

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ПИРОГОВА МАРИЯ МИХАЙЛОВНА

Роль неинвазивных методов диагностики в оптимизации акушерской  
тактики при вращении и предлежании плаценты

14.01.01.- «Акушерство и гинекология»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., проф. Шмаков Р.Г.  
к.б.н. Тимофеева А.В.

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ .....  | 2  |
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 13 |
| 1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез и факторы риска развития<br>врастания плаценты .....   | 13 |
| 1.2. Молекулярные механизмы патологической инвазии трофобласта<br>при врастании плаценты.....   | 15 |
| 1.3. Диагностика врастания плаценты .....   | 18 |
| 1.4. Хирургическая тактика при предлежании и врастании плаценты<br>.....  | 24 |
| 1.5. Рекомендуемый срок родоразрешения.....   | 30 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....   | 32 |
| 2.1. Материалы исследования.....  | 32 |
| 2.2. Дизайн исследования.....   | 33 |
| 2.3. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток .....   | 35 |
| 2.4. Методы исследования .....  | 36 |
| Стандартные методы исследования .....   | 36 |
| Специальные методы исследования.....  | 37 |
| 2.4.1. Общеклинические методы исследования.....   | 37 |
| 2.4.2. Инструментальные методы исследования.....  | 38 |
| 2.4.3. Дополнительные лабораторные методы исследования .....  | 40 |
| 2.5. Методы статистической обработки данных .....   | 42 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 43 |
| 3.1. Факторы риска развития патологического прикрепления плаценты<br>у женщин с предлежанием плаценты и рубцом на матке.....  | 43 |
| 3.2. Ультразвуковые, магнитно-резонансно томографические и<br>молекулярно-биологические факторы степени тяжести врастания плаценты<br>.....   | 58 |
| 3.3. Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК и их<br>белковых мишеней, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход,<br>отвечающий за фенотипическую трансформацию клеток трофобласта..... | 64 |
| 3.4. Течение беременности пациенток с врастанием плаценты.....  | 73 |

|  |      |
|--|------|
| 3.5. Хирургическая тактика ведения пациенток с вращением плаценты .....                | 79   |
| 3.6. Перинатальные исходы пациенток с вращением плаценты .....                         | 88   |
| 3.7. Эффективность управляемой баллонной тампонады матки при предлежании плаценты..... | 101  |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....  | 105  |
| ВЫВОДЫ.....  | 121  |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....  | 122  |
| .....  | 1245 |
| Список литературы .....  | 126  |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Патологическое прикрепление плаценты – это собирательный термин, включающий в себя прикрепление плаценты к мышечному слою (*placenta accreta*), врастание плаценты в мышечный слой (*placenta increta*) и прорастание плаценты через серозную оболочку матки в соседние органы, наиболее часто в мочевой пузырь (*placenta perceta*). В основе патогенеза патологического прикрепления плаценты лежит нарушение процесса имплантации вследствие как повышенной пролиферативной и инвазивной активности клеток трофобласта, так и морфологических изменений децидуальной оболочки, что обуславливает закрепление якорных ворсин плаценты не в децидуальной оболочке эндометрия, а в непосредственной близости от миометрия или в толще самого миометрия [1–3].

В 50-х годах прошлого века патологическое прикрепление плаценты встречалось крайне редко, а частота его в США не превышала 1 случая на 30000 родов [4]. В 80-90 годах было отмечено резкое повышение частоты этой патологии. Такой значительный рост обусловлен, прежде всего, резким увеличением частоты операции кесарева сечения [5]. Врастание плаценты осложняет примерно 5% беременностей с предлежанием плаценты, а результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что важнейшим фактором риска предлежания плаценты является предшествующее кесарево сечение [6]. По прогнозам, к 2020 году в США доля родов путем кесарева сечения достигнет 56,2%, что приведет ежегодно к развитию 6236 случаев предлежания плаценты, 4504 случаев врастания плаценты, а кроме того, к 130 случаям материнской смертности в связи с этими причинами [7].

В последнее время значительно возрос интерес исследователей к изучению молекулярных основ патогенеза патологического прикрепления плаценты. Способность клеток к инвазии в значительной мере определяется

степенью выраженности эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), результатом которого является изменение молекулярного фенотипа клетки с эпителиального, характеризующегося экспрессией цитокератинов и E-кадгерина, на мезенхимальный, характеризующийся экспрессией виментина и N-кадгерина. Показано, что при патологическом прикреплении плаценты нарушен процесс протеолиза E-кадгерина, что, вероятно, является важным молекулярным механизмом сравнения инвазивности трофобласта [8]. Важное значение в активации ЭМП и инвазивных свойств клетки имеет секреторная форма белка кластерина [9]. Показана специфичность экспрессии кластерина для клеток синцитиотрофобласта и эндотелия ворсин хориона, а также обнаружена повышенная его экспрессия при преэклампсии [10], при этом отсутствуют данные об изменении экспрессии и роли этого белка в развитии патологического прикреплении плаценты.

Важную роль в контроле инвазивности трофобласта принадлежит микроРНК, регулирующих уровень экспрессии генов на посттранскрипционном уровне [11, 12]. Масштабность и многоуровненность воздействия микроРНК на сигнальные пути, задействованные в патогенезе заболевания, определяет их использование в качестве маркеров ранней диагностики и прогноза заболевания, а секреция тканеспецифичных микроРНК в биологические жидкости организма, в частности в плазму крови, в составе экзосом и микровезикул позволяет проводить оценку их уровня в рамках неинвазивных тестов при различных патологических процессах. В недавних исследованиях показано, что при патологическом прикреплении плаценты экспрессия мкРНК-29a/b/c оказалась выше в зонах вставания по сравнению с зонами вне вставания в пределах одной плаценты. Кроме того, в этих зонах была выявлена повышенная экспрессия MCL1, который является таргетным геном для этого типа микроРНК [12]. Также при патологическом прикреплении плаценты было выявлено снижение экспрессии микроРНК-34a, что приводило к увеличению инвазивного потенциала клеток вневорсинчатого

трофобласта, вероятно за счет влияния на экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) [13]. Функция этих молекул достаточно хорошо изучена в онкологии, где ЭМП играет важную роль в регуляции инвазивности клеток злокачественных опухолей молочной железы, поджелудочной железы, легких и других органов и определяет их метастатический потенциал [14, 15]. Однако лишь в немногочисленных исследованиях показана роль этих молекул в регуляции инвазивности трофобласта [8].

Грозным и потенциально фатальным осложнением патологического прикрепления плаценты и предлежания является послеродовое кровотечение. Его профилактика – ключевой момент снижения материнской заболеваемости и смертности, связанной с вращением плаценты. Одним из относительно простых и достаточно эффективных способов такой профилактики является использование внутриматочной баллонной тампонады. В крупном исследовании Pala S. et al. (2018) показано, что использование внутриматочной тампонады баллоном Бакри у пациенток с патологическим прикреплением плаценты значительно снижало общий объем кровопотери, средний объем перелитой крови, среднюю продолжительность операции и среднее время пребывания в стационаре по сравнению с группой без использования баллонной тампонады. При этом использование баллона позволяло во многих случаях избежать гистерэктомии и сохранить фертильность [16].

Патологическое прикрепление плаценты – это состояние, повышающее потенциальный риск развития осложнений не только для матери, но и для новорожденного. Степень выраженности патологического прикрепления плаценты влияет на сроки родоразрешения, а ее увеличение приводит к росту частоты незапланированных родоразрешений [17, 18]. Установлено, что дети от матерей с патологическим прикреплением плаценты чаще были недоношенными, чаще поступали в неонатальные отделения интенсивной терапии, и им чаще требовалось проведение реанимационных мероприятий [19]. При этом важным, но не решенным пока вопросом остается связь между

степенью выраженности патологического прикрепления плаценты и риском развития неонатальных осложнений.

Таким образом, актуальными вопросами являются поиск новых молекулярно-биологических и клинико-диагностических маркеров патологического прикрепления плаценты с целью ранней диагностики типа и степени выраженности этой патологии, вопросы комплексной оценки факторов риска ее развития, а также выбора оптимальной тактики ведения беременных с этой патологией и сроков родоразрешения у них. Кроме того, предлежание плаценты при наличии рубца на матке не всегда сопровождается развитием патологического прикрепления плаценты [20]. Поэтому еще одной важной и актуальной задачей является понимание механизмов регуляции инвазивности трофобласта, способствующих или препятствующих развитию патологического прикрепления плаценты.

### **Цель исследования**

Цель исследования – выявить роль инструментальных методов исследования и молекулярно-биологических маркеров в прогнозировании степени выраженности патологического прикрепления плаценты для определения оптимальных сроков родоразрешения.

### **Задачи исследования**

1. Выявить факторы риска развития вставания плаценты у женщин с предлежанием плаценты и рубцом на матке.
2. На основании ультразвуковых, магнитно-резонансно томографических и молекулярно-биологических (концентрация секреторных форм Е-кадгерина и кластерина, уровень экспрессии, ассоциированных с ЭМП,

- микроРНК в плазме крови) данных определить основные признаки степени выраженности патологического прикрепления плаценты.
3. Выявить корреляцию между степенью выраженности патологического прикрепления плаценты, состоянием здоровья новорожденного и осложнениями раннего неонатального периода.
  4. Определить эффективность использования различных способов профилактики кровотечения (баллонная тампонада/без использования баллона) в профилактике послеродовых кровотечений при предлежании плаценты.
  5. На основании полученных данных разработать алгоритм ведения беременности, выбора оптимальных сроков родоразрешения при патологическом прикреплении плаценты.

### **Научная новизна**

Проведена оценка факторов риска вставания плаценты у пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке.

Проанализирована корреляция между данными молекулярно-биологических и инструментальных (УЗИ, МРТ) методов исследования для прогнозирования степени выраженности патологического прикрепления плаценты.

Оценен вклад в диагностику патологического прикрепления плаценты секреторных форм белков Е-кадгерина и кластерины, ассоциированных с ЭМП, и регулирующих их уровень экспрессии микроРНК путем анализа уровня их экспрессии в плазме крови женщин на разных сроках беременности. Показана статистическая значимость данных маркеров в диагностике глубины инвазии трофобласта.



Проведена оценка течения беременности и состояния новорожденных у пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке в зависимости от наличия врастания плаценты и степени его выраженности.

### **Практическая значимость**

Оптимизирована диагностика глубины врастания плаценты на основании совокупного анализа ультразвукового, магнитно-резонансного методов исследования и определения молекулярных маркеров в плазме беременной женщины.

В результате проведенного исследования разработаны оптимальные сроки родоразрешения при патологическом прикреплении плаценты в зависимости от степени инвазии для снижения риска развития осложнений у новорожденных без ухудшения прогноза для матери.

Проведена оценка эффективности применения управляемой баллонной тампонады послеродовой матки для профилактики послеоперационного кровотечения при предлежании плаценты.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Основными факторами риска предлежания плаценты с ее врастанием в отличие от предлежания плаценты без ее врастания являются: число операций кесарева сечения в анамнезе ( $p = 0,049$ ), число экстренных операций кесарева сечения в анамнезе ( $p = 0,049$ ), а также расположение плаценты по передней стенке матки в области рубца ( $p=0,001$ ) и ее полным предлежанием ( $p=0,025$ ) во время данной беременности. При наличии рубца на матке после одной операции кесарева сечения, риск

врастания плаценты возрастает в 1,65 раза, после каждой последующей операции риск увеличивается в 1,90 раза.

2. Функциональные методы исследования (УЗИ и МРТ) обладают высокой чувствительностью при постановке диагноза врастания плаценты (чувствительность 78% и 84% соответственно). Однако изолированное использование отдельных признаков данных методов не позволяет достоверно определять глубину инвазии плаценты. Совокупная чувствительность диагностики placenta accreta составляет для УЗИ (62,5%) и МРТ (61,5%), тогда как чувствительность диагностики placenta increta выше для МРТ (97,4%), чем для УЗИ (87,3%).
3. Дополнительным методом диагностики врастания плаценты, обладающим 88,8-100% чувствительностью и 91,6-100% специфичностью, является определение уровня экспрессии секреторной формы  $\alpha$ -субъединицы кластерина или сочетанный количественный анализ микроРНК miR-21-5p, miR-320a и miR-92a-3 в плазме периферической крови беременных на сроке 31-34 недели.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в определении и постановке целей и задач, разработке дизайна, систематизации данных литературы по теме диссертации. Автор лично принимал участие в качестве ассистента хирурга в большинстве операций исследования, осуществлял забор и подготовку биологического материала для применения молекулярно-биологических методов исследования. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

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

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Апробация работы**

Материалы исследования представлены на XI Региональном Научно-Образовательном Форуме и Пленуме Правления Российского Общества Акушеров-Гинекологов «Мать и Дитя» (Ярославль, 2018г.), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019), Всероссийском научно-образовательный форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020), COGI, London, 2018, COGI, Paris, 2019.

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (13 августа 2020 года) и заседания апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова Минздрава России» (17 августа 2020 года, протокол №26).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практику акушерских отделений, а также 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 7 печатных работ, из них – 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из введения, шести глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 9 рисунками. Список литературы включает 138 источников, из них 2 работы отечественных и 136 – зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология, этиология, патогенез и факторы риска развития врастания плаценты

Врастание плаценты – нарушение прикрепления плаценты, при котором самостоятельное отделение последа или его удаление при помощи ручных методов не представляется возможным. Вростание плаценты возникает в результате избыточной инвазии ворсин в ткань эндометрия. Выделяют три морфологических варианта врастания плаценты: прирастание плаценты к миометрию – *placenta accreta*, прорастание мышечной оболочки – *placenta increta*, достижение ворсинами хориона серозного слоя матки и/или соседних органов – *placenta percreta* [21].

Частота врастания плаценты различается в зависимости от региона, страны, города, и даже отдельно взятого учреждения здравоохранения [22]. Согласно последним общемировым данным, частота врастания составляет около 0,17% (1:588) и постоянно возрастает. Более половины (52,2%) операций, проведенных во всем мире, заканчиваются проведением гистерэктомии, в 36,9% необходимым является переливание компонентов крови [23]. Вростание плаценты также приводит к повышению риска цистэктомии, и, даже нефрэктомии, увеличению времени госпитализации, материнской и младенческой смертности [24–27].

Главной причиной повышения частоты врастания плаценты несомненно является повышения частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения [28–31]. В настоящее время 18,6% всех родов происходит путем операции кесарева сечения, от 6% до 27,2% в наименее и наиболее развитых регионах, соответственно. В Латинской Америки и регионе Карибского бассейна самые высокие показатели частоты кесарева сечения (40,5%), за ними следуют Северная Америка (32,3%), Океания (31,1%), Европа (25%), Азия (19,2%) и Африка (7,3%) [31]. В период с 1990 по 2014 год глобальный

средний уровень родоразрешения путем кесарева сечения вырос на 12,4% (с 6,7% до 19,1%) со среднегодовым темпом роста на 4,4%. Наибольший абсолютный прирост произошел в Латинской Америке и Карибском бассейне (19,4%, с 22,8% до 42,2%), затем в Азии (15,1%, с 4,4% до 19,5%), Океании (14,1%, с 18,5% до 32,6%) [31].

Патогенетическим фактором повышения частоты врастания плаценты у пациенток с родоразрешением путем кесарева сечения в анамнезе являются особенности гистологического строения эндометрия в области имплантации эмбриона. Причиной является повреждение ткани эндометрия и миометрия с неполноценной репарацией и регенерацией ткани, преобладанием процессов субституции над процессами реституции, дегенеративным изменениям волокон миометрия с замещением их фиброзным компонентом. Данные изменения приводят к нарушению процессов имплантации – тонкого взаимодействия между клетками цитотрофобласта и базального слоя эндометрия, что в результате приводит к неконтролируемому росту сосудистого компонента [3, 32].

