055$).

Таким образом, при неэффективности дополнительных хирургических методов гемостаза, продолжающемся кровотечении и объеме кровопотери более 2500 мл вопрос об органоуносящей операции решается консультативно.

Частота встречаемости и объем раннего послеродового гипотонического кровотечения не зависели от анатомо-топографических типов вставания плаценты ($p=0,291$; $p=0,071$). У пациенток со 2 и 4 анатомо-топографическими типами данное осложнение встречалось в 13% случаях, при этом средний объем кровопотери составлял 1900 мл (900-2400 мл). Для 1 и 3 анатомо-топографических типов частота раннего послеродового кровотечения была 6,9% (500 мл (300-900мл)), для 0 типа -2,9% (100 мл).

Выявлена зависимость суммарного объема кровопотери (дооперационная, интраоперационная и послеоперационная) от топографических особенностей вставания плаценты, при этом «сложные» 2 и 4 типы статистически чаще приводили к массивной кровопотери ($p<0,001$). Доказательством данного утверждения служил объем гемотрансфузии. Установлено, что с тяжестью анатомо-топографического типа вставания плаценты увеличивался объем реинфузии аутоэритроцитов, трансфузии СЗП ($p<0,001$). При этом реинфузия аутоэритроцитов осуществлялась всем исследуемым пациенткам и составляла для 0 типа 250 мл (250-260), 1 и 3 типов – 270 (250-350), 2 и 4 типов – 900 мл (540-1200). Трансфузия свежзамороженной плазмы проводилась 21,9% пациенток с 1 и 3 анатомо-топографическими типами (средний объем трансфузии 905 мл (670-960)) и 95,7% пациенткам со 2 и 4 типами (средний объем трансфузии 1060 мл (807-1598)). «Сложные» 2 и 4 типы вставания плаценты наиболее часто нуждались в переливании эритроцитарной массы ($p<0,001$). Согласно данным клинико-лабораторного обследования выявлено снижение показателей гемоглобина ($p<0,001$; $p=0,006$), эритроцитов ($p<0,001$; $p=0,002$) тромбоцитов ($p=0,047$, $p<0,001$) и фибриногена ($p=0,02$; $p<0,001$), определенных сразу после операции и по истечению трех дней у пациентов со «сложными» типами вставания плацента по сравнению с «простыми». Уменьшение содержания

данных показателей в крови связано с объемом кровопотери и тяжестью вращаения плаценты.

На основании полученных результатов был разработан алгоритм выбора техники операции, метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографического типа вращаения плаценты (Схема 7).

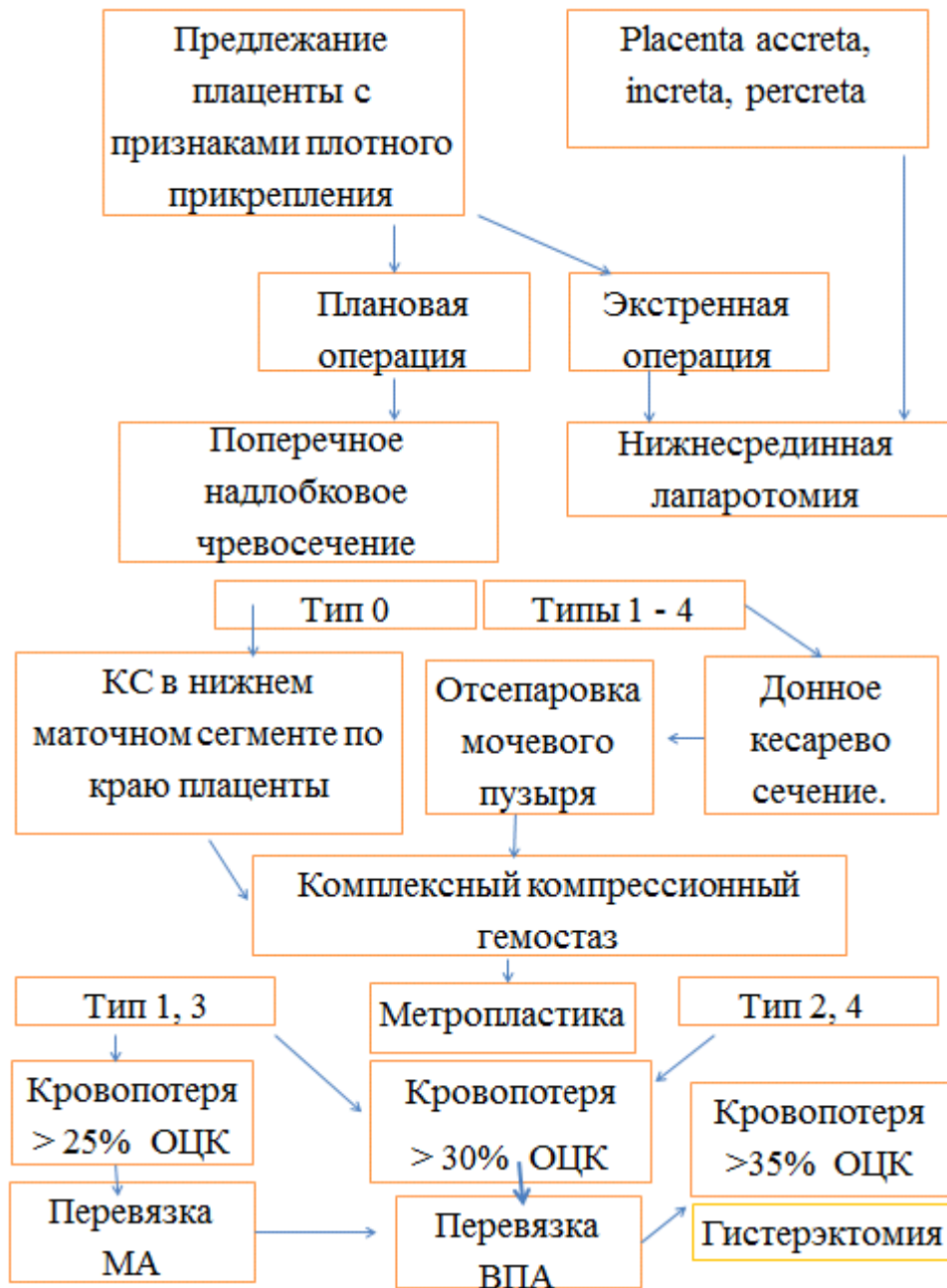


Схема 7. Алгоритм выбора техники операции, метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографического типа вращаения плаценты

Следующим этапом работы являлось соотнесение анатомо-топографических типов тяжести врастания плаценты к его глубине, выявленной с помощью патоморфологического исследования.

Нулевой анатомо-топографический тип в 88,5% случаях (n=31) соответствовал плотному прикреплению плаценты согласно результатам патоморфологического исследования, 1 тип в 47,3 % (n=18) - placenta accreta, 2 тип в 57,1% (n=8) - placenta increta, 3 тип в 45,7% (n=16) - placenta accreta, 4 тип в 55,6% (n=5) - placenta percreta. Приходим к выводу, что «сложные» 2 и 4 анатомо-топографические типы врастания плаценты с высокой вероятностью соответствуют наиболее глубоким патоморфологическим видам врастания плаценты - placenta increta и percreta. Полученные данные согласуются с результатами оценки точности ультразвуковой и магнитно-резонансной диагностики. Таким образом, мы можем утверждать, что глубина врастания плаценты, установленная с помощью клинико-инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ, патоморфологическое исследование) соответствуют тяжести врастания плаценты, установленной интраоперационно с помощью анатомо-топографических ориентиров.

Результаты нашего исследования позволяют использовать анатомо-топографическую классификацию для дифференцировки тяжести врастания плаценты с целью решения вопроса о выборе оперативной тактики. В настоящее время вопрос о разработке новой шкалы оценки врастания плаценты становится особенно актуальным. На протяжении 60 лет патоморфологическое исследование остается единственным методом, позволяющим подтвердить глубину инвазии плаценты, предварительно выставленную на основании данных инструментальных исследований (63). Зачастую предварительный диагноз (УЗИ и МРТ) не соответствует интраоперационной картине и результатам патоморфологического исследования, в связи с чем хирургическая бригада сталкивается с непредполагаемыми заранее сложностями (выраженный фиброз, массивное кровотечение). Таким образом, в качестве диагностических методов

мы имеем УЗИ и МРТ, с высокой точностью определяющих факт наличия врастания плаценты без верификации ее глубины, и патоморфологическое исследование, с высокой точностью определяющее глубину инвазии плаценты, но осуществляемое уже после операции. Кроме того, в современной научной литературе появилась гипотеза о неэффективности общепринятой классификации врастания плаценты. Она обосновывается отсутствием у плацентарной ткани потенциала к злокачественному росту, в связи с чем врастание плаценты в мышечный слой (*placenta increta*) и прорастание всех слоев матки (*placenta percreta*) невозможно (64,65).

Для подтверждения критериев тяжести анатомо-топографических типов врастания плаценты, произведено иммуногистохимическое исследование участка врастания плаценты в рубец. В нашем исследовании были изучены маркеры (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, CK7 и CD105), участвующие в основных процессах характерных для врастания плаценты и определяющих ее тяжесть – формирование неполноценного рубца, образование спаечного процесса и нарушение местного ангиогенеза.

В ходе работы проанализированы ткань рубца (эндотелий сосудов, соединительная и мышечная ткань миометрия, базальная пластинка) и плаценты (хориональный эпителий концевых ворсин). Данный выбор обусловлен существованием двух конкурентных теорий развития врастания плаценты, одна из которых основана на первичном дефекте миометрия, вторая на - ошибке в формировании трофобласта (2,44,47).

Исследовали 36 образцов биопсийного материала, включающих в себя группы с врастанием плаценты (*placenta accreta*, n=9; *increta*, n=12; *percreta*, n=6) и группу сравнения (плотное прикрепление или «ложный» 0 тип врастания плаценты, n=9).

Мы установили, что в тканях рубца (эндотелий сосудов, соединительная и мышечная ткани) с врастанием плаценты уровень экспрессии коллагена I и III, а

также их соотношение (col I/col III) статистически выше по сравнению с группой плотного прикрепления (0 тип врастания плаценты) (p от 0,0001 до 0,0388).

Согласно результатам научных исследований, коллаген I и III являются маркерами фиброза. Увеличение коллагенов способствует формированию гипертрофического рубца, а уменьшение приводит к образованию нестойкого истонченного рубца (13). Коллаген I типа образует прочные коллагеновые волокна, хаотично расположенные относительно друг друга, коллаген III формирует тонкие фибриллы с более упорядоченным расположением. Большинство ученых предполагают, что причиной нестойкого рубца с преобладанием гипертрофических изменений является повышенная секреция коллагена I. Однако, Isabela Rios da Silva и et al. считают, что за формирование келлоидных рубцов отвечает в большей степени коллаген III (143). В противовес данным теориям в 2017 году вышла статья в индонезийском научном медицинском журнале, опровергающая разницу в количестве коллагена I в тканях с рубцом на матке после кесарева сечения и в здоровом миометрии. Однако Endah Wulandari et al. предлагают делать акцент не на определенной фракции коллагена, а на их количественном соотношении (13). Согласно данным научных статей U Klinge, P Radu и др., наименьшее значение отношения colII/colIII ($1,0 \pm 0,1$) за счет резкого преобладания коллагена III выявлено в тканях с нестойким истонченным рубцом. Данный показатель возрастает в линейном порядке при изучении полноценного рубца, достигает своего максимума за счет увеличения коллагена I в гипертрофических рубцах ($1,2 \pm 0,1$; $2,0 \pm 0,2$, соответственно) (12).

Обобщая результаты иммуногистохимического исследования и данные мировой научной литературы, можно сделать вывод, что повышенное содержание коллагена I и III, а также увеличение их соотношения (за счет преобладания коллагена I) в тканях рубца с участком врастания плаценты свидетельствует о преобладании гипертрофических изменений. Данное обстоятельство связано и с

выраженным спаечным процессом между неполноценным рубцом и прилегающими тканями.

Снижение содержания коллагенов I и III, их соотношения также приводит к формированию неполноценного рубца на матке, истонченного и эластичного из-за дисплазии соединительной ткани. При повторной беременности за счет увеличения внутриматочного давления в проекции рубца формируется «маточная грыжа», представленная миометрием и плацентой. Зачастую она мимикрирует под истинное вращение (0 тип вращающейся плаценты), что и приводит к сложностям в постановке диагноза (11,12,138).

Следующим этапом иммуногистохимического исследования являлось изучение MMP-14 и CD-105. Выявлено, что уровень экспрессии MMP-14 и CD-105 в тканях рубца (эндотелий сосудов, соединительная и мышечная ткань) с вращением плаценты статистически выше по сравнению с тканями рубца без вращающейся плаценты ($p < 0,0001$; $p < 0,0001$; $p = 0,0341$; $p = 0,0008$). При этом экспрессия MMP-14 и CD-105 в эндотелии сосудов миометрия ($p = 0,0121$; $p = 0,0048$), а также экспрессия CD-105 в соединительной и мышечной ткани рубца ($p = 0,0010$) достоверно увеличивалась вместе с глубиной инвазии плаценты. Кроме того, в тканях базальной пластинки выявлено повышение активности MMP-14 в случаях с вращением плаценты ($p = 0,0012$).

По мнению ряда авторов, основная функция металлопротеиназ заключается в осуществлении и поддержании тканевого гемостаза (139,140). Однако, в европейском журнале клеточной биологии появились научные работы, определившие влияние MMP лишь на плотность и количество кровеносных сосудов, а не на регулирование местного гемостаза (141,142). Стоит отметить, что по мнению ряда авторов, увеличение их количества связано с фиброзными изменениями в тканях (139). Также существуют гипотезы о влиянии металлопротеиназ на прогрессирование онкологического процесса, миграцию и

инвазию опухолевых клеток. Непосредственно MMP-14 активно используется в качестве маркера агрессивных форм рака (139,140,143).

Переходя от описания MMP-14 к CD-105 (эндоглин), отметим, что данные маркеры находятся в тесной связи между собой, при этом первый способствует активации второго, с чем связано пересечение выраженности их экспрессии (144). Подобно металлопротеиназам, основное влияние эндоглин оказывает на ангиогенез, способствует прогрессированию инвазивной опухоли за счет активации неогенеза (145). CD-105 является маркером вновь образованных сосудов, поэтому часто используется для дифференциальной диагностики предракового состояния и активного рака (146–149). Таким образом, выявленное повышение активности MMP-14 и CD-105 в тканях рубца с врастанием плаценты, обусловлено влиянием маркеров на активацию процессов ангиогенеза и запуск неогенеза. Распространенность вновь образованных сосудистых мальформаций увеличивается вместе с тяжестью патологической плацентации. Данное утверждение подкрепляется установленным достоверным увеличением экспрессии MMP-14 и CD-105 в эндотелии сосудов рубца с ростом тяжести патологической плацентации. Тем самым, усиление ангиогенеза приводит к увеличению неососудистых сплетений, а также к расширению их площади с захватом все более глубоких и отдаленных ветвей внутренней подвздошной артерии (140–142,150,151).