По данным мета-анализа Bremen De Mucio et al. (2019), наличие рубца на матке после одной операции кесарева сечения повышает риск врастания плаценты в 3,02 (95%ДИ = 1,50 – 6,08) раза, вторая операция в анамнезе повышает риск ещё в 1,28 раза (95%ДИ = 0,73 – 2,26), третья – ещё в 1,96 раза (95% ДИ = 1,39 – 2,99), а четвертая – ещё в 1,82 (95%ДИ = 0,54 – 6,12). Таким образом, женщина с 4 операциями кесарева сечения в анамнезе имеет почти в 14 раз более высокий риск данного осложнения (217:10000 или 1:46) [22]. Кроме того, наличие кесарева сечения в анамнезе в 52,82 раза (95%ДИ = 37,14 – 75,12) повышает риск разрыва матки и в 7,34 раза (95%ДИ = 4,46 – 12,09) повышает риск проведения гистерэктомии. При этом повторные родоразрешения путем операции кесарева сечения не повышают риск развития разрыва матки, но повышают риск необходимости проведения гистерэктомии при последующей беременности [22].

Некоторые группы исследователей, напротив, акцентируют внимание на повышении частоты вставания плаценты, не связанной с предшествующим кесаревым сечением [30, 31, 33–35]. Так, например, согласно данным Thurn L. et al. (2016), послеродовое кровотечение в анамнезе приводит к шестикратному (95%ДИ = 3,7 – 10,9) повышению риска вставания плаценты при последующей беременности [34]. Другими значимыми факторами риска в данном исследовании стали возраст (старше 35 лет) и индекс массы тела матери, паритет, многоплодие, курение, а также наступление беременности в результате программы ЭКО [34]. Вклад состояний и процедур, приводящих к повреждению эндометрия и миометрия с возможной неполноценной регенерацией и замещением поврежденного участка соединительной тканью (миома матки и миомэктомия, синдром ашермана, множественные выскабливания полости матки, абляция эндометрия, эмболизация маточных артерий и др.) до сих пор остается не до конца изучен [36–39].

Наконец, согласно литературным данным, риск вставания плаценты связан с неиспаноязычной негроидной этнической принадлежностью, наличием хронических заболеваний и родоразрешением в крупных городских больницах и университетских клиниках [33].

## **1.2. Молекулярные механизмы патологической инвазии трофобласта при вставании плаценты**

Большое внимание в современной литературе уделяется изучению глубоких молекулярных механизмов плацентации, а также нарушению данного процесса, приводящего к таким тяжелым заболеваниям как преэклампсия, задержка роста плода с одной стороны и к вставанию плаценты – с другой. Тем не менее, исследования, посвященные изучению роли отдельных молекулярных факторов развития вставания плаценты, по-прежнему носят единичный характер.

Одним из механизмов, непосредственно регулирующих клеточную инвазию, является внутритканевая гипоксия. Состояние гипоксии может быть активировать васкулогенез, приводя к патологической инвазии плаценты в глубь эндометрия, миометрия и окружающих тканей. Сопутствующие нарушения аутофагии, вызванные состоянием гипоксии, приводят к снижению уровня E-кадгерина [8] и подавлению продукции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), что приводит к ещё большей инвазии трофобласта. Так, согласно данным Chen Y. et al. (2019),  $1\alpha$ -фактор, индуцируемый гипоксией, (HIF1 $\alpha$ ) преимущественно экспрессируется в клетках трофобласта пациенток с вращанием плаценты, тогда как при нормальной плацентации экспрессия HIF1 $\alpha$  значительно ниже. Также была продемонстрирована более высокая экспрессия факторов клеточной системы аутофагии беклин-1 (Beclin-1), белка аутофагосом LC3B при вращании плаценты. При этом экспрессия данных факторов возрастала с повышением экспрессии E-кадгерина и, наоборот, снижалась, с повышением экспрессии MMP-9 [40].

MMP-9 – не единственная матриксная металлопротеиназа, участвующая в патогенезе вращания плаценты. В исследовании Kocarslan S. et al. (2015) была продемонстрирована роль металлопротеиназы 2 (MMP-2). Так, в исследовании Kocarslan S. et al. (2015), экспрессия MMP-2 была выявлена в плаценте у 96% пациенток с вращанием плаценты и у 80% пациенток без вращания, однако высокая экспрессия MMP-2 имела место у 72% пациенток с вращанием плаценты и только у 32% пациенток без вращания [41].

Другим механизмом патологической инвазии трофобласта является повышенная экспрессия ростовых факторов. Известно, что тканевая гипоксия вызывает увеличение продукции огромного спектра факторов роста и ангиогенеза. Так, в исследовании Duzyj S.M. et al. (2018) была продемонстрирована роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$  –



transforming growth factor  $\beta$ ) в развитии вставания плаценты. При этом изменения их продукции были выявлены не только в ткани плаценты, но и в ткани миометрия – рубца на матке после операции кесарева сечения [42]. Роль VEGF в патогенезе вставания плаценты была подтверждена и в других работах [43]. По всей видимости, повышенная экспрессия факторов роста в миометрии пациенток с рубцом на матке связана именно с тканевой гипоксией, которая, в свою очередь, вызвана неполноценной репарацией ткани миометрия и сниженным кровоснабжением области послеоперационного рубца.

За последние 10 лет произошел бурный рост интереса научного сообщества к роли микроРНК (миРНК) в регуляции генной экспрессии при множестве состояний, как физиологических, так и патологических. Число публикаций по данной теме возрастает с каждым годом [44–46]. И хотя на сегодняшний день миРНК изучаются преимущественно в онкологии [47–51], в последние годы стали появляться работы, посвященные роли этих молекул при эндометриозе, заболеваниях шейки матки, гипертензивных расстройствах беременности, преждевременных родах, вставании плаценты и других заболеваниях [52–56].

В работе Umetura K. et al. (2013) была показана сниженная экспрессия miR-34a в клетках трофобласта при вставании плаценты. Также в экспериментальной модели было продемонстрировано повышение способности клеток к инвазии при ингибировании miR-34a [13]. Основная известная роль miR-34a – супрессия опухолевого роста за счет активации транскрипции гена *SIRT1* и ацетилирования белка p53 [57]. Другой миРНК, предположительно играющей роль в патогенезе вставания плаценты является miR-518b. Согласно данным Long Y. et al. (2019), повышенная экспрессия miR-518b может приводить к развитию вставания плаценты за счет активации транскрипции и экспрессии VEGF и остеопонтина – белка, участвующего в регуляции иммунного ответа путем активации клеточной адгезии, миграции и ингибировании апоптоза лейкоцитов, нейтрофилов, макрофагов и

дендритных клеток [58]. Также ведутся работы по изучению роли miR-125a и miR-519d в развитии данной патологии [11, 59].

### **1.3. Диагностика вставания плаценты**

Риск возникновения осложнений вставания плаценты значительно повышается в случае антенатальной, а не пренатальной, установки диагноза [60]. В данном случае при родах через естественные родовые пути вставание плаценты клинически проявляется как непрекращающееся раннее послеродовое кровотечение, сопровождающееся отсутствием признаков отделения плаценты и невозможностью выделения последа ручными методами.

Возможные осложнения включают интраоперационные ранения окружающих органов, интра- и постоперационное кровотечение, коагулопатию потребления, тромбоэмболические осложнения, осложнения, связанные с переливанием компонентов крови, инфекционные осложнения, полиорганную недостаточность и материнскую летальность [61]. Всё вышеперечисленное подчеркивает актуальность своевременной диагностики вставания плаценты.

В большинстве случаев для вставания плаценты характерно бессимптомное течение, а такой симптом, как кровянистые выделения из влагалища бывают в первую очередь связаны с предлежанием плаценты [60]. Диагностика вставания плаценты осуществляется в первую очередь посредством инструментальной визуализации. Наиболее используемым методом является ультразвуковое исследование. Для уточнения плодового и плацентарного кровотоков и уточнения степени инвазии плаценты применяется цветное доплеровское картирование (ЦДК). Методом второй линии диагностики вставания плаценты является МРТ-исследование [62].

Предпочтительным является проведение трансвагинального ультразвукового исследования. Трансвагинальное ультразвуковое исследование обладает большим разрешением и лучшей визуализацией. Исключением являются ситуации, когда проведение ультразвукового исследования трансвагинальным доступом является категорически противопоказанным [60].

В первую очередь следует при трансвагинальном ультразвуковом исследовании стоит подтвердить предлежание плаценты, заподозренное при трансабдоминальном исследовании. Во-вторых, трансвагинальное УЗИ позволяет оценить наличие инвазии плаценты в шейку матки и заднюю стенку мочевого пузыря. Кроме того, проведение исследования в ЦДК-режиме позволяет оценить распространение плацентарной васкуляризации и васкуляризацию нижнего маточного сегмента [60].

Первые ультразвуковые признаки врастания плаценты могут быть выявлены уже в первом триместре беременности. К ним относятся следующие:

- имплантация плодного яйца в области нижнего маточного сегмента;
- внедрение плодного яйца в область послеоперационного рубца или послеоперационной «ниши»;
- присутствие множественных сосудистых структур – плацентарных лакун.

Имплантация плодного яйца расценивается как имплантация в области нижнего маточного сегмента в том случае, если плодное яйцо визуализируется в нижней трети матки в сроке от 8 до 10 недель беременности или преимущественно занимает нижний маточный сегмент, начиная с 10 недель беременности [61]. Важно помнить, что низкое расположение плодного яйца также может являться признаком начавшейся экспульсии плодного яйца в

рамках клинической симптоматики угрозы прерывания беременности, и интерпретировать данные инструментального обследования неразрывно с оценкой клинической картины. При начавшемся прерывании беременности визуализируется движение плодного яйца при давлении на переднюю стенку матки через переднюю брюшную стенку, в то время как при продолжающейся беременности данный признак отсутствует. Кроме того, при начавшемся прерывании беременности будет отсутствовать круговой кровоток вокруг плодного яйца в режиме цветового доплеровского картирования [63]. Стоит отметить, что имплантация плодного яйца в области нижнего маточного сегмента не всегда приводит к патологии беременности и родов.

Риск врастания плаценты многократно повышается при внедрении плодного яйца в область послеоперационного рубца (ниши). В данном случае при ультразвуковом исследовании выявляется имплантация плодного яйца непосредственно в рубце или рядом с ним, истончение миометрия передней стенки матки, неровный контур между плацентой и миометрием, миометрием и стенкой мочевого пузыря [63].

Третий ультразвуковой маркер врастания плаценты в первом триместре беременности – плацентарные лакуны – анэхогенные области, визуализируемые в плацентарной ткани [60]. Они были впервые описаны бразильским врачом Lucy Kerr de Mendonca в качестве признака врастания плаценты ещё в 1988 году [64]. Кровоток в плацентарных лакунах может определяться в режиме ЦДК, однако может также отсутствовать [61, 65–68].

С прогрессированием беременности, во втором и третьем триместрах, врастание плаценты приобретает ещё более выраженные ультразвуковые особенности [60]. К признакам врастания плаценты во втором и третьем триместрах беременности относятся следующие:

- присутствие множественных сосудистых структур – плацентарных лакун;

- исчезновение нормальной гипоэхогенной ретроплацентарной зоны;
- изменение зоны соприкосновения стенок матки и мочевого пузыря;
- истончения миометрия в зоне плацентации;
- деформация нижнего маточного сегмента;
- повышение васкуляризации плаценты при ЦДК.

Наиболее важным признаком являются плацентарные лакуны, которые становятся более выраженными – вид швейцарского сыра. Лакуны обычно располагаются глубоко в ткани плаценты и имеют неровный контур. При ЦДК для них преимущественно бывает характерен турбулентный тип кровотока с высокой скоростью и низким сопротивлением (импедансом) [69]. Плацентарные лакуны, по-видимому, принимают данную структуру в результате длительного повреждения плацентарной ткани за счет выраженного пульсационного характера кровотока [70, 71]. Стоит также отметить высокую чувствительность и специфичность данного признака в отношении диагностики врастания плаценты. Его положительная предсказательная ценность составляет, по данным различных исследований, от 73 до 100%, отрицательная предсказательная ценность – от 88 до 100% [69]. Большинство исследователей сходятся в том, что крайне важным является число визуализируемых плацентарных лакун. В ряде исследований, при числе к примеру от 4 и выше, частота врастания плаценты составляла 100% [66, 72].

Другим значимым признаком врастания плаценты, характерным для второго и третьего триместров беременности, является исчезновение нормальной гипоэхогенной зоны между плацентой и стенкой матки. Этот признак встречается при врастании плаценты в 93%, обладает низкой чувствительностью (52%) и специфичностью (57%), однако в комбинации с другими признаками крайне эффективен в диагностике врастания плаценты (точнее, в исключении данного диагноза), поскольку отрицательная

прогностическая значимость данного признака составляет от 96 до 100% [72–75].

Наиболее специфическим маркером вращаения плаценты считается изменение зоны соприкосновения стенок матки и мочевого пузыря. В норме данная область выглядит гладкой и обладает нормальной васкуляризацией. При вращении плаценты визуализируется деформация данной области, прерывистость линии, повышенная васкуляризация при сагиттальном ЦДК. При трансвагинальном исследовании с ЦДК чувствительность данного признака составляет 90%, специфичность достигает 99,75% [63, 76, 77].

Толщина миометрия в зоне плацентации менее 1 мм также может быть использовано в ультразвуковой диагностике вращаения плаценты, данный признак обладает высокой чувствительностью и специфичностью [77, 78].

Другим возможным методом диагностики вращаения плаценты является магнитно-резонансная томография (МРТ). Мировой опыт ультразвуковой диагностики по-прежнему значительно превышает опыт использования МРТ. Причиной этого является более высокая стоимость МРТ, низкая доступность исследования, небольшое количество высококвалифицированных специалистов, особенно в области акушерства и гинекологии [60].

Тем не менее, постепенно происходит накопление опыта использования МРТ в диагностике вращаения плаценты. Появляются данные, подтверждающие эффективность магнитно-резонансной томографии в отношении определения глубины инвазии плаценты, а также ее локализации в случае расположения на боковой или задней стенках матки [79]. Данный метод позволяет более подробно изучить патологические области в связи с высоким разрешением изображения для мягких тканей [80]. При проведении МРТ диагностики здоровым пациенткам было обнаружено, что плацента имеет однородную структуру, отличается от подлежащего миометрия и имеет промежуточную интенсивность T2-сигнала [81]. При МРТ-анализе

нормального миометрия выделяют его трехслойную структуру и отмечают разную интенсивность МР-сигнала, так эндометрий с децидуальной трансформацией и серозная оболочка матки имеют низкую интенсивность сигнала, а миометрий, наоборот, высокую интенсивность по сравнению с интенсивностью сигнала плаценты, которая увеличивается по мере прогрессирования беременности. Менее отчетливой дифференцировка слоев миометрия на T2-взвешенных изображениях и повышение гетерогенности плаценты происходит на более поздних сроках беременности, после 30 недели [82]. В свою очередь маточно-плацентарная поверхность в норме выглядит как кривая низкой интенсивности между плацентой и миометрием на T2-взвешенном изображении [83]. В отношении врастания плаценты существует большое количество МРТ-критериев, обладающих различной чувствительностью и специфичностью, но крайне важным в оценке изображения всегда является комплексная оценка всех факторов [82]. МРТ-критериями врастания плаценты являются прерывистость ретроплацентарной зоны, изменение зоны соприкосновения стенок матки и мочевого пузыря, аномальная плацентарная васкуляризация и появление темных полос в плацентарной ткани при T2-взвешенном МРТ [79]. Чувствительность исследования колеблется от 80 до 85%, специфичность – от 65 до 100% [73]. Согласно данным предложенным Sitthipong Srisajjakul и соавторами (2020), наиболее оптимальными сроками для проведения МРТ диагностики врастания плаценты являются 24-30 недель беременности [82].

Таким образом, МРТ является ценным дополнением к ультразвуковому исследованию, которое позволяет разработать наиболее оптимальную и персонализированную тактику для каждой пациентки.

#### **1.4. Хирургическая тактика при предлежании и вращении плаценты**

Вращение плаценты – серьезная причина интраоперационных осложнений, материнской заболеваемости и смертности во всём мире. Каждая вторая плановая гистерэктомия, выполненная при вращении плаценты, требует переливания компонентов крови, при каждой третьей происходит нарушение целостности стенки мочевого пузыря. Исход родоразрешения для матери и плода во многом зависит от предоперационной подготовки и диагностики, родоразрешения в условиях многопрофильного стационара с участием опытной мультидисциплинарной команды [84–86].