Интересным является факт о статистически достоверном снижении активности MMP-14 в соединительно-мышечной ткани миометрия при 0 типе патологической плацентации. Данное утверждение, возможно, связано с участием металлопротеиназы в процессе дисплазии. Согласно последним научным изысканиям, выявлено снижение MMP-14 в мышечных волокнах стенки аорты при ее аневризме (142). Тем самым, мы можем подтвердить предположение, что маточная «грыжа», принимаемая за истинное врастание плаценты, связана с дисплазией и истончением рубца.

Тем самым мы можем утверждать, что основные признаки врастания плаценты - неполноценный рубец, выраженный спаечный процесс, гиперизвитые неососудистые сплетения обусловлены активизацией гипертрофических процессов и неогенеза, о чем свидетельствуют иммуногистохимические маркеры (повышение col I, col III, col I/col III, MMP-14, CK7 и CD105).

Помимо рубца на матке был проанализирован второй компонент врастания плаценты – хориальная ткань в участках врастания. При изучении хориональной ткани выявлено, что с тяжестью аномальной плацентации достоверно увеличивается активность экспрессии коллагена I и III, а также их соотношение в сторону увеличения col I ($p < 0,0001$; $p < 0,0002$; $p < 0,0003$). Согласно ранее описанным фактам, данное обстоятельство говорит о преобладании гипертрофических процессов в тканях ворсин хориона, выраженность которых растет с глубиной инвазии.

Как известно, при врастании плаценты чаще всего имплантация плодного яйца происходит в области рубцово измененного миометрия (17,34,79). Ткани неполноценного рубца, свойственного для случаев с врастанием плаценты, не содержат достаточной концентрации кислорода за счет выраженной гипертрофии и нарушения местного кровообращения. Гипоксическая среда, снижающая барьерные механизмы, является благоприятным условием для инвазии и закрепления цитотрофобласта (44). Однако во втором триместре беременности происходит активный рост плода, а значит и увеличивается потребность в кислороде, что способствует активации компенсаторных процессов в плаценте. Один из них - сохранение пролиферативной функции хориона, при этом якорные ворсины продолжают бесконтрольно продуцировать инвазивные клетки, что приводит к гипертрофическим изменениям структур и повышенной инвазивной способности, тем самым обеспечивая дополнительные источники газообмена. В результате компенсаторных реакций увеличенное количество гипертрофированных ворсин хориона начинают проникать за пределы децудуальной оболочки во все более глубокие слои миометрия (152–154). При

этом ряд авторов указывают на обнаружение ворсинчатого трофобласта в венах и артериях миометрия (14). По данным группы авторов из Китая, на адгезию трофобласта положительно влияют коллагены, в большей степени коллаген I (155). Результаты нашего исследования также указывают на преобладание активности коллагена I и III, а также их соотношения за счет I фракции в тканях плаценты с вращанием. Данный факт еще раз подтверждает гиперинвазивные свойства хорионального эпителия ворсин ($p < 0,0001$; $p < 0,0002$; $p < 0,0003$).

Ворсины хориона проникают в глубокие слои миометрия посредством разрушения внеклеточного матрикса, состоящего из коллагенов, в большей степени коллагенов I и III типов. Для разрушения их структуры начинает активно синтезироваться маталлопротеиназа. Из всех металлопротеиназ наибольшее участие в деградации коллагенов I и III типов принимает MMP-14, она же опосредованно запускает синтез СД-105 (139,141,143,155). Согласно ранее приведенным данным, MMP-14 и СД-105 являются маркерами неоангиогенеза.

По результатам проведенного нами иммуногистохимического исследования, выявлено, что в эпителии концевых ворсин экспрессия MMP-14 и СД-105 увеличивается вместе с тяжестью вращания плаценты ($p = 0,0048$; $p = 0,0143$). Тем самым, мы полагаем, что с ростом глубины вращания плаценты происходит усиление процессов неоангиогенеза в хориональном эпителии.

Стоит обратить внимание на тот факт, что MMP-14 и СД-105 как маркеры злокачественных опухолей дают новую гипотезу о патогенезе вращания плаценты, указывая на возможное сходство с онкологическим процессом. Возможно, гиперинвазия плаценты выступает в качестве аналога бесконтрольного роста опухоли (156).

Таким образом, в плаценте в местах вращания в миометрий преобладают гипертрофические процессы и патологический неоангиогенез, способствующие повышенной инвазивной способности.

Третьим элементом врастания плаценты считается граница, разделяющая клетки трофобласта и миометрия. Как известно, ей является зона эпителиально-мезенхимального перехода, в норме располагающаяся в области базальной пластинки. Имплантация трофобласта осуществляется за счет трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные, после чего происходит потеря инвазивных свойств. При нарушениях плацентации происходит резкое увеличение эпителиальных клеток, что приводит к усилению инвазии трофобласта и смещению зоны эпителиально-мезенхимального перехода. Для четкого выделения и определения зоны врастания плаценты, а также характеристики глубины инвазии, мы рассмотрели экспрессию маркера эпителиальных клеток трофобласта (153,157). Выявлено, что в эндотелии сосудов миометрия и эпителии ворсин хориона экспрессия цитокератина усиливалась (от низкой до высокой) вместе с глубиной инвазии плаценты ($p=0,0345$; $p=0,0034$), а в базальной пластинке уменьшалась ($p=0,0148$). Данная тенденция обусловлена повышенной инвазией эпителиальных клеток трофобласта и перемещением эпителиально-мезенхимальной зоны из области базальной пластинки в область тканей рубца вместе с ростом тяжести врастания плаценты. На основании полученных данных, предположим, что повышение глубины инвазии плаценты связано с увеличением количества эпителиальных клеток трофобласта и их миграцией в эндотелий сосудов.

Стоит отметить, что в настоящее время появляются теории об отсутствии факта прорастания ворсинок хориона в ткани миометрия. При этом наличие эпителиальных клеток трофобласта в сосудах миометрия объясняется их миграцией через сосудистое русло. Возможно, данная теория объясняет отсутствие активности СК7 в соединительно-мышечных тканях матки (14).

Таким образом, иммуногистохимическое исследование сыграло основную роль в определении функционального состояния рубца, особенностей местного ангиогенеза, выраженности спаечного процесса в зависимости от тяжести врастания плаценты. Полученные данные являются лабораторным

подтверждением достоверности признаков анатомо-топографической классификации тяжести врастания плаценты.

Для анализа состояния здоровья новорожденных от тяжести врастания плаценты изучен соматический статус 131 новорожденного у матерей с патологической плацентацией. Все новорожденные были разделены на группы с учетом анатомо-топографических типов врастания плаценты: 26,7% (n=35) - 0 тип, 55,7% (n=73) – 1 и 2 типы, 17,6% (n=23) – 3 и 4 типы.

В 100% случаях новорожденные являлись недоношенными (экстремально ранние преждевременные роды - 1,5%, n=2, ранние преждевременные роды - 5,3%, n=7, преждевременные роды - 7,6%, n=10, поздние преждевременные роды - 85,6%, n=112). Срок родоразрешения выбирался на основании предполагаемой по данным УЗИ и МРТ глубины инвазии плаценты. С увеличением тяжести врастания плаценты статистически достоверно уменьшался срок родоразрешения ($p=0,048$), и соответственно, антропометрические показатели (для массы тела новорожденного $p=0,025$, для длины $p=0,011$) (21).

Соматический статус новорожденных вне зависимости от тяжести врастания плаценты был отягощен заболеваниями респираторного тракта, ЦНС, ЖКТ и ССС ($p>0,05$). Данный факт обусловлен сроком беременности на момент родоразрешения (34-36 недель), являющимся неблагоприятным в связи с «незрелостью» внутренних органов. Таким образом, новорожденные у матерей с вращанием плаценты вне зависимости от ее тяжести, ассоциированы с высокой вероятностью дисфункции систем внутренних органов. Однако новорожденные из группы со «сложными» типами врастания плаценты нуждались в более длительной респираторной поддержке (инвазивные методы респираторной поддержки - ВЧОВЛ, ИВЛ – 3 дня (1-5); неинвазивные методы –Biphasic и CPAP 2 дня (1-3) в условиях реанимации), а также пребывании в стационаре ($p=0,003$, $p<0,001$). Данный факт обусловлен более тяжелым течением дыхательных нарушений у новорожденных из группы со «сложными» типами врастания

плаценты. Таким образом, с увеличением тяжести вставания плаценты увеличивается не частота встречаемости, а тяжесть заболеваний респираторного тракта.

Полученные данные согласуются с результатами крупных зарубежных исследований и инициируют необходимость поиска причин тяжести течения дыхательных нарушений у новорожденных с вставанием плаценты, а также путей их устранения.

Выводы

1. Риск развития вращающейся плаценты (1-4 анатомо-топографические типы) увеличивается в 1,65 раз (95% ДИ=1,26-2,16) у пациенток с 4 и более как самопроизвольными, так и оперативными родами ($p=0,045$, ОР=1,24 95% ДИ=1,18-1,52) в анамнезе (площадь под кривой 0,625, $p = 0,029$, чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% > 3,5), хроническим эндометритом (0,002, ОР=1,41, 95% ДИ=1,21-1,65), недифференцированной дисплазией соединительной ткани ($<0,005$, ОР = 1,31, 95% ДИ=1,18-1,45) и предлежанием плаценты ($r=0,1758$, $p=0,045$) в данную беременность.

2. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография являются эффективными диагностическими методами в определении факта наличия вращающейся плаценты без верификации его тяжести. Чувствительность УЗИ и МРТ (относительно анатомо-топографической классификации) составляет 82,3% и 77,1%, специфичность 40% и 71,4%, соответственно.

3. С увеличением тяжести анатомо-топографического типа вращающейся плаценты (от 1, 3 к 2 и 4) растет частота экстренного родоразрешения в связи с кровотечением ($p<0,001$), риск массивной кровопотери ($p<0,001$), объем гемотрансфузии ($p<0,001$), а также частота гистерэктомии (HR 6,8 95% CL 1,4 – 32,1 $p<0,055$). Для уменьшения объема кровопотери и снижения объема гемотрансфузии целесообразно выполнять донное кесарево сечение и метропластику на фоне комплексного компрессионного гемостаза. При неэффективности комплексного компрессионного гемостаза обосновано использование дополнительных хирургических методов остановки кровотечения - перевязку маточных артерий (HR 10,3 95%CL 4,0-26,9 $p<0,001$) и внутренних подвздошных артерий (HR 2,8 95%CL 1,1-7,0 $p<0,037$).

4. «Сложные» 2 и 4 анатомо-топографические типы соответствуют наиболее глубоким видам вращающейся плаценты – *placenta increta*, *percreta*, установленных с

помощью патоморфологического исследования (42,9%-57,1%). С увеличением тяжести вставания плаценты повышается активность маркеров коллагена I, III, MMP-14 и CD-105, СК-7 при иммуногистохимическом исследовании тканей рубца в области вставания плаценты, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния рубца ($p<0,05$), росте активности неоангиогенеза ($p<0,05$) и выраженности спаечного процесса ($p<0,05$).

5. Дети, рожденные у матерей с вставанием плаценты, вне зависимости от его тяжести, имеют высокий риск развития заболеваний, обусловленных недоношенностью и незрелостью внутренних органов ($p<0,001$). У новорожденных у матерей с тяжелыми типами вставания плаценты достоверно растет тяжесть течения дыхательных нарушений, что приводит к увеличению длительности респираторной поддержки ($p=0,003$) и стационарного лечения ($p<0,001$).

Практические рекомендации

1. Срок родоразрешения при вращении плаценты выбирается на основании данных УЗИ и МРТ (для предлежания плаценты с признаками плотного прикрепления и placenta accreta - 36,0-37,0 недель, для placenta increta-35,0-36,0 недель, для- placenta percreta-34,0-35,0 недель).

2. Выполнение поперечного надлобкового чревосечения является оптимальным при предлежании плаценты. При вращении плаценты и в случае экстренного родоразрешения при предлежании плаценты целесообразно проведение срединной лапаротомии. После осуществления доступа к матке необходимо оценить тяжесть вращаения с помощью анатомо-топографической классификации. При 0 анатомо-топографическом типе вращаения плаценты возможно сделать кесарево сечение в нижнем маточном сегменте по краю плаценты с последующей метропластикой. При 1-4 типах целесообразно провести донное кесарево сечение, извлечение плода, пересечение, перевязку и погружение пуповинного остатка в матку (без тракций за пуповину) с дальнейшим ее зашиванием. После обеспечения доступа к нижнему сегменту матки с участком вращаения плаценты за счет отсепаровки и низведения мочевого пузыря, следует приступить к метропластике. Метропластика производится с помощью разреза в нижнем маточном сегменте по краю плаценты и с иссечением рубца в области вращаения в пределах здоровых тканей.

3. Перед метропластикой всем пациенткам с целью профилактики кровотечения рекомендовано произвести комплексный компрессионный гемостаз. При 1 и 3 анатомо-топографических типах вращаения плаценты, продолжающемся кровотечении, объеме кровопотери более 1500 мл (25% от ОЦК) необходимо провести перевязку маточных артерий. При увеличении объема кровопотери более 1800 мл (30% от ОЦК) – провести перевязку внутренних подвздошных артерий.

При 2 и 4 анатомо-топографических типах вращения плаценты, на фоне кровопотери более 1500 мл (25% от ОЦК) целесообразно произвести перевязку маточных и внутренних подвздошных артерий.

При неэффективности хирургических методов остановки кровотечения, объеме кровопотери более 2500 мл (35% от ОЦК) возможно перейти к гистерэктомии.

4. При отсутствии квалифицированной мультидисциплинарной хирургической бригады, а также условий для полноценного восполнения объема кровопотери, целесообразно после извлечения плода взять операционную паузу (до 30 минут, необходимых для ожидания квалифицированной мультидисциплинарно хирургической бригады). При этом необходимо остановить кровотечение (путем наложения зажимов или перевязки сосудов и/или механическим ручным давлением на аорту на фоне компрессии матки эластичными стерильными бинтами, а затем закрыть рану стерильным тампоном). Все это время пациентка должна находиться в операционной под продолжающимся анестезиологическим пособием (комбинированный эндотрахеальный наркоз) на фоне непрерывного мониторингового контроля за витальными функциями.

При потребности в более длительной паузе (5-7 дней – для ожидания квалифицированной мультидисциплинарно хирургической бригады в условиях ограниченной транспортной доступности), необходимо после извлечения плода произвести зашивание матки без отделения плаценты и послойное восстановление слоев передней брюшной стенки. Дальнейшее наблюдение за пациенткой осуществляется в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии на фоне адекватных доз анестетических препаратов и непрерывного мониторингового контроля за витальными функциями.