Концентрирование пациентов с подозрением на вращение плаценты в референсных стационарах, специализирующихся на данной патологии, позволяет значительно снизить число интраоперационных и постоперационных осложнений и улучшить материнские и перинатальные исходы в данной группе пациенток [84–86]. Клинический центр, концентрирующий пациенток с вращением плаценты должен отвечать многим требованиям [87]:

1. Мультидисциплинарная команда:
  - a. Опытный врач-акушер-гинеколог;
  - b. Эксперт лучевой (ультразвуковой) диагностики;
  - c. Хирург, специализирующийся на области малого таза (онкогинеколог, урогинеколог);
  - d. Анестезиолог;
  - e. Уролог;
  - f. Общий хирург или хирург-травматолог;
  - g. Интервенционный радиолог;
  - h. Неонатолог.
2. Наличие следующих круглосуточно функционирующих отделений:
  - a. Радиологическая операционная;



- б. Отделение реанимации и интенсивной терапии;
  - с. Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.
3. Служба крови:
- а. Опытный трансфузиолог и специалист банка крови;
  - б. Возможность переливания больших объемов компонентов крови;
  - с. Аппарат Cell saver и трансфузиолог, владеющий навыками работы с данной техникой.

Таким образом, все пациентки с подозрением на вращание плаценты должны быть направлены в центр, специализирующийся на ведении и родоразрешении пациенток с данной патологией. Основными критериями для направления пациентки в референсный центр являются следующие [87]:

1. Подозрение на вращение плаценты при ультразвуковом исследовании;
2. Предлежание плаценты + признаки вращающейся плаценты при ультразвуковом исследовании;
3. Предлежание плаценты + 3 и более операций кесарева сечения в анамнезе;
4. Плацента по передней стенке матки + операция кесарева сечения в анамнезе;
5. Абляция эндометрия или лучевая терапия на область малого таза в анамнезе;
6. Невозможность провести достаточное обследование или исключить наличие вращающейся плаценты у пациенток с наличием факторов риска развития данного состояния;
7. Любая другая причина заподозрить вращение плаценты у пациентки.

Тем не менее, возможности ультразвуковой и МР-диагностики врастания плаценты ограничены. Чувствительность обоих методов по-прежнему не достигает 100%. В ряде случаев врастание плаценты может возникнуть на фоне отсутствия рубца на матке и других факторов риска. В данном случае высока вероятность интраоперационной диагностики врастания плаценты.

Если врастание плаценты впервые диагностируется во время лапаротомии, пациент и врач не имеют возможности планирования родоразрешения, специальной предоперационной подготовки, маршрутизации в специализированный центр. Зачастую врастание плаценты становится абсолютно очевидным при входе в брюшную полость. В некоторых случаях ткань плаценты может быть визуализирована в нижнем маточном сегменте или за его пределами. Нередко видны резко увеличенные извитые сосуды на поверхности матки. Также может быть легко визуализировано вовлечение стенки мочевого пузыря. Сильно растянутый нижний сегмент матки, который выпячивается к боковым стенкам таза, также должен вызывать подозрение на врастание плаценты [87].

Если врастание плаценты не было диагностировано пренатально, в первую очередь важно оценить наличие активного кровотечения, оценить степень тяжести и место инвазии плаценты, оценить доступную помощь и ресурсы. Если пациент стабилен, а ресурсы для проведения необходимой операции в настоящее время недоступны, возможно два варианта дальнейшей тактики:

1. Отложить проведение разреза на матке до тех пор, пока все необходимые ресурсы не будут доступны – если в учреждении могут быть предприняты адекватные мероприятия для проведения операции и борьбе с возможными её осложнениями;
2. Закрывать разрез брюшной полости и подготовиться к переводу пациента в учреждение, имеющее опыт проведения данных операций. При этом целесообразным может быть подготовка

интраоперационного фото- и/или видеоматериала для облегчения предоперационного обследования и ведения пациентки в центре, который будет принимать данную пациентку.

Транспортировка беременной пациентки в данном случае, хоть и сопряжена с некоторыми трудностями, является относительно безопасной при условии отсутствия кровотечения. Продолжение оперативного родоразрешения, в случае отсутствия необходимых компонентов крови, опытных хирургов и других ресурсов значительно увеличивает риск материнской заболеваемости и смертности. Если безопасность матери не может быть обеспечена, проведение потенциально опасной для жизни операции без адекватной поддержки является нецелесообразной. Маточно-плацентарный кровоток при доношенной беременности составляет приблизительно 750 мл/мин [88], следовательно, если кровотечение не может быть быстро остановлено, массивная кровопотеря может произойти в течение нескольких минут.

В случае угрозы жизни плода и наличия некоторых условий для оперативного родоразрешения – стабильного состояния пациентки, адекватного сосудистого доступа, достаточного объема компонентов крови, опытных акушеров-гинекологов, в интересах плода возможна следующая двухэтапная тактика: родоразрешение путем донного кесарева сечения, зашивание разреза на матке и завершение операции на данном этапе с последующей транспортировкой пациентки в стационар, специализирующийся на данной патологии [87].

Если кровотечение приводит к нестабильности гемодинамики, необходимо немедленно приступить к инфузионной терапии и оперативному вмешательству. В экстренной ситуации может быть использовано трансабдоминальное или интраоперационное пережатие аорты. Прямое давление в области кровотечения должно быть использовано с

осторожностью, поскольку может как оказывать положительный эффект, так и приводить к увеличению области кровотечения [87].

Важным методом снижения интраоперационной кровопотери является гемостаз магистральных артерий, наиболее изученный вариант которого – перевязка или временная окклюзия внутренних подвздошных артерий. Выполнение данной процедуры позволяет значительно снизить объем кровопотери и частоту необходимости выполнения гистерэктомии [89]. Однако, с учетом особенностей коллатерального кровоснабжения матки, в качестве более оптимального уровня окклюзии может быть рассмотрена общая подвздошная артерия [90]. Тем не менее, стоит помнить, что наряду с положительными аспектами применения данных методик гемостаза, они сопряжены с риском развития ряда осложнений, и не всегда позволяют гарантировать возможность проведения органосохраняющей операции [89, 90].

Если впервые подозрение на вращение плаценты возникло уже при лапаротомии, необходимо провести тщательный осмотр органов малого таза для установления степени тяжести и области вращаения. Наиболее распространенным местом инвазии плаценты является стенка мочевого пузыря [91]. Инвазия может также распространяться в боковом направлении или через широкую связку – в запирательную ямку, и кзади – в сигмовидную кишку [92]. Важно проводить все манипуляции с маткой и соседними органами с особой осторожностью, поскольку это может привести к возникновению профузного кровотечения, сводя на нет возможность хирургической паузы и/или перевода в специализированный центр. Интраоперационное УЗИ бывает полезным при определении местоположения плаценты, особенно в случае интраоперационной постановки диагноза. Проведение УЗИ помогает найти оптимальное место для гистеротомии и позволяет избежать трансплацентарного разреза и, соответственно, кровотечения [87].

В настоящее время большой интерес вызывают возможности перехода от традиционного ведения пациенток с вращением плаценты к консервативным методам. Они заключаются в отсутствии этапа оперативного удаления плаценты. Это необходимо, чтобы избежать осложнений, связанных с проведением гистерэктомии, а также с целью сохранения репродуктивной функции. В нескольких экспериментальных исследованиях были изучены возможности консервативного лечения, которые включали выжидательную тактику («подождите и посмотрите»), эмболизацию маточных артерий, терапию метотрексатом [93, 94]. Введение метотрексата в качестве дополнительного препарата с целью ускорения резорбции плацентарной ткани является. Основным преимуществом данной тактики является сохранение репродуктивной функции пациентки, однако, применение метотрексата сопряжено с рядом осложнений, основными из которых являются инфекционные осложнения и вагинальное кровотечение в отдаленном послеоперационном периоде [95].

Геморрагические осложнения могут возникнуть не только на фоне вращающейся плаценты, но и на фоне предлежания. Одним из современных методов профилактики послеоперационного кровотечения при предлежании плаценты является управляемая баллонная тампонада (УБТ) матки. УБТ приводит к снижению послеоперационной кровопотери за счет стимуляции сокращения миометрия стенки матки, а также за счет механического давления на маточные сосуды [96, 97]. Несомненными плюсами УБТ также являются безопасность и простота применения, а также – возможность установки как трансабдоминальным, так и трансвагинальным путем [98]. Тем не менее, эффективность УБТ на сегодняшний день изучена недостаточно, а существующие исследования представлены преимущественно ретроспективными исследованиями или сериями случаев [99–105].

### 1.5. Рекомендуемый срок родоразрешения

За некоторыми исключениями, большинство родов при вращении плаценты происходит в сроке от 32 до 37 недель беременности. С точки зрения недоношенности новорожденных, предпочтительно достижение, по меньшей мере, срока 34 недель беременности, однако выжидательная тактика в конце третьего триместра беременности при вращении плаценты повышает риск материнской заболеваемости и смертности. При диагностике вращении плаценты в сроке до 20 недель беременности возможно решение вопроса о прерывании беременности по медицинским показаниям.

Согласно рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов, в отсутствие факторов риска преждевременных родов у женщин с вращением плаценты, родоразрешение в сроке беременности от 35<sup>0</sup> до 36<sup>6</sup> недель беременности позволяет обеспечить наилучший баланс между зрелостью плода и риском незапланированных родов [106]. Клинические факторы следует учитывать также для определения сроков приема антенатальных кортикостероидов с целью профилактики развития дистресс-синдрома плода [107, 108]. В случаях, когда при вращении плаценты определяется высокий риск массивной кровопотери или необходимости выполнения гистерэктомии, оптимальным является родоразрешение в сроке от 34 до 35 недель беременности. Цель такого подхода – избежать экстренного родоразрешения, которое происходит примерно в 20% случаев, даже при запланированном на несколько больший срок плановом родоразрешении [107, 109]. С другой стороны, у женщин без факторов риска преждевременных родов планирование родоразрешения в 36 недель беременности является обоснованным [18, 110].

Кровотечение у пациентки с подозрением на вращение плаценты является абсолютным показанием для родоразрешения вне зависимости от срока беременности. Возможность транспортировки в специализированный стационар при кровотечении определяется состоянием пациентки,

выраженностью кровотечения, наличием возможностей для родоразрешения в данном стационаре (аппаратура, команда, компоненты крови и т.д.), отдаленностью стационара, доступностью и продолжительностью транспортировки. Решение о транспортировке должно быть принято совместно специалистами направляющего и принимающего учреждений [84].

С целью минимизации рисков, пациентам с подозрением на вращение плаценты, которые живут на расстоянии более 45 минут от учреждения, способного оказать им весь спектр необходимой помощи, может быть рекомендовано рассмотреть возможность временного проживания рядом с таким учреждением с 30-32 недель беременности или ранее, в случае риска преждевременного начала родовой деятельности. С этой же целью возможна госпитализация и стационарное наблюдение пациентов между 30 и 34 неделями беременности.

Плановое родоразрешение при вращении плаценты должно быть выполнено в сроке 34-36 недель беременности. В случае риска более раннего родоразрешения должен быть рассмотрен вопрос о проведении профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных по общепринятым схемам [109].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Сухих Г.Т.). В рамках запланированной работы с сентября 2017 по август 2019 года были обследованы и родоразрешены 150 беременных женщин с предлежанием или вращением плаценты. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. На проведение исследования получено разрешение комитета по этике научных исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациенток 18-45 лет;
- одноплодная беременность;
- предлежание плаценты
- вращение плаценты;
- рубец на матке после операции кесарева сечения или миомэктомии;

Критерии невключения в исследование:

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

Критерии исключения из исследования:

- преэклампсия;
- острая фаза или обострение инфекционно-воспалительных заболеваний



- отказ пациентки

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были выделены следующие клинические группы:

- группа пациенток с вращением плаценты (100 пациенток с вращением плаценты, заподозренным по данным общего и функционального обследования (УЗИ, МРТ), подтвержденное проведением гистологического исследования, а также визуальной оценкой во время операции):
- группа сравнения (50 пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после операции кесарева сечения без вращающейся плаценты).

## 2.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования для задачи 1.

*Выявить факторы риска развития патологического прикрепления плаценты у женщин с предлежанием плаценты и рубцом на матке.*

Для решения задачи 1 проведено проспективное исследование случай-контроль, определяли отношение шансов (ОШ) развития вращающейся плаценты в зависимости от выявленного фактора риска у пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после операции кесарева сечения.

Дизайн исследования для задачи 2.

*На основании ультразвуковых, магнитно-резонансно томографических и молекулярно-биологических (концентрации секреторных форм Е-кадгерина и кластерина, уровня экспрессии, ассоциированных с ЭМП, микроРНК в плазме крови) данных определить основные признаки степени выраженности патологического прикрепления плаценты.*

Для решения задачи 2 проведено проспективное исследование случай-контроль. Конечные точки – частота встречаемости УЗИ- и МРТ-признаков вращающейся плаценты, количественная оценка критериев патологического прикрепления плаценты по системе MAPI-RADS, концентрация секреторных форм Е-кадгерина, кластерина и ассоциированных с ЭМП микроРНК в плазме крови пациенток в зависимости от наличия и степени выраженности вращающейся плаценты.

### Дизайн исследования для задачи 3.

*Выявить корреляцию между степенью выраженности патологического прикрепления плаценты, ее тяжестью и осложнениями раннего неонатального периода*

Для решения задачи 3 проведено проспективное когортное исследование, определяли отношение шансов (ОШ) развития осложнений неонатального периода в зависимости от наличия и степени выраженности вращающейся плаценты, а также сроков родоразрешения.

### Дизайн исследования для задачи 4.

*Определить эффективность использования различных способов профилактики кровотечения (баллонная тампонада/без использования баллона) в профилактике послеродовых кровотечений при предлежании плаценты.*

Для решения задачи 4 было проведено проспективное когортное исследование, определяли величину интраоперационной и послеоперационной кровопотери, необходимость в гемотрансфузии и

показатели клинического анализа крови в зависимости от применения управляемой баллонной тампонады при предлежании плаценты без ее вставания.

### **2.3. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток**

Пациентки группы вставания плаценты не отличались от пациенток группы сравнения по антропометрическим характеристикам (табл. 2.3.1). Средний возраст женщины в группе вставания плаценты составил 35 (31 – 37) лет, в группе сравнения – 36 (31,75 – 40) лет ( $p = 0,077$ ), средний возраст супруга составил 37 (33 – 40) и 37 (31,25 – 45) лет, соответственно ( $p = 0,708$ ). Рост, вес и индекс массы тела пациенток также не различались в группах сравнения. Так, средний рост пациенток с вставанием плаценты составил  $163,8 \pm 6,9$  см, пациенток группы сравнения –  $164,0 \pm 5,2$  см ( $p = 0,860$ ). Средний вес пациенток с вставанием плаценты составил  $73,7 \pm 11,8$  кг, пациенток группы сравнения –  $72,1 \pm 11,0$  кг ( $p = 0,448$ ). Индекс массы тела пациенток составил  $27,5 \pm 4,3$  и  $26,9 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно ( $p = 0,458$ ).

Как и ожидалось, срок беременности на момент госпитализации пациенток с вставанием плаценты был в среднем 15 дней меньше, чем у пациенток группы сравнения (табл. 2.3.1) и составил 233 (227 – 242) дня против 248,0 (241,8 – 259,3) дней, соответственно ( $p = 0,003$ ). При этом средний срок родоразрешения различался в среднем всего на 9 дней и составил 245 (238,3 – 249) дней против 254 (245,8 – 263,0) дней, соответственно ( $p = 0,002$ ).