Список сокращений

А/б – антибактериальные препараты;

ВДС – верхняя дыхательная система;

ВЖК – внутрижелудочковое кровотечение;

ВПА – внутренние подвздошные артерии;

ВЧОВЛ - высокочастотная осцилляторная вентиляция легких;

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия;

ГСД – гестационный сахарный диабет;

ЖВП – желчевыводящие пути;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИВЛ - инвазивная вентиляция легких;

КС – кесарево сечение;

КУТ – клинически узкий таз;

МА – маточные артерии;

МП – мочевой пузырь;

МРТ – магнитно-резонансное исследование;

ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

ОЦК – объем циркулирующей крови;

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;

ПЭ – преэклампсия;

РДС плода – респираторный дистресс плода;

СЗРП – синдром задержки развития плода;

ССС – сердечно-сосудистая система;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция;

ЦНС – центральная нервная система;

Biphasic - biphasic positive airway pressure, режим двухфазного положительного давления в дыхательных путях;

CPAP - continuous positive airway pressure, режим постоянного положительного давления в дыхательных путях.

Список литературы

1. Marcellin L., Delorme P., Bonnet M.P., Grange G., Kayem G., Tsatsaris V., et al. Placenta Percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Obstet Anesth Dig.* 2019;39(2):94–6.
2. Jauniaux E., Collins S., Burton G.J. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75–87.
3. Jauniaux E., Bunce C., Gronbeck L., Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):208–18.
4. Jauniaux E., Gronbeck L., Bunce C., Langhoff-Roos J., Collins S.L. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(11):1–9.
5. Solheim K.N., Esakoff T.F., Little S.E., Cheng Y.W., Sparks T.N., Caughey A.B. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24(11):1341–6.
6. Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., Woodward P., Hubinont C., Collins S., et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140(3):274–80.
7. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L., et al. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(1):e1–48.
8. Palacios-Jaraquemada J.M., D'Antonio F., Buca D., Fiorillo A., Larraza P. Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders:

correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome. *J Matern Neonatal Med.* 2019;0(0):3377–84.

9. Palacios-Jaraquemada J.M., Fiorillo A., Hamer J., Martínez M., Bruno C. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. *J Matern Neonatal Med.* 2022;35(2):275–82.

10. Ren Z., Cui N., Zhu M., Khalil R.A. Placental growth factor reverses decreased vascular and uteroplacental MMP-2 and MMP-9 and increased MMP-1 and MMP-7 and collagen types I and IV in hypertensive pregnancy. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2018;315(1):H33–47.

11. Wu C., Chen X., Mei Z., Zhou J., Wu L., Chiu W.H., et al. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section. *J Perinat Med.* 2018;46(4):379–86.

12. Klinge U., Si Z.Y., Zheng H., Schumpelick V., Bhardwaj R.S., Klosterhalfen B. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res.* 2000;32(1):43–8.

13. Wulandari E., Jusman S.W.A., Moenadjat Y., Jusuf A.A., Sadikin M. Expressions of collagen I and III in hypoxic keloid tissue. *Kobe J Med Sci.* 2016;62(3):E58–69.

14. Windsperger K., Dekan S., Pils S., Golletz C., Kunihs V., Fiala C., et al. Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1208–17.

15. Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G., Zhao G., Wehrum M., et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(11):1441–8.

16. Chen M., Lv B., He G., Liu X. Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accreta. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(1):110–5.
17. Hobson S.R., Kingdom J.C., Murji A., Windrim R.C., Carvalho J.C.A., Singh S.S., et al. No. 383-Screening, diagnosis, and management of placenta accreta spectrum disorders. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2019;41(7):1035–49.
18. Shmakov R.G., Vinitskiy A.A., Chuprinin V.D., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T. Alternative approaches to surgical hemostasis in patients with morbidly adherent placenta undergoing fertility-sparing surgery. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(12):2042–8.
19. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П. А., Оленев А. С. Управляемая баллонная тампонада при послеродовых кровотечениях у женщин с многоплодной беременностью. *Хирург.* 2018;3(4):80–5.
20. Carusi D., Perlman N., Thomas A.M., Little S.E., Cantonwine D. 421: Patient selection for later delivery timing with suspected previa-accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):S232.
21. Palacios-Jaraquemada J.M., Basanta N., Fiorillo A., Labrousse C., Martínez M. Neonatal outcome after conservative-reconstructive surgery for placenta accreta spectrum disorders. *J Matern Neonatal Med.* 2021;0(0):1–3. A
22. Jauniaux E., Chantraine F., Silver R.M., Langhoff-Roos J., Duncombe G., Klaritsch P., et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: epidemiology. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;140(3):265–73.
23. Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Пак Ден Нам, Харьковская Т.Л. Здравоохранение в России. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). 2021;173.

24. Akker V. D. T., Brobbel C., Dekkers O.M., Bloemenkamp K.W.M. Prevalence, indications, risk indicators, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;128(6):1281–94.
25. Irving C.H. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obs.* 1937;178–200.
26. Forster DS. A case of placenta accreta. *Can Med Assoc J.* 1927;204–7.
27. Chávez Azuela J., García Benítez C. Q., Orozco Sánchez C., López Arias G., Peredo Esparza J. I. Etiology of abnormal adherence of the placenta (placenta accreta). *Ginecol Obs Mex.* 1977;251:159–69.
28. O'malley K.N., Norton M.E., Osmundson S.S. Effect of trial of labor before cesarean and risk of subsequent placenta accreta spectrum disorders. *Am J Perinatol.* 2020;37(6):633–7.
29. Wright J.D., Bonanno C., Shah M., Gaddipati S., Devine P. Peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 PART 1):429–34.
30. De Mucio B., Serruya S., Alemán A., Castellano G., Sosa C.G. A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;147(3):281–91.
31. Jauniaux E., Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):27–36.
32. Martimucci K., Bilinski R., Perez A.M., Kuhn T., Al-Khan A., Alvarez-Perez J.R. Interpregnancy interval and abnormally invasive placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(2):183–7.

33. Iacovelli A., Liberati M., Khalil A., Timor-Trisch I., Leombroni M., Buca D., et al. Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020; 471-481.
34. Cali G., Timor-Tritsch I.E., Palacios-Jaraquemada J., Monteaugudo A., Buca D., Forlani F., et al. Outcome of cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(2):169–75.
35. Баринова И.В., Кондриков Н.И., Волощук И.Н., Чечнева М.А. Особенности патогенеза врастания плаценты в рубец после кесарева сечения. *Архив патологии*. 2018;80(2):18–23.
36. Kohn J.R., Shamshirsaz A.A., Popek E., Guan X., Belfort M.A., Fox K.A. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(1):43–53.
37. Bailit J.L., Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M., Wapner R.J., Varner M.W., et al. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):683–9.
38. Цхай В.Б., Глызина Ю.Н., Яметов П.К., Леванова Е.А., Лобанова Т.Т., Грицаева Е.А. Предлежание и врастания плаценты в миометрий нижнего сегмента и цервикальный канал с наличием маточной аневризмы у беременных без рубца на матке. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:194–9.
39. Щеголев А. И., Дубова Е. А. Морфология плаценты. Москва; 2010; (46):17-9.
40. Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., Кочетова Е.Э., Безрук Е.В., Гукасян С.А., Лобанова Т.Т. Трофобластическая болезнь в третьем триместре беременности: ультразвуковая диагностика, клиническое течение и перинатальный исход (клинический случай). *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. 2019;173–80.

41. Jauniaux E., Burton G.J. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):743–54.
42. Давыдов А. И., Соколова И. И. Клиническая оценка ультразвуковых маркеров внетубарных форм эктопической беременности: выбор метода оперативного пособия и принципы восстановительного лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(4):178–83.
43. Петрухин В.А., Новикова С.В., Павлова Т.В. Лечение плацентарной недостаточности: целесообразность, возможности, перспективы. *Medica mente Лечим с умом.* 2017;33 (2):44–8.
44. Милованов А. П., Буштарев А. В. ФТВ. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и врастании плаценты. *Архив патологии.* 2017:30–5.
45. Randall S., Buckley C.H. Placentation in the fallopian tube. *Int J Gynecol Pathol.* :132–9.
46. Godyn J.J., Hazra A., Gulli V.M. Subperitoneal placenta accreta succenturiate in the case of a successful near-term extrauterine abdominal pregnancy. *Hum Pathol.* 2005;36(8):922–6.
47. Chen Y., Wang L., Bao J., Sha X., Cui L., Huang Q., et al. Persistent hypoxia induced autophagy leading to invasiveness of trophoblasts in placenta accreta. *J Matern Neonatal Med.* 2021;34(8):1297–303.
48. Павлова Т.В., Петрухин В.А., Каплин А.Н., Малютина Е.С., Селиванова А.В. Новые подходы в оценке клинико-патоморфологических аспектов акушерской патологии в структуре мать-плацента-плод с применением атомно-силового исследования. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021;21(1):16–21.

49. Pavlova T.V., Malyutina E.S., Selivanova A.V., Petrukhin V.A. New approaches in assessing the clinical and pathomorphological aspects of obstetric pathology in the structure of the mother-placenta-fetus using atomic force research. *Syst Rev Pharm.* 2020;11(6):21–5.
50. Timor-Tritsch I.E., Monteagudo A., Cali G., Palacios-Jaraquemada J.M., Maymon R., Arslan A.A., et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(4):383–95.
51. Einerson B.D., Comstock J., Silver R.M., Branch D.W., Woodward P.J., Kennedy A. Placenta accreta spectrum disorder: uterine dehiscence, not placental invasion. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1104–11.
52. Яметова Н.М., Цхай В.Б. Повторная операция кесарева сечения у женщин с двумя и более рубцами на матке. *Медицинский вестник Юга России.* 2021;12(3):86–91.
53. Jauniaux E., Burton G.J. Placenta accreta spectrum: a need for more research on its aetiopathogenesis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(11):1449–50.
54. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А., Морозова Р. В., Задорная О. И., Донцова М. В., Кривоносова Н. В. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе врастания плаценты у женщин с предлежанием плаценты. *Акушерство и Гинекология.* 2022;9(2):42–53.
55. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А. Возможности сывороточных маркеров ангиогенеза в прогнозировании врастания плаценты у беременных с предлежанием плаценты. *Акушерство и Гинекология.* 2022;1:62–71.
56. Gregory A.L., Xu G., Sotov V., Letarte M. Review: the enigmatic role of endoglin in the placenta. *Placenta.* 2014;35(SUPPL):93–9.

57. Kaitu'U-Lino T.J., Palmer K.R., Whitehead C.L., Williams E., Lappas M., Tong S. MMP-14 is expressed in preeclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol.* 2012;180(3):888–94.
58. Li H., Yao J., Chang X., Wu J., Duan T. W.K. LIFR increases the release of soluble endoglin via the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia. *Reproduction.* 2018;297–306.
59. Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G., Zhao G., Wehrum M., et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(11):1441–8.
60. Bahtiyar M.O., Werner E.F., Campbell K.H., Buhimschi C.S. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of epithelial-to-mesenchymal transition of the. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;204(5):1–20.
61. Buhimschi C.S., Buhimschi I.A., Yu C., Wang H., Sharer D.J., Diamond M.P., et al. The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):873–83.
62. Волощук И.Н., Баринова И.В., Чечнева М.А., Коваленко Т.С., Будыкина Т.С., Аксенов А.Н. Мезенхимальная дисплазия плаценты. *Архив патологии.* 2019;81(4):17–25.
63. Luke R.K., Sharpe J.W. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obs Gynecol.* 1966;660–8.
64. Веницкий А.А. Шмаков Р.Г. Современные представления об этиопатогенезе врастания плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики. *Акушерство и Гинекология.* 2027;5–11.
65. Burnirschke K., Burnirschke K., Burton G.J. Pathology of the human placenta. Sixth Ed. 2012;941 (ISBN-13: 978-3642239403 ISBN-10: 9783642239403).

66. Kurlak L.O., Knöfler M., Mistry H.D. Lumps & Bumps: common features between placental development and cancer growth. *Placenta*. 2017;56:2–4.
67. Burton G.J., Jauniaux E., Murray A.J. Oxygen and placental development; parallels and differences with tumour biology. *Placenta*. 2017;56:14–8.
68. Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A., Collins S., Duncombe G., et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;146(1):20–4.
69. Poder L., Weinstein S., Maturen K.E., Feldstein V.A., Mackenzie D.C., Oliver E.R., et al. ACR appropriateness criteria® placenta accreta spectrum disorder. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(5):207–14.
70. Familiari A., Liberati M., Lim P., Pagani G., Cali G., Buca D., Manzoli L., Flacco M. E, Scambia G.. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2018; 97(5):507-520.
71. Nieto-Calvache A.J., Palacios-Jaraquemada J.M., Hidalgo A., Vergara-Galliadi L.M., Cortés Charry R., Aguilera Daga L.R., et al. Management practices for placenta accreta spectrum patients: a Latin American hospital survey. *J Matern Neonatal Med*. 2021;0(0):1–7.
72. Makukhina T. B., Penzhoyan G. A., Solntseva A. V. Comparison of the diagnostic value of sonography and MRI in patients with abnormally invasive placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(S1):81–81.
73. Shazly S.A., Anan M.A., Fahmy M.S., Dawyee D.M., Abdelbadie A.S., Makukhina T.B., Penzhoyan G.A., Amirkhanyan A.M., Melekoglu R., Yılmaz E., Celik N.Z., Ahmed F.U., Aziz h., Akhter T., Ambreen A., Pinto P.V., Takahashi H., Ahmed N.B., Sayed E.G.. Placenta accreta risk-antepartum score in predicting clinical outcomes

of placenta accreta spectrum: a multicenter validation study. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;158 (2):424–31.

74. Земскова Н. Ю., Чечнева М. А. Петрухин В.А., Лукашенко С. Ю. Ультразвуковое исследование рубца на матке после кесарева сечения в прогнозе исхода беременности. *Акушерство и Гинекология.* 2020;10(22):99–104.

75. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р., Боровков И.М., Аллахвердиева А.Р.. Сопоставление данных ультразвуковой структуры плаценты с результатами патоморфологического исследования. *Вестник последипломного медицинского образования.* 2020;4:18–9.

76. Palacios-Jaraquemada J. M.. Utility of MRI in placenta accreta spectrum for the surgical team. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;1257.

77. Collins S.L., Alemdar B., Beekhuizen H.J., Bertholdt C., Braun T., Calda P., et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the international society for abnormally invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):511–26.

78. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А., Донцова М. В. Диагностическая ценность ранней эхографии у беременных группы риска по вращанию плаценты. *Акушерство и Гинекология.* 2022;1:74–82.

79. Antonio F. D., Timor-Tritsch I. E., Palacios-Jaraquemada J., Monteagudo A., Buca D., Forlani F., Minneci G., Foti F., Manzoli L., Liberati M., Acharya G. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obs Gynecol.* 2018;176–83.

80. Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med.* 2019;

81. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А., Лебеденко Е. С., Хорольский В. А., Солнцева А.В. Возможности раннего прогнозирования перинатальных исходов в I триместре у пациенток с предлежанием плаценты, осложнившимся ее аномальной инвазией. *Акушерство и гинекология Новости Мнения Обучение*. 2020;1 (27):47–52.
82. Einerson B.D., Rodriguez C.E., Kennedy A.M., Woodward P.J., Donnelly M.A., Silver R.M. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):618.e1–618.e7.
83. Cahill A.G., Beigi R., Heine R.P., Silver R.M., Wax J.R. Placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):B2–16.
84. Makukhina T. B., Penzhoyan G. A., Solntseva A. E. The role of maternal serum biochemical markers of aneuploidy for prognosis of pathological hemorrhage in pregnant with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(S1):379–379.
85. Robinson B.K., Grobman W.A. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(1):4–6.
86. Warshak C.R., Ramos G.A., Eskander R., Benirschke K., Saenz C.C., Kelly T.F., et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2010;115(1):65–9.
87. Gagnon R., Morin L., Bly S., Butt K., Cargill Y.M., Denis N., et al. Guidelines for the management of vasa previa. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2009;31(8):748–53.
88. Bartels H.C., Rogers A.C., O'Brien D., McVey R., Walsh J., Brennan D.J. Association of implementing a multidisciplinary team approach in the management of

morbidly adherent placenta with maternal morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):1167–76.

89. Макухина Т. Б., Пенжоян Г. А., Модель Г.Ю., Шабунина В.И., Амирханян А.М. Выбор срока родоразрешения у пациенток с предлежанием и вращением плаценты с учетом интересов плода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022;22 (4):73–80.

90. Legendre G., Zoulovits F.J., Kinn J., Senthiles L., Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(5):910–3.

91. Ye M., Yin Z., Xue M., Deng X. High-intensity focused ultrasound combined with hysteroscopic resection for the treatment of placenta accreta. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124:71–7.

92. Цхай В.Б., Каплунов В.А., Андреева А.А., Бадмаева С.Ж., Полстяная Г.Н., Кузьмина С.В. Нарушение трофики и некроз миоматозного узла у беременных. Проблема сложного выбора для врача. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;4(130):110–6.

93. Давыдов А. И., Пашков В. М. Острый эндометрит после кесарева сечения. Некроз матки в сочетании с абсцессом передней брюшной стенки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;19(2):129–31.

94. Краснопольский В. И., Мельников А. П., Петрухин В. А. Экстраперитонимальное кесарево сечение: место операции в мире и в отечественном акушерстве. *Акушерство и Гинекология.* 2020;11–7.

95. Steins Bisschop C.N., Schaap T.P., Vogelvang T.E., Scholten P.C. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: A systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(2):491–502.

96. Цхай В.Б., Андреева А.А., Лоцицкая О.И., Журавлев С.В., Несмеянова Я.А., Джунагова Э.Ш., Петров В.С. Результаты оперативного родоразрешения пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу несостоятельности рубца на матке после предыдущего кесарева сечения. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2019;166–72.
97. Цхай В.Б. Леванова Е. А. Возможность применения органосберегающей тактики у пациенток с маткой кувелера. Акушерство и Гинекология. 2021;8:200–5.
98. Цхай В.Б., Микаиллы Г.Т., Костарева О.В., Каплунов В.А. Беременность и роды после радикальной аденомиомэктомии и метропластики по методике хисао осада у женщин с диффузным аденомиозом, ассоциированным с бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(2):63–7.
99. Пенжоян Г.А., Макухина Т. Б., Мингалева Н.В., Солнцева А.В., Амирханян А.М. Менеджмент пациенток с вращением плаценты на разных сроках гестации. 2019;1 (23):79–84.
100. Savelieva G. M., Kurtser M. A., Breslav I. Y., Latyshkevich O. A., Grigoriyan A. M., Shtabnitsky A. M., Panina O. B., Sichinava L. G., Evteev V. B. Development and practical implementation of organ preservation surgery in case of placenta accreta in patients with a scar on the uterus. Probl Sotsialnoi Gig Zdr Istor Med. 2019;(693-698):693–8.
101. Kurtser M.A., Breslav I.Y., Grigoryan A.M., Kutakova Y.Y., Cherepnina A.L. Highlights of management postpartum haemorrhage in obstetrics. Med Alph. 2018;14–7.
102. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорян А.М., Кутакова Ю.Ю., Черепнина А.Л. Актуальные вопросы лечения послеродовых кровотечений в акушерстве. Медицинский алфавит. 2018;14–7.

103. Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Latyshkevich O.A., Lukashina M.V. An experience of organ-sparing surgery in placenta accreta in a patient with bichorial twin pregnancy. 2011; 31-38.

104. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Латышкевич О. А., Лукашина М.В. Опыт выполнения органосохраняющей операции при placenta accreta у пациентки с бихориальной двойней. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;75–8. 98.

105. Цхай В.Б. Бакунина А. А. Сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического гемостаза у пациенток с вращением плаценты. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(3):161–72.

106. Makukhina T.B., Penzhoyan G.A. Reasonability of preventive interventional radiologic procedures in pregnant with high risk of an abnormally invasive placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56 (1):270–1.

107. Wei X., Zhang J., Chu Q., Du Y., Xing N., Xu X., et al. Prophylactic abdominal aorta balloon occlusion during caesarean section: a retrospective case series. *Int J Obstet Anesth.* 2016;27:3–8.

108. Ordoñez C.A., Manzano-Nunez R., Parra M.W., Rasmussen T.E., Nieto A.J., Herrera-Escobar J.P., et al. Prophylactic use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in women with abnormal placentation: A systematic review, meta-analysis, and case series. Vol. 84, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2018. 809-818.

109. Chen L., Wang X., Wang H., Li Q., Shan N., Qi H. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–8.

110. Chu Q., Shen D., He L., Wang H., Zhao X., Chen Z., et al. Anesthetic management of cesarean section in cases of placenta accreta, with versus without

abdominal aortic balloon occlusion: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):240.

111. Доброхотова Ю.Э. Антианемическая терапия у больных с субмукозной миомой матки после эмболизации маточных артерий. 2021;4(21):52–6.

112. Ikeda T., Sameshima H., Kawaguchi H., Yamauchi N., Ikenoue T. Tourniquet technique prevents profuse blood loss in placenta accreta cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005;31(1):27–31.

113. Iwata A., Murayama Y., Itakura A., Baba K., Seki H., Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(2):254–9.

114. Meng J. L., Gong W.Y., Wang S., Ni X.J., Zuo C.T. Two-tourniquet sequential blocking as a simple intervention for hemorrhage during cesarean delivery for placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obs*. 2017;361–2.

115. Шмаков Р. Г., Чупрынин В. Д. Комплексный компрессионный гемостаз при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты. Патент №2016148856, 2016.

116. Цхай В.Б. Бакунина А. А. Спонтанный разрыв маточных кровеносных сосудов во время беременности и родов. Обзор литературы. *Женское здоровье и репродукция*. 2021;3(50):35–46.

117. Hussein A.M., Dakhly D.M., Raslan A.N., Kamel A., Abdel Hafeez A., Moussa M., et al. The role of prophylactic internal iliac artery ligation in abnormally invasive placenta undergoing caesarean hysterectomy: a randomized control trial. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(20):3386–92.

118. El Gelany S.A., Abdelraheim A.R., Mohammed M.M., Gad El-Rab M.T., Yousef A.M., Ibrahim E.M., et al. The cervix as a natural tamponade in postpartum hemorrhage caused by placenta previa and placenta previa accreta: a prospective study. *Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):1–7.
119. РФ МЗ. “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология.»”
120. Collins S.L., Ashcroft A., Braun T., Calda P., Langhoff-Roos J., Morel O., et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(3):271–5.
121. Bour L., Placé V., Bendavid S., Fargeaudou Y., Portal J.J., Ricbourg A., et al. Suspected invasive placenta: evaluation with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2014;24(12):3150–60.
122. Bourgioti C., Zafeiropoulou K., Fotopoulos S., Nikolaidou M.E., Antoniou A., Tzavara C., et al. MRI features predictive of invasive placenta with extrauterine spread in high-risk gravid patients: a prospective evaluation. *Am J Roentgenol*. 2018;211(3):701–11.
123. Chen X., Shan R., Zhao L., Song Q., Zuo C., Zhang X., et al. Invasive placenta previa: placental bulge with distorted uterine outline and uterine serosal hypervascularity at 1.5T MRI – useful features for differentiating placenta percreta from placenta accreta. *Eur Radiol*. 2018;28(2):708–17.
124. Jha P., Pöder L., Bourgioti C., Bharwani N., Lewis S., Kamath A., Nougaret S., Soyer P., Weston M., Castillo R. P., Kido A., Forstner R.. society of abdominal radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *Eur Radiol*. 2020;2604–15.