Таблица 2.3.1. Антропометрическая характеристика пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                                 | Врастание плаценты<br>(n = 100)              | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50)                | p-value      |
|--|--|--|--------------|
| Возраст, лет                             | 35 (31 – 37)                                 | 36 (31,75 – 40)                                    | 0,077        |
| Возраст супруга, лет                     | 37 (33 – 40)                                 | 37 (31,25 – 45)                                    | 0,708        |
| Рост, см                                 | 163,8 ± 6,9                                  | 164,0 ± 5,2  | 0,860        |
| Вес, кг                                  | 73,7 ± 11,8                                  | 72,1 ± 11,0  | 0,448        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                   | 27,5 ± 4,3                                   | 26,9 ± 4,6   | 0,458        |
| <b>Срок<br/>госпитализации,<br/>дней</b> | <b>233 (227 – 242)<br/>(33 недели 2 дня)</b> | <b>248,0 (241,8 – 259,3)<br/>(35 недель 4 дня)</b> | <b>0,003</b> |
| <b>Срок<br/>родоразрешения,<br/>дней</b> | <b>245 (238,3 – 249)<br/>(35 недель)</b>     | <b>254 (245,8 – 263,0)<br/>(36 недель 3 дня)</b>   | <b>0,002</b> |

## 2.4. Методы исследования

### Стандартные методы исследования

Полное клинико-лабораторное обследование проведено в соответствии с приказом Минздрава России № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

## **Специальные методы исследования**

### **2.4.1. Общеклинические методы исследования**

У всех пациенток, включенных в исследование, были проанализированы данные соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенности наступления и течения данной беременности. Особое внимание уделялось числу беременностей и родов в анамнезе, способу родоразрешения, наличию в анамнезе вмешательств на эндометрии и показаниям к их проведению. Уточняли наличие гинекологических заболеваний, наличие и объем перенесенных оперативных вмешательств. Оценивали наличие инфекционных и соматических заболеваний в анамнезе. Изучали течение и развитие осложнений в течении настоящей беременности и родоразрешения.

Клинико-лабораторное обследование включало оценку показателей **клинического анализа крови и гемостазиограммы** в динамике **до операции и в послеоперационном периоде**. Кроме того, проводили **биохимический анализ крови**, анализ крови на антитела к сифилису, вирусу иммунодефицита человека, вирусным гепатитам В и С, при отрицательном резус-факторе у матери и положительном – у отца проводили исследование крови на наличие антирезусных антител. Выполняли исследование общего анализа мочи, мазка на флору из влагалища и бактериологическое исследование посева из цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам в соответствии с приказом Минздрава России № 572н.

При изучении состояния новорожденных **оценивали массу и длину тела новорожденных, их состояние по шкале Апгар** на 1-ой и 5-ой минутах жизни, **заболеваемость, наличие пороков развития, длительность пребывания** в палате интенсивной терапии и реанимации новорожденных, **возраст выписки** из стационара.

### 2.4.2. Инструментальные методы исследования

Гистологический материал, полученный в ходе операции (резецированная стенка матки с вросшей плацентой), направляли на патоморфологическое исследование для подтверждения диагноза и уточнения степени инвазии плаценты. Фиксацию биологического материала проводили в 10% забуференном формалине с последующей парафинизацией. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для визуализации использовали микроскоп Carl Zeiss Axioskop 40.

Всем беременным проводилось стандартное ультразвуковое исследование плода и органов полости малого таза (аппараты «Aloka SSD-680», «Toshiba-38A»).

Ультразвуковые признаки врастания плаценты:

- отсутствие гипоэхогенной ретроплацентарной зоны или ее динамическое истончение;
- истончение миометрия менее 1 мм;
- отсутствие четкой границы между стенкой матки и мочевым пузырем (менее 1 мм);
- наличие расширенных межворсинчатых лакун в зоне материнской поверхности плаценты с турбулентным кровотоком (визуальная картина «Швейцарского сыра»);
- выбухание плацентарной грыжи и деформация стенки матки;
- гипертанкуляция нижнего маточного сегмента.

МРТ-исследование проводилось по стандартному протоколу, включающему в себя получение T1- и T2ВИ, с использованием импульсных последовательностей быстрого спин-эхо, одноимпульсного эхо и FIESTA в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях.

При проведении МРТ-исследования, для применения системы MAPI-RADS выявляли все критерии патологического прикрепления плаценты с присвоением каждому критерию соответствующего количества баллов (Таблица 2.4.2.1).

Таблица 2.4.2.1. Критерии патологического прикрепления плаценты по системе MAPI-RADS:

| Критерий  | Количество присваиваемых баллов |
|---|---------------------------------|
| <b>Основные критерии</b>  |                                 |
| Выбухание стенки матки (пролабирование нижнего маточного сегмента) по типу «маточной грыжи» | 2                               |
| Истончение миометрия в области прикрепления плаценты  | 2                               |
| Наличие сосудистых «лакун» в структуре плаценты   | 2                               |
| Наличие сосудистых «лент» в структуре плаценты  | 2                               |
| Ретроплацентарная гипоинтенсивная «тень», отек окружающей ретроплацентарной клетчатки       | 2                               |
| <b>Дополнительные критерии</b>  |                                 |
| Сопутствующее сосудистое полнокровие миометрия, варикозное расширение вен стенки матки      | 1                               |
| Сопутствующее центральное/краевое предлежание плаценты                                      | 1                               |
| Признаки распространения плаценты за пределы стенки матки на соседние органы                | 3                               |

### 2.4.3. Дополнительные лабораторные методы исследования

В период с 31 по 34 недели беременности осуществляли забор периферической крови у женщины в пробирки VACUETTE<sup>®</sup> с ЭДТА, центрифугировали в течение 20 минут при 300g при 4°C, отбирали плазму и повторно центрифугировали в течение 10 минут при 14500g для получения плазмы, свободной от клеток и их фрагментов. РНК выделяли из 200 мкл плазмы крови набором miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen) с предварительным добавлением  $5,6 \times 10^8$  копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen) после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol для сравнения эффективности выделения РНК и синтеза кДНК в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Обратная транскрипция РНК плазмы периферической крови (7 мкл элюата, собранного с колонки miRNeasy Serum/Plasma, Qiagen) была осуществлена набором miScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя с получением фракции кДНК, комплементарной анализируемым молекулам микроРНК. Относительный уровень экспрессии кДНК оценивали методом  $\Delta Ct$ , где  $\Delta Ct = (Ct)_{si} - (Ct)_{ni}$ ;  $Ct$  – значение цикла амплификации в точке пересечения кинетической кривой накопления продукта амплификации с линией порогового уровня флуоресценции, который определяется автоматически программным обеспечением амплификатора StepOnePlus;  $(Ct)_{si}$  – значение порогового цикла амплификации кДНК анализируемой микроРНК в образце;  $(Ct)_{ni}$  – значение порогового цикла амплификации кДНК нормировочной эндогенной микроРНК в образце. В качестве нормировочной эндогенной микроРНК для учета эффективности выделения РНК, синтеза кДНК и ее амплификации была выбрана hsa-miR-382-5p ввиду стабильной экспрессии во всех анализируемых образцах.

Для определения уровня экспрессии белков-мишеней микроРНК в плазме периферической крови был использован метод Вестерн-блоттинга. 11



мкг суммарного белка образца плазмы, концентрация которого была определена биуретовым методом, были:

1) денатурированы при 65°C в течение 5 минут в буфере, содержащем 50мМ гидроксиметиламинометангидрохлорид, рН=6,8, 1% додецилсульфат натрия, 10% глицерол, 238 мМ 2-меркаптоэтанол,

2) разделены в 10% полиакриламидном геле в гидроксиметиламинометантрициновом буфере (100 мМ гидроксиметиламинометан, 100 мМ трицин, 0,1% додецилсульфат натрия),

3) перенесены на ПВДФ-мембрану (0,45  $\mu$ m, Immobilon) методом полусухого переноса с использованием двух буферных систем (анодный буфер: 40 мМ 3- циклогексиламино-1-пропансульфоновая кислота, 60 мМ гидроксиметиламинометан, рН=9,6, 15% этанол; катодный буфер: 40 мМ 3-циклогексиламино-1-пропансульфоновая кислота, 60 мМ гидроксиметиламинометан, рН=9,6, 0,1% додецилсульфат натрия),

4) проинкубированы с первичными мышинными моноклональными антителами к Е-кадгерину в разведении 1:400 (5F133, sc-71007, Santa Cruz Biotechnology) или первичными мышинами моноклональными антителами к альфа-субъединице кластерина в разведении 1:400 (B-5, sc-5289), Santa Cruz Biotechnology) с последующей инкубацией с козьими антимышиными вторичными поликлональными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена в разведении 1:1000 (HAF007, R&D Systems), активность которой измерялась путем добавления хемилюминисцентного субстрата (каталожный номер, Santa Cruz Biotechnology) и детекции хемилюминисценции в системе гель-документирования ChemiDoc MP (12003154, BioRad).

## 2.5. Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «GraphPad Prism 6» (GraphPad Software, USA). Для построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и язык статистического программирования «R» в оболочке «RStudio 1.1.463» (USA). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, использовали парный t-test (для связанных данных). При анализе непараметрических данных – медиану и интерквартильных размах, использовали тест Вилкоксона (для связанных данных). Для множественного сравнения использовали ANOVA (для параметрических данных), тест Крускала-Уоллиса (для непараметрических данных). В группах использовали пост-тест множественного сравнения средних, в подгруппах – пост-тест линейного тренда средних. При анализе качественных данных использовали точный тест Фишера, при множественном сравнении применяли поправку Бонферрони. Для выявления корреляции между признаками определяли коэффициент корреляции Спирмена. При модуле коэффициента корреляции от 0 до 0,29 связь расценивали как слабую, от 0,3 до 0,69 – как среднюю, от 0,7 до 1 – как сильную. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Факторы риска развития патологического прикрепления плаценты у женщин с предлежанием плаценты и рубцом на матке

Социально-экономические показатели (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, место проживания), а также наличие вредных привычек у пациенток не различались в группах сравнения. Не было также выявлено особенностей менструального цикла пациенток основной группы (возраст менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструального кровотечения, регулярность цикла), по сравнению с группой сравнения (табл. 3.1.1). Средний возраст менархе составил 13 (13 – 14) лет в обеих группах сравнения ( $p = 0,697$ ), средняя длительность цикла составила 28 (28 – 29) против 28 (28 – 30) дней ( $p = 0,492$ ), средняя продолжительность менструации – 5 (4 – 5) дней в обеих группах сравнения ( $p = 0,676$ ). Жалобы на нерегулярные менструации в анамнезе предъявляли 5 (5%) пациенток группы вставания плаценты и 1 (2%) пациентка группы сравнения ( $p = 0,347$ ).

Таблица 3.1.1. Особенности менструального цикла пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                       | Врастание плаценты (n = 100) | Предлежание плаценты (n = 50) | p-value |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|
| Возраст менархе, лет           | 13 (13 – 14)                 | 13 (13 – 14)                  | 0,697   |
| Длительности цикла, дней       | 28 (28 – 29)                 | 28 (28 – 30)                  | 0,492   |
| Длительность менструации, дней | 5 (4 – 5)                    | 5 (4 – 5)                     | 0,676   |
| Нерегулярные менструации       | 5 (5%)                       | 1 (2%)                        | 0,347   |

Частота наличия в анамнезе заболеваний ЛОР-органов была сопоставима у пациенток обеих групп (табл. 3.1.2). Данная патология встречалась у 21 (21%) пациентки с вращением плаценты и у 14 (28%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,225$ ). При этом в обеих группах наиболее часто встречалась ангина (8% и 10%, соответственно), второе место занимали хронический тонзилит и/или фарингит (7% и 6%, соответственно), третье место – хронический синусит и/или гайморит в группе вращающейся плаценты (5%) и бронхиальная астма в группе сравнения (6%). Все хронические заболевания на момент наблюдения были в состоянии ремиссии.

Таблица 3.1.2. Заболевания органов дыхания пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                            | Вращение<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-value |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Ангина                              | 8 (8%)                            | 5 (10%)                             | 0,448   |
| Хронический тонзилит и/или фарингит | 7 (7%)                            | 3 (6%)                              | 0,559   |
| Хронический синусит и/или гайморит  | 5 (5%)                            | 2 (4%)                              | 0,571   |
| Хронический бронхит                 | 3 (3%)                            | 2 (4%)                              | 0,541   |
| Бронхиальная астма                  | 2 (2%)                            | 3 (6%)                              | 0,207   |
| Здоровы                             | 79 (79%)                          | 36 (72%)                            | 0,225   |

Частота наличия в анамнезе заболеваний органов мочевыделительной системы была сопоставима в группах сравнения (табл. 3.1.3). Данная патология встречалась у 29 (29%) пациенток с вращением плаценты и у 24 (48%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,328$ ). Наиболее распространенным заболеванием органов мочевыделительной системы у пациенток обеих групп

был хронический пиелонефрит (17% и 16%, соответственно), вторым по частоте заболеванием был хронический цистит (13% и 10%, соответственно), тогда как другие заболевания встречались не так часто. Стоит отметить, что на момент наблюдения все заболевания не носили выраженной симптоматики и были в состоянии стойкой ремиссии.

Таблица 3.1.3. Заболевания органов мочевыделительной системы пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                | Врастание плаценты (n = 100) | Предлежание плаценты (n = 50) | p-value |
|-------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|
| Хронический пиелонефрит | 17 (17%)                     | 8 (16%)                       | 0,538   |
| Хронический цистит      | 13 (13%)                     | 5 (10%)                       | 0,404   |
| Мочекаменная болезнь    | 2 (2%)                       | 4 (8%)                        | 0,096   |
| Нефроптоз               | 2 (2%)                       | 0 (0%)                        | 0,443   |
| Здоровы                 | 71 (71%)                     | 38 (76%)                      | 0,328   |

Частота наличия в анамнезе заболеваний эндокринной сферы также была сопоставима в группах сравнения (табл. 3.1.4). Данная патология встречалась у 36 (36%) пациенток с вращением плаценты и у 22 (44%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,220$ ). Наиболее распространенным заболеванием эндокринной сферы у пациенток обеих групп было ожирение (29% и 24%, соответственно), вторым по частоте заболеванием был гипотиреоз (9% и 18%, соответственно), тогда как другие заболевания встречались редко. Стоит отметить, что на момент наблюдения все заболевания, приведшие к возникновению гипотиреоза и других указанных симптомов, находились в состоянии медикаментозной компенсации.

Таблица 3.1.4. Эндокринологические заболевания пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                        | Врастание<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-value |
|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Ожирение                        | 29 (29%)                           | 12 (24%)                            | 0,328   |
| Гипотиреоз                      | 9 (9%)                             | 9 (18%)                             | 0,093   |
| Фиброзно-кистозная мастопатия   | 0 (0%)                             | 2 (4%)                              | 0,110   |
| Надпочечниковая недостаточность | 1 (1%)                             | 0 (0%)                              | 0,667   |
| Гипофизарный нанизм             | 1 (1%)                             | 0 (0%)                              | 0,667   |
| Здоровы                         | 64 (64%)                           | 28 (56%)                            | 0,220   |

Наиболее распространенным заболеванием зрительной системы в обеих группах была миопия, ей страдали 23 (23%) пациентки группы вставания плаценты и 17 (34%) пациенток группы сравнения. У большинства пациенток миопия была слабой или средней степени и не была причиной проведения оперативного родоразрешения в анамнезе.

Частота наличия в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта была сопоставима у пациенток обеих групп (табл. 3.1.5). Данная патология встречалась у 19 (19%) пациенток с вставанием плаценты и у 14 (28%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,148$ ). В обеих группах наиболее часто встречались хронический гастрит (12% и 16%, соответственно), хронический холецистит (6% в обеих группах) и желчекаменная болезнь (4% в обеих группах). Все хронические заболевания на момент наблюдения были в состоянии ремиссии.

Таблица 3.1.5. Заболевания желудочно-кишечного тракте пациенток, включенных в исследование.

| Параметр               | Врастание плаценты (n = 100) | Предлежание плаценты (n = 50) | p-value |
|------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|
| Хронический гастрит    | 12 (12%)                     | 8 (16%)                       | 0,330   |
| Хронический холецистит | 6 (6%)                       | 3 (6%)                        | 0,628   |
| Желчекаменная болезнь  | 4 (4%)                       | 2 (4%)                        | 0,653   |
| Полип желчного пузыря  | 2 (2%)                       | 0 (0%)                        | 0,443   |
| Констипация            | 1 (1%)                       | 0 (0%)                        | 0,667   |
| Синдром Жильбера       | 1 (1%)                       | 0 (0%)                        | 0,667   |
| Здоровы                | 81 (81%)                     | 36 (72%)                      | 0,148   |

Частота наличия кардиологической патологии не различалась у пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения (табл. 3.1.6) и составила 31% в группе вращающейся плаценты и 30% в группе сравнения ( $p = 0,528$ ). Наиболее частым заболеванием сердечно-сосудистой системы была хроническая венозная недостаточность. Она встречалась у 23 (23%) пациенток с вращением плаценты и у 10 (20%) пациенток группы сравнения и преимущественно проявлялась варикозным расширением вен нижних конечностей и/или малого таза. Вторым по частоте заболеванием в группе вращающейся плаценты были нарушения развития сердечно-сосудистой системы (преимущественно, пролапс митрального клапана), они встречались у 6 (6%) пациенток. Третьим – гипертоническая болезнь (4%), тогда как в группе сравнения гипертоническая болезнь, напротив, встречалась чаще (10%), чем нарушения развития сердечно-сосудистой системы (4%).

Таблица 3.1.6. Кардиологическая патология пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                             | Врастание<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-value |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Хроническая венозная недостаточность | 23 (23%)                           | 10 (20%)                            | 0,422   |
| Гипертоническая болезнь              | 4 (4%)                             | 5 (10%)                             | 0,138   |
| Пороки развития сердца               | 6 (6%)                             | 2 (4%)                              | 0,465   |
| Здоровы                              | 69 (69%)                           | 35 (70%)                            | 0,528   |

Структура гинекологической патологии пациенток, включенных в исследование, представлена в таблице 3.1.7. Значимых различий по частоте встречаемости гинекологических заболеваний выявлено не было, за исключением наружного генитального эндометриоза, который реже встречался у пациенток с вращением плаценты (6%), чем у пациенток группы сравнения (16%,  $p = 0,049$ ). При этом структура заболеваемости в группах несколько различалась. Так, в группе вращающейся плаценты наиболее распространенным заболеванием оказался хронический эндометрит (8%), на втором месте – эндометриоз (6%), на третьем – хронический сальпингоофорит (4%) и синдром Ашермана (4%). В группе сравнения наиболее распространенным заболеванием оказался эндометриоз (14%), на втором месте – полип эндометрия (12%), на третьем – хронический сальпингоофорит (10%). Кажущееся преобладание гинекологических заболеваний в группе без вращающейся плаценты, по-видимому, связано с тем, что большинство из вышеперечисленных состояний оказывают негативное влияние на фертильность, снижая тем самым, число родов, в том числе и оперативных. В свою очередь, более низкое число оперативных родов в анамнезе снижают риск развития вращающейся плаценты.



Таблица 3.1.7. Гинекологическая патология пациенток, включенных в исследование.

| Параметр   | Врастание<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-value      |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <b>Наружный<br/>эндометриоз</b> <b>генитальный</b> | <b>6 (6%)</b>                      | <b>8 (16%)</b>                      | <b>0,049</b> |
| Хронический сальпингоофорит                        | 4 (4%)                             | 5 (10%)                             | 0,138        |
| Хронический эндометрит                             | 8 (8%)                             | 2 (4%)                              | 0,291        |
| Синдром Ашермана                                   | 4 (4%)                             | 0 (0%)                              | 0,194        |
| Пороки развития матки                              | 1 (1%)                             | 2 (4%)                              | 0,258        |
| Субинволюция матки в анамнезе                      | 1 (1%)                             | 0 (0%)                              | 0,667        |
| Полип эндометрия в анамнезе                        | 4 (4%)                             | 6 (12%)                             | 0,070        |

Структура гинекологических операций пациенток представлена в таблице 3.1.8. Значимых различий по их частоте выявлено не было, что в первую очередь связано с низкой распространенностью большинства из указанных операций. Структура выполненных оперативных вмешательств была одинакова в обеих группах. Наиболее частой операцией у пациенток обеих групп была миомэктомия (6% и 12%, соответственно), на втором месте – гистерорезектоскопия (4% и 6%, соответственно), на третьем – метропластика (2% в обеих группах).

Таблица 3.1.8. Гинекологические операции пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                                | Врастание<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты (n<br>= 50) | p-value |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Миомэктомия                             | 6 (6%)                             | 6 (12%)                             | 0,113   |
| Гистерорезектоскопия                    | 4 (4%)                             | 3 (6%)                              | 0,429   |
| Метропластика                           | 2 (2%)                             | 1 (2%)                              | 0,707   |
| Эмболизация маточных артерий в анамнезе | 1 (1%)                             | 0 (0%)                              | 0,667   |
| Иссечение тубного угла                  | 1 (1%)                             | 0 (0%)                              | 0,667   |

Затем мы проанализировали структуру и исходы предшествующих беременностей и родов пациенток, включенных в исследование. Подавляющее большинство пациенток обеих групп были повторнобеременными. Первобеременные пациентки имели рубец на матке после миомэктомии или других гинекологических операций. Общее число беременностей в анамнезе пациенток колебалось от 0 до 15 (рис. 3.1.1). Среднее число беременностей не различалось в группах сравнения и составило 4 (3 – 5) в группе врастания плаценты и 3 (2 – 5,5) в группе сравнения ( $p = 0,538$ ). Общее число родов в анамнезе пациенток колебалось от 0 до 11 (рис. 3.1.2). Среднее число родов было выше в группе врастания плаценты – 2 (1 – 3), чем в группе сравнения – 1,5 (1 – 2),  $p = 0,047$ .

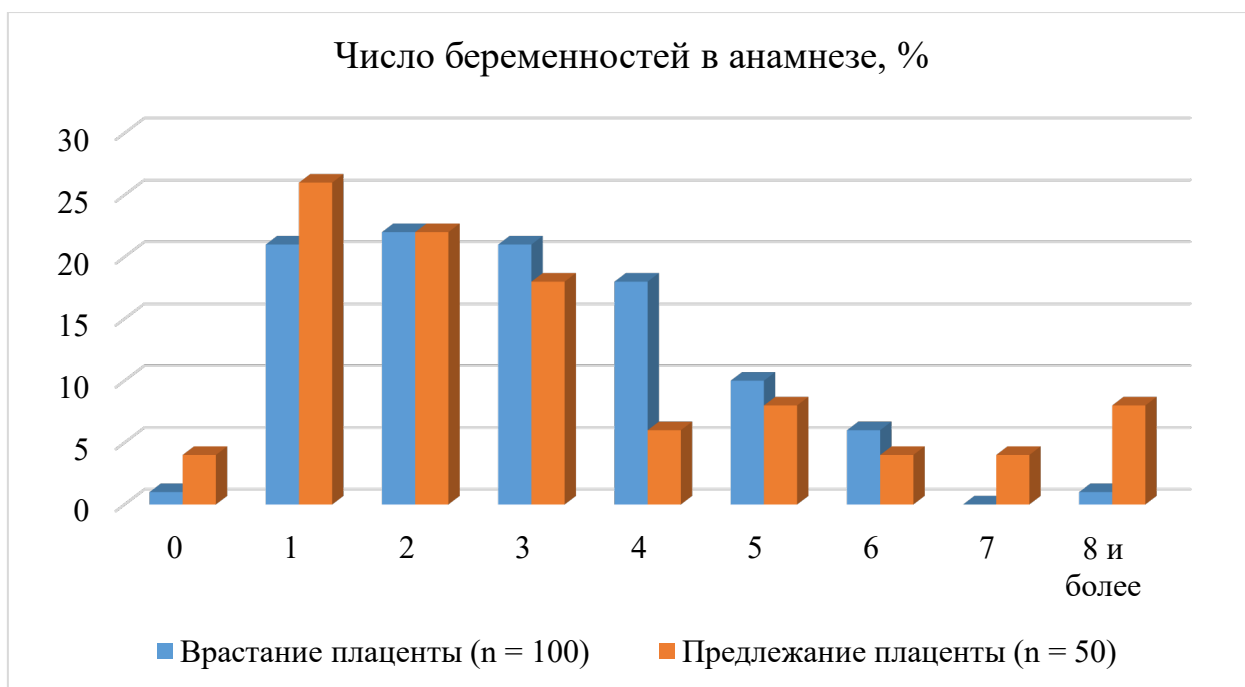


Рисунок 3.1.1. Число беременностей в анамнезе пациенток, включенных в исследование (%).

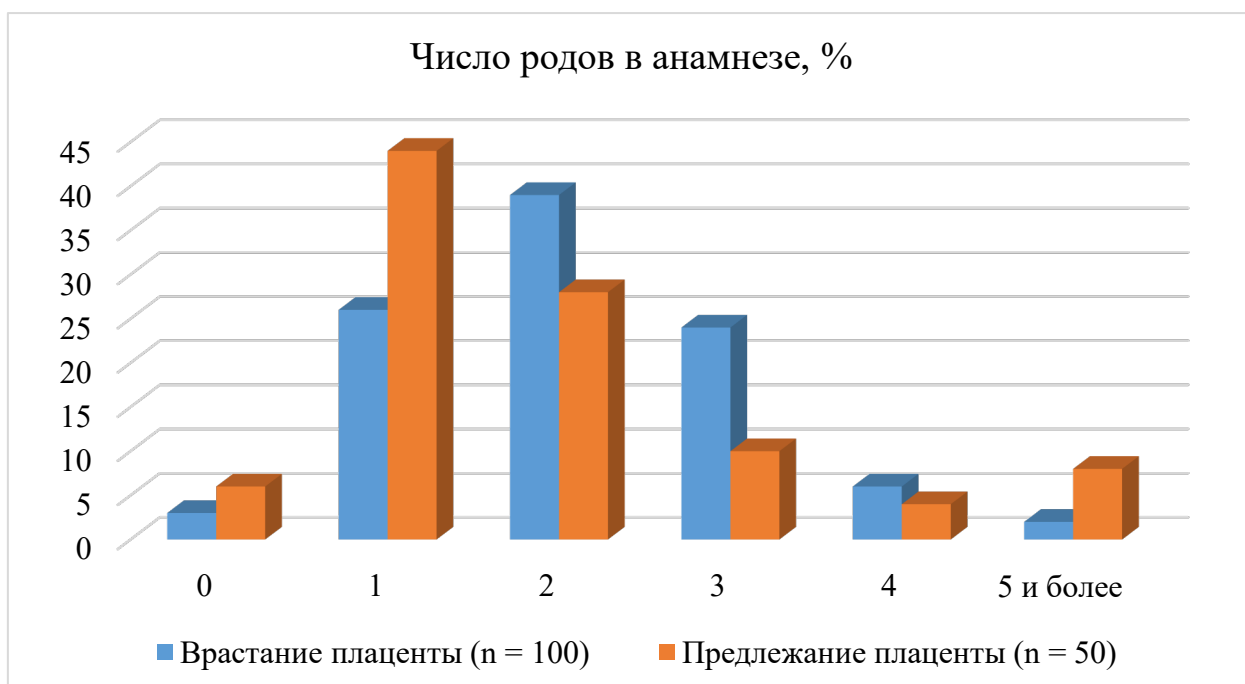


Рисунок 3.1.2. Число родов в анамнезе пациенток, включенных в исследование (%).

Общее число родов через естественные родовые пути колебалось от 0 до 5 (рис. 3.1.3). Среднее число родов через естественные родовые пути было несколько ниже в группе врастания плаценты ( $p = 0,051$ ). В группе врастания

плаценты 18 (18%) пациенток имели в анамнезе роды через естественные родовые пути, в группе сравнения – 15 (30%) пациенток ( $p = 0,073$ ).

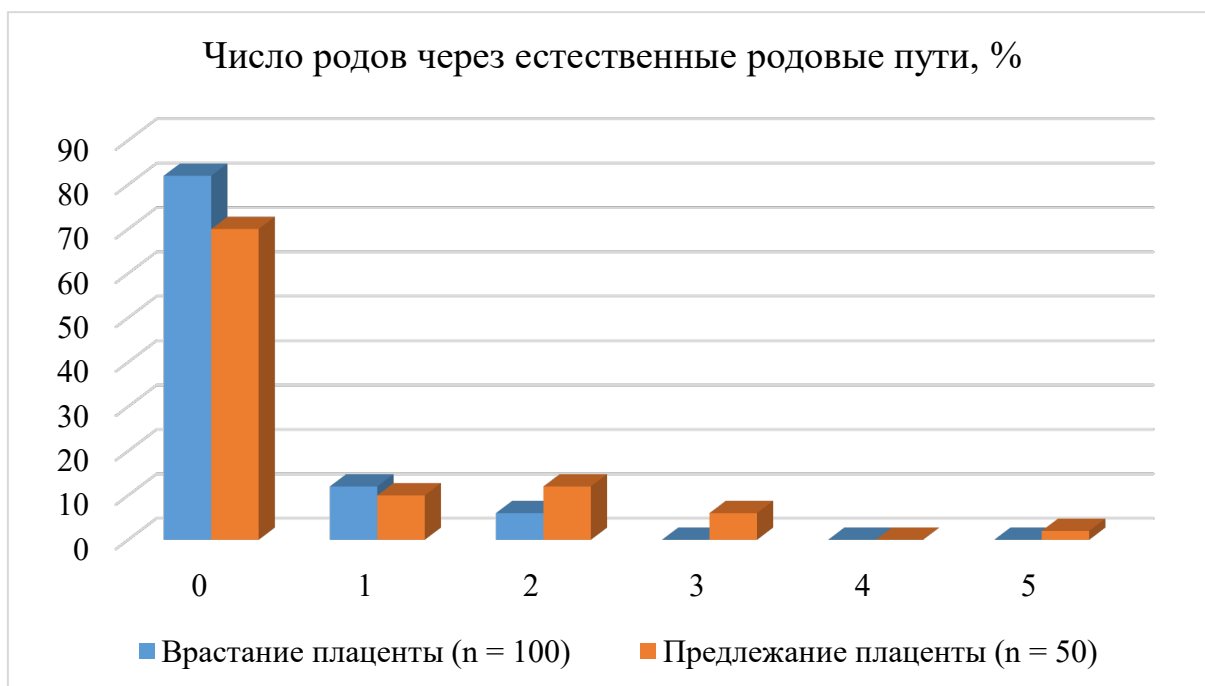


Рисунок 3.1.3. Число родов через естественные родовые пути в анамнезе пациенток, включенных в исследование (%).

Общее число родов путем операции кесарева сечения колебалось от 0 до 6 (рис. 3.1.4). Среднее число родов путем операции кесарева сечения было значительно выше в группе вставания плаценты – 2 (1 – 2), чем в группе предлежания плаценты – 1 (1 – 2),  $p = 0,001$ . В группе вставания плаценты 95 (95%) пациенток имели рубец на матке после одной или нескольких операций кесарева сечения, в группе предлежания плаценты – 43 (86%) пациентки (0,058). Остальные пациентки имели рубец на матке после миомэктомии или других гинекологических операций. В группе вставания плаценты более часто имели более одной операции кесарева сечения в анамнезе – 64 (64%), чем пациентки в группе предлежания плаценты – 17 (34%),  $p < 0,001$ .