125. Федорова Т. А., Рогачевский О. В., Виноградова М. А., Стрельникова Е. В. Интраоперационная реинфузия аутологичных эритроцитов при абдоминальном родоразрешении. Медицинска. Москва; 2013. 17 р.

126. Серов В.Н., Адамян Л. В. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Москва, Россия: Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798; 2014; (31).

127. Серов В.Н., Адамян Л. В. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Москва, Россия: Письмо Министерства здравоохранения РФ от 29 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3881; 2014; (12).

128. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С., Пашков В.М., Ищенко А.А., Хохлова И.Д., Джигладзе Т.А., Горбенко О.Ю., Брюнин Д.В., Пташинская В.А., Тарасенко Ю.Н. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(4):51–9.

129. Davydov A.I., Tairova M.B. Surgical correction (metroplasty) of the complete failure of the uterine scar after cesarean section in a distant period. Gynecol Obstet Perinatol. 2020;19(3):107–9.

130. Ищенко А. И., Мурашко А. В., Давыдов А. И., Сонич М. Г., Тарасенко Ю. Н., Ищенко А. А., Горбенко О. Ю., Трифонова Н. С. Новая методика двустороннего самофиксирующегося шва при кесаревом сечении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):162–7.

131. Van Der Voet L.F., Bij De Vaate A.M., Veersema S., Brölmann H.A.M., Huirne J.A.F. Long-term complications of caesarean section, the niche in the scar: A prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2014;121(2):236–44.

132. Sichitiu J., El-Tani Z., Mathevet P., Desseauve D. Conservative surgical management of placenta accreta spectrum: a pragmatic approach. *J Investig Surg.* 2021;34(2):172–80.
133. Zuckerwise L.C., Craig A.M., Newton J.M., Zhao S., Bennett K.A., Crispens M.A. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):179–179
134. Palacios-Jaraquemada J. M. Placental bulging is only another sign in the placenta accreta spectrum diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;1255.
135. Forster D. S. A case of placenta accreta. *Can Med Assoc J.* 1927;204–7.
136. Abergel R. P., Pizzurro D., Meeker C. A., Lask G., Matsuoka L. Y., Minor R. R., Chu M. L. Biochemical composition of the connective tissue in keloids and analysis of collagen metabolism in keloid fibroblast cultures. *J Invest Dermatol.* 1985;384–384.
137. Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Баев О.Р., Башмакова Н.В., Дробинская А.Н., Ерофеев Е.Н., Кан Н.Е., Клименченко Н.И., Шмаков Р.Г., Мальгина Г.Б., Макаров О.В., Пырегов А.В., Салов И.А., Стрижаков А.Н., Тютюнник В. и др. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):27–55.
138. Klinge U., Si Z. Y., Zheng H., Schumpelick V., Bhardwaj R. S. Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *J Invest Surg.* 2001;47–54.

139. Pach E., Kümper M., Fromme J. E., Zamek J., Metzen F., Koch M., Mauch C. Extracellular matrix remodeling by Fibroblast-MMP14 regulates melanoma growth. *Int J Mol Sci.* 2021;22.
140. Nguyen M.D., Kang K.A. MMP-14 triggered fluorescence contrast agent. *Adv Exp Med Biol.* 2016;923:413–9.
141. Zigrino P., Ayachi O., Schild A., Kaltenberg J., Zamek J., Nischt R., et al. Loss of epidermal MMP-14 expression interferes with angiogenesis but not with re-epithelialization. *Eur J Cell Biol.* 2012;91(10):748–56.
142. Rabkin S.W. The Role Matrix Metalloproteinases in the production of aortic aneurysm. 1st ed. Vol. 147, *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* Elsevier Inc.; 2017. 239-265
143. Niland S., Riscanevo A. X., Johannes A. E. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci.* 2021;23.
144. Hawinkels L.J., Kuiper P., Wiercinska E., Verspaget H.W., Liu Z., Pardali E., et al. Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2010;70(10):4141–50.
145. Ruiz-Llorente L., Vega M. C., Fernandez F. J., Langa C., Morrell N. W., Upton P. D. Generation of a soluble form of human endoglin fused to green fluorescent protein. *Int J Mol Sci.* 2021;20–2.
146. Ali K., Khan S. Z., Sultana N., Alghamdi O., Muhammad S., Mokeem S. A., Ali S., Abduljabbar T. Assessment of tumor angiogenesis by expression of cd 105 in ameloblastoma, odontogenic keratocyst and central giant cell lesion. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;3373–9.
147. Gadbail A. R., Chaudhary M. S., Sarode S. C., Gawande M., Korde S., Tekade S. A., Gondivkar S., Hande A. Ki67, CD105, and α -SMA expressions better

relate the binary oral epithelial dysplasia grading system of World Health Organization. *J Oral Pathol Med.* 2017;921–7.

148. Kargahi N., Torabinia N., Razavi S. M., Tahirian D., Kamani H. Immunohistochemically detection of angiogenesis in oral pre-cancerous lesions compared with oral invasive carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;1805–8.

149. Gadbail A.R., Chaudhary M.S., Sarode S.C., Gondivkar S.M., Belekar L., Mankar-Gadbail M.P., et al. Ki67, CD105 and α -smooth muscle actin expression in disease progression model of oral submucous fibrosis. *J Investig Clin Dent.* 2019;10(4):1–9.

150. Паневина А. С., Стуклов Н. И., Давыдов А. И., Парфенова О. А., Барина А. Ю., Бубнова М. М., Паневин Т. С., Макаров О. Е. Эндотелий: про- и анти тромбогенная активность стенки сосудов. Современное состояние вопроса. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022;21(2):100–6.

151. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р., Боровков И.М., Аллахвердиева А.Р. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19 (5):5–12.

152. Fang F., Huang R.L., Zheng Y., Liu M., Huo R. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit the proliferative and profibrotic phenotype of hypertrophic scar fibroblasts and keloid fibroblasts through paracrine signaling. *J Dermatol Sci.* 2016;83(2):95–105.

153. Illsley N.P., DaSilva-Arnold S.C., Zamudio S., Alvarez M., Al-Khan A. Trophoblast invasion: lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta). *Placenta.* 2020;102:61–6.

154. Tejiram S., Zhang J., Travis T.E., Carney B.C., Alkhalil A., Moffatt L.T., et al. Compression therapy affects collagen type balance in hypertrophic scar. *J Surg Res.* 2016;201(2):299–305.

155. Shi J.W., Lai Z.Z., Yang H.L., Yang S.L., Wang C.J., Ao D., et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Int J Biol Sci.* 2020;16(12):2220–34.

156. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И., Арутюнян А. М., Данелян С. Ж., Малышева Е. М., Жарков Н. В. Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии. *РМЖ МАТЬ И ДИТЯ.* 2021;4(1):23–30.

157. Wehrum M.J., Buhimschi I.A., Salafia C., Thung S., Bahtiyar M.O., Werner E.F., et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):411–411.