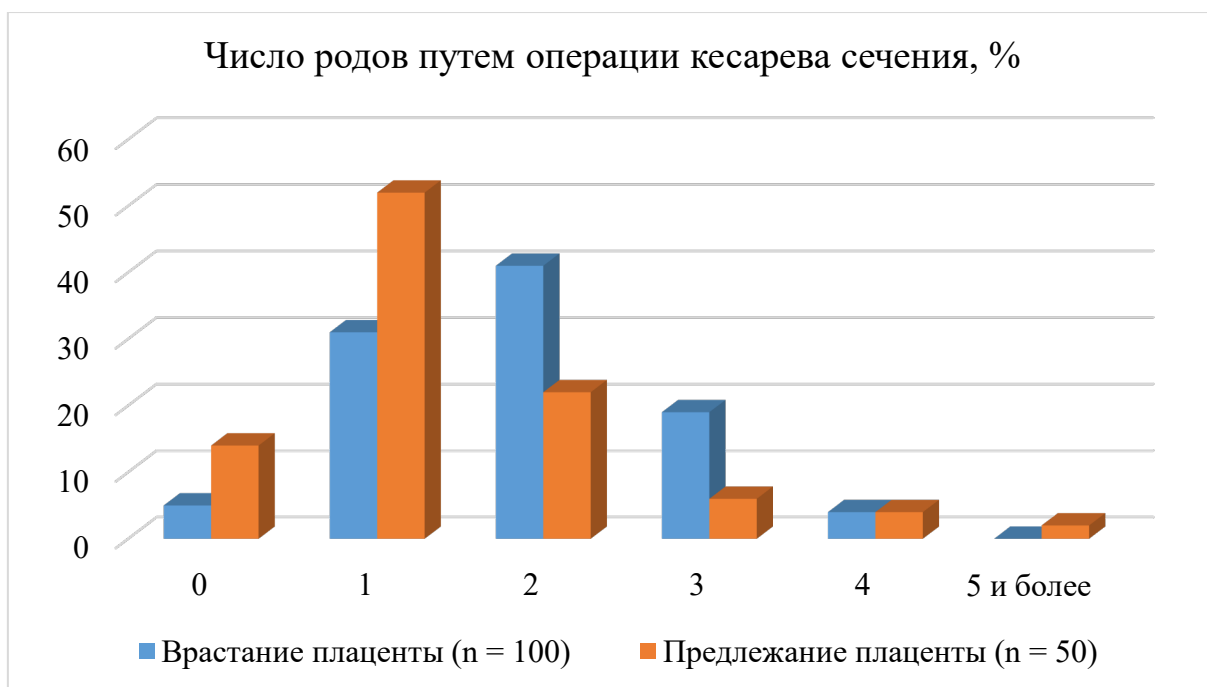


Рисунок 3.1.4. Число родов путем операции кесарева сечения в анамнезе пациенток, включенных в исследование (%).

Среднее число плановых операций кесарева сечения в анамнезе пациенток не различалась в группах сравнения и составило 1 (0 – 1) в обеих группах сравнения ( $p = 0,167$ ). Среднее число экстренных операций кесарева сечения было несколько выше в группе врастания плаценты – 1 (0 – 1) против 0,5 (0 – 1) в группе сравнения ( $p = 0,055$ ). Структура показаний к первой операции кесарева сечения представлена в таблице 3.1.9. Из показаний к плановому родоразрешению наиболее распространенными в группе врастания плаценты были неправильное положение (поперечное) или предлежание (лицевое, ножное, тазовое) плода (14,7%) и крупные размеры плода (7,4%). В группе предлежания плаценты - неправильное положение или предлежание плода (7%), миопия высокой степени (7%) и рубец на матке после гинекологических операций (7%), который послужил показанием для проведения первой операции кесарева сечения пациенток группы сравнения значительно чаще, чем у пациенток с врастанием плаценты (0%,  $p = 0,036$ ). Из показаний к экстренному родоразрешению наиболее распространенными в

группе вставания плаценты были первичная или вторичная слабость родовой деятельности (13,7%), нарушение состояния плода (острая и/или хроническая гипоксия) – 11,6% и тяжелая преэклампсия (10,5%). В группе предлежания плаценты – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты или кровотечение при предлежании плаценты (16,3%) и слабость родовой деятельности (14,0%). Статистически значимых различий по частоте выполнения экстренной операции кесарева сечения по тому или иному показанию выявлено не было.

Таблица 3.1.9. Показания к первой операции кесарева сечения.

| Параметр   | Вставание плаценты (n = 95) | Предлежание плаценты (n = 43) | p-value      |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------|
| Показания к плановому родоразрешению   |                             |                               |              |
| Неправильное положение (поперечное) или предлежание (лицевое, ножное, тазовое) плода | 14 (14,7%)                  | 3 (7,0%)                      | 0,157        |
| Крупный плод   | 7 (7,4%)                    | 2 (4,7%)                      | 0,427        |
| Миопия высокой степени, заключение окулиста  | 1 (1,1%)                    | 3 (7,0%)                      | 0,090        |
| <b>Рубец на матке после гинекологических операций</b>                                | <b>0 (0%)</b>               | <b>3 (7,0%)</b>               | <b>0,036</b> |
| Анатомически узкий таз II-III степени сужения  | 3 (3,2%)                    | 1 (2,3%)                      | 0,632        |
| Отягощенный акушерский анамнез   | 0 (0%)                      | 2 (4,7%)                      | 0,095        |

|   |                             |                               |         |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| Предлежание плаценты  | 4 (4,2%)                    | 0 (0%)                        | 0,220   |
| Беременность в результате ЭКО   | 4 (4,2%)                    | 0 (0%)                        | 0,220   |
| Многоплодная беременность   | 1 (1,1%)                    | 1 (2,3%)                      | 0,528   |
| Симфизит или травмы позвоночника в анамнезе, заключение травматолога                                | 1 (1,1%)                    | 1 (2,3%)                      | 0,528   |
| Поздний репродуктивный возраст  | 0 (0%)                      | 1 (2,3%)                      | 0,312   |
| Соматическая патология  | 0 (0%)                      | 1 (2,3%)                      | 0,312   |
| Рубцовая деформация шейки матки   | 1 (1,1%)                    | 0 (0%)                        | 0,688   |
|   |                             |                               |         |
|   |                             |                               |         |
| Параметр  | Врастание плаценты (n = 95) | Предлежание плаценты (n = 43) | p-value |
| Показания к экстренному родоразрешению  |                             |                               |         |
| Первичная или вторичная слабость родовой деятельности   | 13 (13,7%)                  | 6 (14,0%)                     | 0,579   |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты или кровотечение при предлежании плаценты | 8 (8,4%)                    | 7 (16,3%)                     | 0,141   |
| Нарушение состояния плода (острая и/или хроническая гипоксия)                                       | 11 (11,6%)                  | 3 (7,0%)                      | 0,309   |
| Тяжелая преэклампсия  | 10 (10,5%)                  | 3 (7,0%)                      | 0,377   |

|  |          |          |       |
|--|----------|----------|-------|
| Клинически узкий таз   | 4 (4,2%) | 3 (7,0%) | 0,378 |
| Преждевременное излитие околоплодных вод (в сочетании с другими причинами) | 7 (7,4%) | 0 (0%)   | 0,068 |
| Неготовность мягких родовых путей, отсутствие эффекта от родовозбуждения   | 3 (3,2%) | 0 (0%)   | 0,323 |

Число самопроизвольных и медикаментозных абортов, неразвивающихся и внематочных беременностей было сопоставимо в обеих группах. Самопроизвольный аборт был в анамнезе у 15 (15%) пациенток группы вставания плаценты и у 7 (14%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,540$ ). Медикаментозный аборт был в анамнезе у 23 (23%) и 12 (24%) пациенток, соответственно ( $p = 0,522$ ). Неразвивающаяся беременность была в анамнезе у 26 (26%) и 15 (40%) пациенток, соответственно ( $p = 0,370$ ). Внематочная беременность была в анамнезе у 2 (2%) и 4 (8%) пациенток, соответственно ( $p = 0,096$ ). Статистически значимых различий по частоте вышеперечисленных исходов беременностей выявлено не было ( $p = 0,985$ ;  $p = 0,889$ ;  $p = 0,626$ ;  $p = 0,179$ , соответственно).

Число выскабливаний (кюретаж) полости матки и вакуум-аспираций эндометрия также не различалось. Выскабливание полости матки было в анамнезе у 40 (40%) пациенток группы вставания плаценты и у 21 (42%) пациенток группы сравнения ( $p = 0,475$ ). Вакуум-аспирация эндометрия была в анамнезе у 5 (5%) и 4 (8%) пациенток, соответственно ( $p = 0,347$ ). Статистически значимых различий по частоте вышеперечисленных вмешательств выявлено не было ( $p = 0,738$ ;  $p = 0,456$ , соответственно).



Таким образом, в группе врастания плаценты было выше среднее число родов (но не беременностей), среднее число родов путем операции кесарева сечения (но не через естественные родовые пути), среднее число экстренных (но не плановых) операций кесарева сечения. Мы провели ROC-анализ для каждого из трёх вышеперечисленных показателей, чтобы определить, какой из них будет наиболее точно отражать риск врастания плаценты.

Для общего числа родов площадь под кривой составила 0,5951 ( $p = 0,051$ ), чувствительность – 71%, специфичность – 50% (порог отсечки 1,5). Для общего числа операций кесарева сечения в анамнезе (рис. 3.1.5) площадь под кривой составила 0,655 ( $p = 0,049$ ), чувствительность – 66%, специфичность – 64% (порог отсечки 1,5). Для общего числа экстренных операций кесарева сечения в анамнезе площадь под кривой составила 0,587 ( $p = 0,0490$ ), чувствительность – 65%, специфичность – 50% (порог отсечки 0,5).

По результатам проведенного анализа, наибольшей предиктивной способностью в отношении развития врастания плаценты обладает именно число операций кесарева сечения в анамнезе (рис. 3.1.5). При наличии рубца на матке после операции кесарева сечения, риск врастания плаценты возрастает в 1,65 раза (95% ДИ = 0,84 – 3,26), рубца на матке после двух операций кесарева сечения – в 1,90 раза (95% ДИ = 0,96 – 3,74), после трех операций кесарева сечения – в 1,90 раза (95% ДИ = 0,95 – 3,81). При этом, если у пациентки в анамнезе две и более операций кесарева сечения, риск в 1,51 раза (95% ДИ = 1,18 – 1,95) выше, чем при рубце на матке после одного кесарева сечения или одной гинекологической операции.

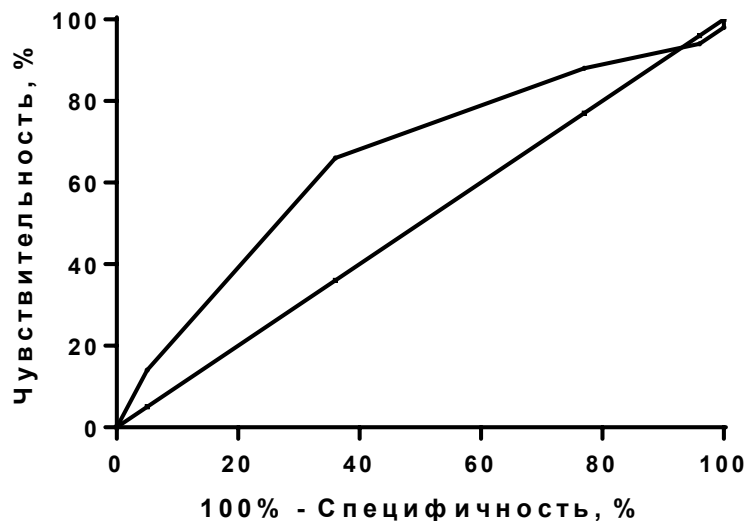


Рисунок 3.1.5. ROC-кривая предикции врастания плаценты по числу операций кесарева сечения в анамнезе.

### **3.2. Ультразвуковые, магнитно-резонансно томографические и молекулярно-биологические факторы степени тяжести врастания плаценты**

На первом этапе работы мы проанализировали данные УЗ-исследования. Из-за небольшого числа пациенток с placenta percreta, основное внимание уделили возможностям диагностики врастания плаценты и дифференцировки placenta accreta и placenta increta. Срок выполнения УЗ-исследования (табл. 3.2.1) был сопоставим в группах сравнения и составил 32,75 (29,1 – 34,5) недель в подгруппе placenta accreta, 33,0 (29,3 – 33,8) – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,517$ ), 34,4 (32,8 – 35,2) – в подгруппе placenta percreta.

При анализе локализации плаценты, ожидаемо было показано, что при локализации по задней стенке матки риск врастания плаценты наименьший, по передней стенке матки – наибольший, что, очевидно, связано с расположением рубца на матке после операции кесарева сечения в нижнем

маточном сегменте поперечным разрезом. При сочетанной локализации плаценты учитывали оба расположения (по передней и боковой стенке, по задней и боковой стенке матки). Плацента располагалась по передней стенке матки у 72,5% пациенток подгруппы placenta accreta, у 63,6% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,247$ ), у всех пяти пациенток подгруппы placenta percreta. Плацента располагалась по боковой стенке матки у 27,5% пациенток подгруппы placenta accreta и у 20,0% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,270$ ). Плацента располагалась по задней стенке матки у 22,5% пациенток подгруппы placenta accreta и у 20,0% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,471$ ).

Кроме того, полное предлежание плаценты по данным УЗИ было ассоциировано со степенью тяжести вставания – оно было отмечено у 55,0% пациенток подгруппы placenta accreta, у 81,1% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,006$ ) и у 4 из 5 пациенток подгруппы placenta percreta. Частичное предлежание плаценты было отмечено у 32,5% пациенток подгруппы placenta accreta, у 15,1% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,042$ ) и у 1 из 5 пациенток подгруппы placenta percreta. Низкое прикрепление плаценты по данным ультразвуковой диагностики было отмечено у 2,5% пациенток подгруппы placenta accreta и не было отмечено у пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,430$ ) и подгруппы placenta percreta.

Таблица 3.2.1. Расположение плаценты у пациенток, включенных в исследование

| Параметр            | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | p-value* |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Срок выполнения УЗИ | 32,75<br>(29,1 – 34,5)       | 33,0<br>(29,3 – 33,8)        | 34,4<br>(32,8 – 35,2)        | 0,517    |

|                                   |                             |                             |             |              |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|--------------|
| Плацента по передней стенке матки | 29<br>(72,5%)               | 35<br>(63,6%)               | 5<br>(100%) | 0,247        |
| Плацента по боковой стенке матки  | 11<br>(27,5%)               | 11<br>(20,0%)               | 0<br>(0%)   | 0,270        |
| Плацента по задней стенке матки   | 9<br>(22,5%)                | 11<br>(20,0%)               | 0<br>(0%)   | 0,481        |
| Полное предлежание плаценты       | <b>22</b><br><b>(55,0%)</b> | <b>45</b><br><b>(81,8%)</b> | 4<br>(80%)  | <b>0,005</b> |
| Частичное предлежание плаценты    | <b>13</b><br><b>(32,5%)</b> | <b>8</b><br><b>(14,6%)</b>  | 1<br>(20%)  | <b>0,034</b> |
| Низкое прикрепление плаценты      | 1<br>(2,5%)                 | 0<br>(0%)                   | 0<br>(0%)   | 0,421        |

\* placenta accreta vs placenta increta.

Значительное количество признаков, выявляемых на УЗИ, было ассоциировано с наличием врастания плаценты: истончение миометрия, нарушение целостности стенки мочевого пузыря, расширение межворсинчатого пространства, бугристость материнской поверхности плаценты, плацентарная грыжа, нарушение сосудистой архитектоники плаценты и снижение дифференциации миометрия. При этом, ни один признак, выявляемый на УЗИ, не был ассоциирован со степенью тяжести врастания (табл. 3.2.2).

Таким образом, у пациенток с placenta percreta была отмечена тенденция к высокой частоте встречаемости таких ультразвуковых признаков как истончение миометрия, отсутствие четкой дифференциации миометрия и расширение межворсинчатого пространства, а также гиперваскуляризации матки.

Таблица 3.2.2. УЗ-признаки врастания плаценты

| Параметр | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | p-value* |
|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
|----------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|

|  |               |               |              |       |
|--|---------------|---------------|--------------|-------|
| Истончение миометрия <1мм                    | 17<br>(42,5%) | 21<br>(38,2%) | 3<br>(60%)   | 0,415 |
| Отсутствие четкой дифференциации миометрия   | 3<br>(7,5%)   | 11<br>(20,0%) | 3<br>(60,0%) | 0,078 |
| Бугристость материнской поверхности плаценты | 8<br>(20,0%)  | 18<br>(32,7%) | 1<br>(20%)   | 0,127 |
| Нарушение целостности стенки мочевого пузыря | 6<br>(15,0%)  | 6<br>(12,0%)  | 0<br>(0%)    | 0,455 |
| Плацентарная грыжа                           | 4<br>(10,0%)  | 10<br>(18,2%) | 1<br>(20%)   | 0,208 |
| Элевация ткани к серозной оболочке матки     | 3<br>(7,5%)   | 4<br>(7,3%)   | 0<br>(0%)    | 0,631 |
| Гиперваскуляризация матки                    | 3<br>(7,5%)   | 5<br>(9,1%)   | 2<br>(40%)   | 0,546 |
| Сосудистые лакуны в плаценте                 | 6<br>(15,0%)  | 3<br>(5,5%)   | 1<br>(20%)   | 0,113 |
| Нарушение сосудистой архитектоники плаценты  | 4<br>(10,0%)  | 13<br>(23,6%) | 1<br>(20%)   | 0,073 |
| Поперечное расположение сосудов              | 4<br>(10,0%)  | 3<br>(5,5%)   | 1<br>(20,0%) | 0,326 |
| Расширение межворсинчатого пространства      | 9<br>(22,5%)  | 22<br>(40,0%) | 3<br>(60%)   | 0,057 |
| Варикозное расширение вен матки              | 8<br>(20,0%)  | 10<br>(18,2%) | 0<br>(0%)    | 0,513 |

\* placenta accreta vs placenta increta.

Данные МРТ-исследования представлены в табл. 3.2.3. Были проанализированы данные тех пациенток, МРТ-исследование которых было проведено в Центре в сроки, установленные дизайном исследования, содержали полную информацию и были доступны для анализа.

Срок выполнения МРТ-исследования был сопоставим в группах сравнения и составил 32,25 (29,9 – 34,5) недель в подгруппе placenta accreta, 33,2 (30,0 – 34,0) – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,897$ ), 34,25 (34,0 – 34,5) – в подгруппе placenta percreta. Признаками, ассоциированными с наличием врастания плаценты, оказались множественные лакуны, выбухание стенки матки и истончение миометрия в зоне предполагаемого врастания плаценты. При этом цервико-тригональная гиперплазия встречалась только у пациенток с placenta increta и placenta percreta, но не у пациенток с placenta accreta.

Цервико-тригональная гиперплазия не наблюдалась у пациенток подгруппы placenta accreta, была визуализирована у 15,4% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,039$ ), одной (из двух) пациентки подгруппы placenta percreta.

Варикозно расширенные вены были визуализированы у 61,5% пациенток подгруппы placenta accreta, у 79,5% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,097$ ), одной (из двух) пациентки подгруппы placenta percreta.

Таблица 3.2.3. МР-признаки врастания плаценты

| Параметр                     | Placenta accreta<br>(n = 26) | Placenta increta<br>(n = 39) | Placenta percreta<br>(n = 2) | p-value* |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Срок исследования, недель    | 32,25<br>(29,9 – 34,5)       | 33,2<br>(30,0 – 34,0)        | 34,25<br>(34,0 – 34,5)       | 0,897    |
| Плацентарная гетерогенность  | 17<br>(65,4%)                | 27<br>(69,2%)                | 2<br>(100%)                  | 0,476    |
| Усиление сосудистого рисунка | 10<br>(38,5%)                | 15<br>(38,5%)                | 1<br>(50%)                   | 0,601    |
| Ретроплацентарная «тень»     | 2<br>(7,7%)                  | 5<br>(12,8%)                 | 0<br>(0%)                    | 0,413    |

|                                  |                         |                            |             |              |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------|--------------|
| Единичные лакуны                 | 7<br>(26,9%)            | 11<br>(28,2%)              | 1<br>(50%)  | 0,571        |
| Множественные лакуны             | 11<br>(42,3%)           | 24<br>(61,5%)              | 1<br>(50%)  | 0,102        |
| Темные «ленты»                   | 4<br>(15,4%)            | 4<br>(10,3%)               | 0<br>(0%)   | 0,402        |
| Выбухание стенки матки (грыжа)   | 19<br>(73,1%)           | 33<br>(84,6%)              | 2<br>(100%) | 0,204        |
| Истончение миометрия             | 21<br>(80,8%)           | 36<br>(92,3%)              | 2<br>(100%) | 0,158        |
| Вовлечение смежных органов       | 7<br>(26,9%)            | 9<br>(23,1%)               | 1<br>(50%)  | 0,473        |
| Цервико-тригональная гиперплазия | <b>0</b><br><b>(0%)</b> | <b>6</b><br><b>(15,4%)</b> | 1<br>(50%)  | <b>0,039</b> |
| Варикозно расширенные вены       | 16<br>(61,5%)           | 31<br>(79,5%)              | 1<br>(50%)  | 0,097        |

\* placenta accreta vs placenta increta.

Таким образом, в пользу врастания плаценты свидетельствуют следующие ультразвуковыми признаками: истончение миометрия, нарушение целостности стенки мочевого пузыря, расширение межворсинчатого пространства, бугристость материнской поверхности плаценты, плацентарная грыжа, нарушение сосудистой архитектоники плаценты и снижение дифференциации миометрия; – и следующие МР-признаки: множественные лакуны, выбухание стенки матки и истончение миометрия в зоне предполагаемого врастания плаценты. Чувствительность диагностики placenta accreta сопоставима для МРТ (61,5%) и УЗИ (62,5%), тогда как чувствительность диагностики placenta increta выше для МРТ (97,4%), чем для УЗИ (87,3%). Диагностика placenta percreta, как правило, не вызывает затруднений, однако относительно небольшое число проанализированных случаев затрудняет анализ полученных результатов.

### **3.3. Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК и их белковых мишеней, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход, отвечающий за фенотипическую трансформацию клеток трофобласта**

Поскольку чувствительность и специфичность диагностики глубины врастания плаценты общепринятыми методами исследования остается невысокой, актуальность разработки высокочувствительного и высокоспецифичного метода антенатальной диагностики врастания плаценты не вызывает сомнений. Данная диагностика может быть основана на анализе молекул, участвующих в патогенезе врастания плаценты. Многие научные коллективы работают над пониманием молекулярно-биологических основ патогенеза врастания плаценты и связывают его с формированием проангиогенного фенотипа плаценты, повышенной пролиферацией вневорсинчатых клеток трофобласта, чрезмерной экспрессией матриксных металлопротеиназ в плаценте (MMP2, MMP9), увеличенной экспрессией RAPP-A в синцитиотрофобласте и аномально агрессивным эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) клеток трофобласта. Главными регуляторами перечисленных выше процессов являются малые некодирующие РНК, в том числе микроРНК.

Был проанализирован уровень экспрессии микроРНК и их белковых мишеней, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), определяющий способность вневорсинчатых клеток цитотрофобласта к инвазии, опосредованную экспрессией трансмембранного белка E-кадгерина и его растворимой (секреторной) формы [8], а также – секреторная форма белка кластерина, негативного регулятора экспрессии E-кадгерина [9]. Согласно базам данных miRWalk, miRanda, RNA22 и Targetscan, потенциальными регуляторами уровня их экспрессии кластерина являются микроРНК miR-320a, miR-30a-5p, miR-17-5p, miR-21-5p, miR-30c-5p, miR-1323, miR-25-3p, miR-138-5p, miR-34a-5p, miR-92a-3p.



Таким образом, в нашем исследовании методом количественной ОТ-ПЦР в реальном времени были проанализированы 12 мкРНК, из которых общими регуляторными молекулами для Е-кадгерина и кластерина являются 8 микроРНК (miR-320a, miR-17-5p, miR-21-5p, miR-1323, miR-25-3p, miR-138-5p, miR-34a-5p, miR-92a-3p), 2 микроРНК (miR-30a-5p, miR-30c-5p) специфически связываются с мРНК кластерина, 2 микроРНК (miR-371a-5p, miR-506-3p) регулируют уровень экспрессии Е-кадгерина. Количественная оценка была проведена в образцах плазмы периферической крови 66 беременной женщины, взятой в III триместре беременности (31-34 недель беременности) с рубцом на матке (10 женщин), предлежанием плаценты (19 женщин), приращением плаценты к мышечному слою (placenta accreta, 11 женщин), врастанием плаценты в мышечный слой (placenta increta, 21 женщина), прорастанием плаценты мышечного слоя (placenta percreta, 5 женщин).

Статистически значимые отличия уровня экспрессии miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p, miR-320a были выявлены при сопоставлении групп беременных с врастанием плаценты (accreta, increta, percreta) либо с группой беременных с рубцом на матке, либо с группой беременных с предлежанием плаценты (табл. 3.3.1, рис. 3.3.1). Важно отметить, что чем ниже значение  $\Delta C_t$  (разница значений порогового цикла амплификации), тем выше уровень экспрессии микроРНК. В группах женщин с врастанием плаценты было отмечено статистически значимое снижение значений  $\Delta C_t$  miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p, miR-320a при сопоставлении с группами женщин с рубцом на матке или предлежанием плаценты, что означает повышение уровня экспрессии данных микроРНК в плазме периферической крови беременных с врастанием плаценты. Статистически значимых отличий по уровню экспрессии miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p, miR-320a между группой беременных с рубцом на матке и группой беременных с предлежанием плаценты выявлено не было.

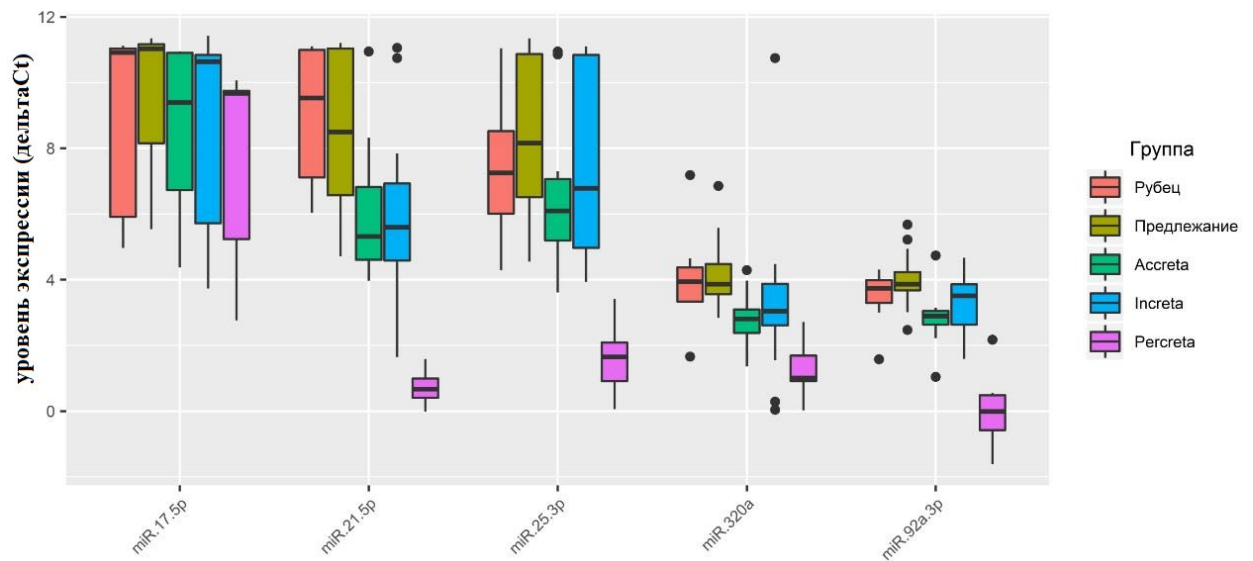


Рисунок 3.3.1. Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК в плазме периферической крови женщин в группах беременных с рубцом на матке, предлежанием плаценты, вращением плаценты (accrета, increta, percreta) методом количественной ПЦР. Статистическая значимость представлена в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1. Сравнительный анализ изменения уровня экспрессии микроРНК в плазме периферической крови беременных

| микроРНК  | Рубец на матке             | Предлежание плаценты        | Placenta accreta                        | Placenta increta                        | Placenta percreta                        |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|---|---|--|
| miR-17-5p | 10,9<br>(5,9 – 11,0)       | <b>11,0</b><br>(8,2 – 11,2) | <b>9,4<sup>2</sup></b><br>(6,7 – 10,9)  | <b>10,6<sup>2</sup></b><br>(5,7 – 10,8) | <b>9,7<sup>2</sup></b><br>(5,2 – 9,8)    |
| miR-21-5p | <b>9,5</b><br>(7,1 – 11,0) | <b>8,5</b><br>(6,6 – 11,0)  | <b>5,3<sup>1,2</sup></b><br>(4,6 – 6,8) | <b>5,6<sup>1,2</sup></b><br>(4,6 – 6,9) | <b>0,67<sup>1,2</sup></b><br>(0,4 – 1,0) |
| miR-25-3p | <b>7,3</b><br>(6,0 – 8,5)  | <b>8,2</b><br>(6,5 – 10,9)  | 6,1<br>(5,2 – 7,1)                      | 6,8<br>(5,0 – 10,8)                     | <b>1,7<sup>1,2</sup></b><br>(0,9 – 2,1)  |
| miR-320a  | <b>3,9</b>                 | <b>3,9</b>                  | <b>2,8<sup>1,2</sup></b>                | <b>3,0<sup>1,2</sup></b>                | <b>1,0<sup>1,2</sup></b>                 |

|            |             |             |                    |                  |                  |
|------------|-------------|-------------|--------------------|------------------|------------------|
|            | (3,3 – 4,4) | (3,6 – 4,5) | (2,4 – 3,1)        | (2,6 – 3,9)      | (0,9 – 1,7)      |
| miR-92a-3p | 3,7         | 3,9         | 2,9 <sup>1,2</sup> | 3,5 <sup>2</sup> | 0 <sup>1,2</sup> |
|            | (3,3 – 4,0) | (3,7 – 4,2) | (2,6 – 3,1)        | (2,6 – 3,9)      | (-0,6 – 0,5)     |

Данные представлены в виде медианы значений  $\Delta Ct$  (Me) и квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1-Q3); <sup>1</sup> – значимые различия, по сравнению с группой пациенток с рубцом на матке (Рубец на матке); <sup>2</sup> – значимые различия, по сравнению с группой пациенток с предлежанием плаценты

Для оценки взаимосвязи уровня экспрессии микроРНК и тяжести вросания плаценты, группы анализируемых образцов были ранжированы следующим образом: ряд «рубец на матке» - «предлежание плаценты» - «accreta» - «inaccreta» - «peraccreta» был преобразован в ряд «0, 1, 2, 3, 4». Методом ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые корреляции уровня экспрессии микроРНК с тяжестью вросания плаценты, а именно: miR-17-5p ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,007$ ), miR-21-5p ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ), miR-25-3p ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,004$ ), miR-92a-3p ( $r = -0,45$ ,  $p < 0,001$ ), miR-320a ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ). Выявленная отрицательная корреляция между  $\Delta Ct$  микроРНК и тяжестью вросания плаценты говорит о положительной корреляции между уровнем экспрессии экспрессии miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p, miR-320a в плазме периферической крови беременных и тяжестью вросания плаценты.

С целью анализа уровня экспрессии белковых мишеней miR-17-5p, miR-21-5p, miR-25-3p и miR-92a-3p, miR-320a была проведена количественная оценка содержания секреторных форм белка Е-кадгерина и альфа-субъединицы кластерина в тех же образцах плазмы периферической крови, в которых был проанализирован уровень экспрессии регулирующих их микроРНК. Используемые в настоящей работе антитела к Е-кадгерину позволили одновременно оценить содержание двух растворимых форм Е-кадгерина (87,4 кДа и 60,6 кДа), образуемых в результате протеолиза его полноразмерной формы (120 кДа).

В настоящем исследовании статистически значимые изменения уровня экспрессии Е-кадгерина были обнаружены лишь в группе женщин с placenta accreta при сравнении с группой женщин с рубцом на матке или с предлежанием плаценты (табл. 3.3.2.). При этом снижался уровень 87,4 кДа Е-кадгерина вероятно вследствие снижения уровня экспрессии полноразмерной формы Е-кадгерина в том числе под действием регулирующей его микроРНК miR-17-5p (значимая корреляция уровня 87,4 кДа Е-кадгерина с величиной  $\Delta Ct$  miR-17-5p;  $r = 0,41$ ,  $p = 0,018$ ). Но в то же время уровень второй растворимой формы Е-кадгерина массой 60,6 кДа статистически значимо увеличивался вероятно вследствие чрезмерной активности дополнительной протеазы, отличной от таковой, обуславливающей образование 87,4 кДа Е-кадгерина. Отсутствие изменений уровня экспрессии Е-кадгерина при более тяжелых формах врастания плаценты (placenta increta и placenta percreta) вероятно обусловлено различиями в активности сигнальных путей, характерных для ткани миометрия в сравнении с децидуальным слоем ткани эндометрия и поддерживающих аномальную инвазивность клеток трофобласта.

Таблица 3.3.2. Сравнительный анализ изменения уровня экспрессии растворимых форм Е-кадгерина (60,6 кДа и 87,4 кДа) в плазме периферической крови беременных

| Е-кадгерин               | Рубец на матке   | Предлежание плаценты | Placenta accreta               | Placenta increta | Placenta percreta |
|--------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------|------------------|-------------------|
| Фрагмент массой 87,4 кДа | <b>1,2 ± 0,5</b> | <b>1,1 ± 0,3</b>     | <b>0,5 ± 0,1<sup>1,2</sup></b> | 1,1 ± 0,4        | 0,9 ± 0,4         |
| Фрагмент массой 60,6 кДа | <b>0,9 ± 0,1</b> | <b>1,0 ± 0,1</b>     | <b>1,4 ± 0,1<sup>1,2</sup></b> | 1,0 ± 0,1        | 1,0 ± 0,1         |

Данные представлены в виде среднего значения уровня экспрессии кадгерина (M) и стандартного отклонения (SD) в форме  $M \pm SD$ ; <sup>1</sup> – значимые различия, по сравнению с

группой пациенток с рубцом на матке (Рубец на матке); <sup>2</sup> – значимые различия, по сравнению с группой пациенток с предлежанием плаценты (Предлежание плаценты).

Статистически значимых корреляций содержания двух растворимых форм Е-кадгерина (87,4 кДа и 60,6 кДа) в плазме периферической крови с тяжестью вращающей плаценты выявлено не было ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,385$  и  $r = -0,17$ ,  $p = 0,336$ , соответственно).

При количественной оценке альфа-субъединицы кластерина в плазме периферической крови беременных было выявлено статистически значимое снижение уровня экспрессии кластерина во всех анализируемых группах женщин с вращающей плацентой относительно группы женщин с рубцом на матке или с предлежанием плаценты (табл. 3.3.3).

Таблица 3.3.3. Сравнительный анализ изменения уровня экспрессии альфа-субъединицы кластерина в плазме периферической крови беременных

|                     | Рубец на матке   | Предлежание плаценты         | Placenta accreta               | Placenta increta               | Placenta percreta              |
|---------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| $\alpha$ -кластерин | <b>1,1 ± 0,2</b> | <b>1,6 ± 0,7<sup>1</sup></b> | <b>0,7 ± 0,1<sup>1,2</sup></b> | <b>0,6 ± 0,1<sup>1,2</sup></b> | <b>0,5 ± 0,2<sup>1,2</sup></b> |

Данные представлены в виде среднего значения уровня экспрессии кадгерина (M) и стандартного отклонения (SD) в форме  $M \pm SD$ ; <sup>1</sup> – значимые различия, по сравнению с группой пациенток с рубцом на матке (Рубец на матке); <sup>2</sup> – значимые различия, по сравнению с группой пациенток с предлежанием плаценты (Предлежание плаценты).

Методом ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые положительные корреляции содержания кластерина в плазме периферической крови беременных со значениями  $\Delta Ct$  микроРНК ,

а именно: miR-21-5p ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), miR-25-3p ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$ ), miR-92a-3p ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ), miR-320a ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), miR-17-5p ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,001$ ), что говорит о наличии отрицательных корреляций между уровнем экспрессии данных микроРНК и концентрации кластерина в плазме периферической крови. При этом выявлена отрицательная корреляция между уровнем экспрессии альфа-субъединицы кластерина и тяжестью вращанием плаценты ( $r = -0,79$ ,  $p < 0,001$ ).

На основе полученных в работе значений содержания кластерина и экспрессии регулирующих его микроРНК miR-21-5p, miR-92a-3p и miR-320a в плазме периферической крови, статистически значимо коррелирующих со степенью тяжести вращания плаценты, были построены модели логистической регрессии расчета вероятности наличия у беременной вращания плаценты различной степени тяжести на сроке 31-34 недели (рис. 3.3.2, рис. 3.3.3), общая формула которой может быть представлена следующим образом:

$$e = \frac{1}{1 + e^{-i - k_1 * x_1 - k_2 * x_2 - \dots}}$$

где  $i$  – свободный член,

$k_1, k_2, \dots$  - коэффициент для кластерина или микроРНК,

$x_1, x_2, \dots$  - относительный уровень экспрессии кластерина или  $\Delta Ct$  микроРНК.

Коэффициенты построенных моделей, отражающие вклад уровня экспрессии кластерина или микроРНК, а также параметры ROC-кривых представлены в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4. Диагностическое значение биомаркеров в определении вероятности наличия вращающейся плаценты у беременной на сроке 31-34 недели и результаты ROC-анализа.

| Биомаркер                              | AUC   | Sp    | Se    | cutoff | i       | K                               |
|--|-------|-------|-------|--------|---------|---------------------------------|
| Placenta accreta                       |       |       |       |        |         |                                 |
| “Кластерин”                            | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 1832,89 | -2232,65                        |
| “miR-21-5p + miR-92a-3p + miR-320a-3p” | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 4526,11 | -141,53;<br>-868,31;<br>-244,95 |
| “miR-21-5p + miR-92a-3p”               | 0,995 | 1     | 1     | 0,262  | 64,43   | -3,32;<br>-13,08                |
| “miR-92a-3p + miR-320a-3p”             | 0,986 | 0,958 | 1     | 0,275  | 22,9    | -4,02;<br>-3,25                 |
| “miR-21-5p + miR-320a-3p”              | 0,958 | 1     | 0,888 | 0,425  | 11,39   | -0,66;<br>-2,19                 |
| Placenta increta                       |       |       |       |        |         |                                 |
| “Кластерин”                            | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 287,91  | -372,61                         |
| “miR-21-5p + miR-320a-3p”              | 0,981 | 0,958 | 1     | 0,263  | 16,70   | -1,25;<br>-2,41                 |
| “miR-21-5p + miR-92a-3p + miR-320a-3p” | 0,981 | 0,916 | 1     | 0,277  | 16,96   | -1,24;<br>-0,16;<br>-2,34       |
| “miR-21-5p”                            | 0,958 | 1     | 0,933 | 0,73   | 12,35   | -1,89                           |
| “miR-21-5p + miR-92a-3p”               | 0,958 | 1     | 0,933 | 0,545  | 15,59   | -1,68;<br>-1,25                 |
| Placenta percreta                      |       |       |       |        |         |                                 |
| “Кластерин”                            | 0,99  | 1     | 1     | 0,219  | 31,462  | -37,63                          |
| “miR-21-5p”                            | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 38,92   | -10,18                          |
| “miR-92a-3p”                           | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 309,76  | -133,37                         |
| “miR-320a-3p”                          | 1     | 1     | 1     | 0,5    | 828,41  | -298,44                         |

AUC – площадь под кривой, Sp – специфичность, Se – чувствительность, cutoff – пороговый уровень отсечки, i – свободный член уравнения модели, K – коэффициент уравнения модели.

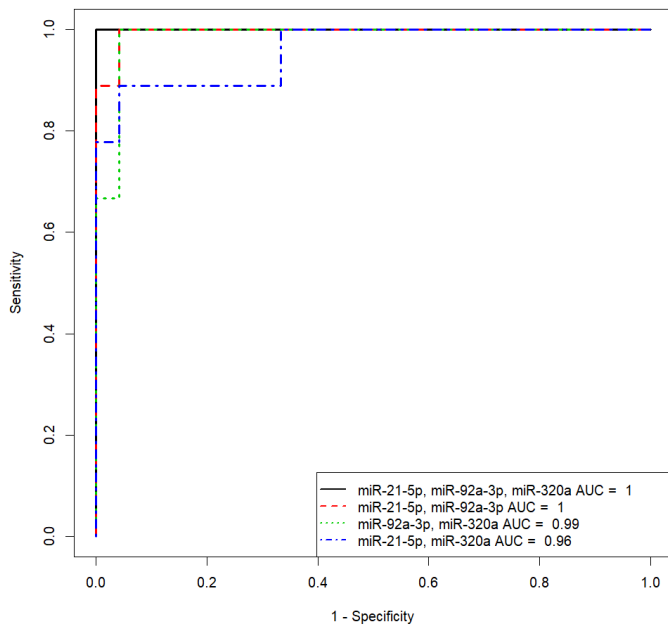


Рисунок 3.3.2. Модель логистической регрессии расчета вероятности наличия у беременной placenta accreta на сроке 31-34 недели по уровню микроРНК в плазме периферической крови.

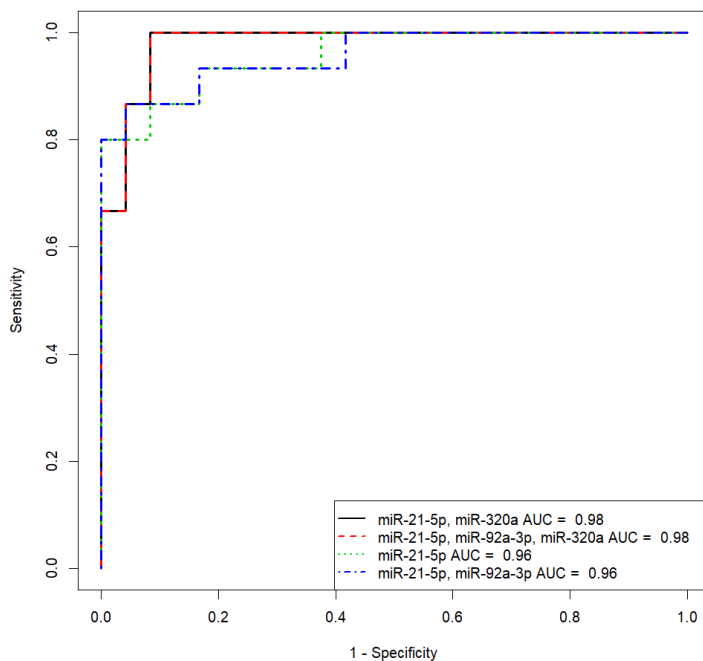


Рисунок 3.3.3. Модель логистической регрессии расчета вероятности наличия у беременной placenta increta на сроке 31-34 недели по уровню микроРНК в плазме периферической крови.



Согласно построенным моделям логистической регрессии наилучшей диагностической значимостью в расчете вероятности наличия вростания плаценты у беременной обладает содержание кластерина в плазме периферической крови. Альтернативным способом диагностики вростания плаценты является количественный анализ микроРНК miR-21-5p, miR-92a-3p и miR-320a и использование полученных значений  $\Delta C_t$  соответствующей микроРНК в различных сочетаниях.

### **3.4. Течение беременности пациенток с вростанием плаценты**

На данном этапе работы были проанализированы осложнения беременности у пациенток, вошедших в исследование. Осложнения первого триместра беременности представлены в таблице 3.4.1. Наиболее частыми осложнениями являлись токсикоз беременных, угроза прерывания беременности и острые респираторные заболевания.

Из осложнений 1 триместра беременности только угроза прерывания беременности значимо чаще наблюдалась у пациенток с вростанием плаценты – она была отмечена у 47,5% пациенток подгруппы *placenta accreta*, у 40,0% пациенток подгруппы *placenta increta* ( $p = 0,095$ ), у 2 из 5 пациенток в подгруппе *placenta percreta* и у 26,0% пациенток группы сравнения ( $p = 0,031$  для сравнения пациенток с вростанием плаценты и пациенток группы сравнения).

Таблица 3.4.1. Осложнения первого триместра беременности пациенток, включенных в исследование

| Параметр                                 | Врастание<br>плаценты<br>(n = 100) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-value      |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Токсикоз беременных                      | 35 (35,0%)                         | 21 (42,0%)                          | 0,255        |
| Угроза прерывания<br>беременности        | <b>43 (43,0%)</b>                  | <b>13 (26,0%)</b>                   | <b>0,031</b> |
| ОРЗ без подъема температуры              | 9 (9,0%)                           | 9 (18,0%)                           | 0,093        |
| Анемия                                   | 3 (3,0%)                           | 0                                   | 0,293        |
| Гестационный сахарный<br>диабет          | 0                                  | 1 (2,0%)                            | 0,333        |
| Гестационная артериальная<br>гипертензия | 0                                  | 1(2,0%)                             | 0,333        |
| Отеки беременных                         | 1 (1,0%)                           | 0                                   | 0,667        |
| Бессимптомная бактериурия                | 0                                  | 1 (2,0%)                            | 0,333        |
| Обострение генитального<br>герпеса       | 0                                  | 2 (4,0%)                            | 0,110        |
| Обострение кандидоза                     | 1 (1,0%)                           | 0                                   | 0,667        |
| Обострение хронического<br>цистита       | 0                                  | 1 (2,0%)                            | 0,333        |
| Обострение хронического<br>ринофарингита | 0                                  | 1 (2,0%)                            | 0,333        |
| Бактериальный вагиноз                    | 1                                  | 0                                   | 0,667        |

Осложнения второго триместра беременности представлены в таблице 3.4.2. Наиболее частыми осложнениями являлись угроза прерывания беременности, анемия беременных, острые респираторные заболевания.

Мы отметили, что в группе вставания плаценты значительно реже второй триместр беременности был осложнен развитием гестационного сахарного диабета – 1 (1%) против 5 (10%),  $p = 0,016$ , что, по всей видимости, было связано с особенностями выборки.

Таблица 3.4.2. Осложнения второго триместра беременности пациенток, включенных в исследование

| Параметр                               | Врастание плаценты<br>(n = 100) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value      |
|--|---------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Угроза прерывания беременности         | 37<br>(37,0%)                   | 20<br>(40,0%)                    | 0,427        |
| Анемия                                 | 20<br>(20,0%)                   | 13<br>(26,0%)                    | 0,263        |
| ОРЗ без подъема температуры            | 11<br>(11,0%)                   | 6<br>(12,0%)                     | 0,527        |
| Гестационный сахарный диабет           | <b>1</b><br><b>(1,0%)</b>       | <b>5</b><br><b>(10,0%)</b>       | <b>0,016</b> |
| Конфликт по Rh-фактору или системе АВ) | 0                               | 1<br>(2%)                        | 0,333        |
| Многоводие                             | 0                               | 1<br>(2,0%)                      | 0,667        |
| Преэклампсия                           | 1<br>(1,0%)                     | 0<br>(0%)                        | 0,667        |

|                                       |             |             |       |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Гестационная артериальная гипертензия | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Отеки беременных                      | 2<br>(2,0%) | 0<br>(0%)   | 0,443 |
| Бессимптомная бактериурия             | 1<br>(1,0%) | 3<br>(6,0%) | 0,108 |
| Обострение генитального герпеса       | 0           | 2<br>(4,0%) | 0,110 |
| Обострение кандидоза                  | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Обострение уреаплазмоза               | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического цистита       | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического пиелонефрита  | 1<br>(1,0%) | 1<br>(2,0%) | 0,557 |
| Обострение хронического бронхита      | 1<br>(1,0%) | 1<br>(2,0%) | 0,557 |
| Обострение хронического гайморита     | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,666 |
| Холестаз беременных                   | 3<br>(3,0%) | 0<br>(0%)   | 0,293 |
| Гестационный гипертиреоз              | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,667 |
| Обострение хронического кольпита      | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Бактериальный вагиноз                 | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Пищевая токсикоинфекция               | 0           | 1           | 0,667 |

|  |  |        |  |
|--|--|--------|--|
|  |  | (2,0%) |  |
|--|--|--------|--|

Осложнения третьего триместра беременности представлены в таблице 3.4.3. Наиболее частыми осложнениями являлись анемия беременных и угроза прерывания беременности. Частота осложнений третьего триместра была сопоставима с особенностями течения данной беременности у пациенток с вращением плаценты, а также с группой сравнения, за исключением гестационного сахарного диабета, который чаще встречался в группе предлежания плаценты.

Таблица 3.4.3. Осложнения третьего триместра беременности пациенток, включенных в исследование

| Параметр                               | Вращение плаценты (n = 100) | Предлежание плаценты (n = 50) | p-value*     |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------|
| Анемия                                 | 37<br>(37,0%)               | 22<br>(44,0%)                 | 0,257        |
| Угроза прерывания беременности         | 21<br>(21,0%)               | 15<br>(30,0%)                 | 0,420        |
| ОРЗ без подъема температуры            | 6<br>(6,0%)                 | 1<br>(2,0%)                   | 0,257        |
| Гестационный сахарный диабет           | <b>2</b><br><b>(2,0%)</b>   | <b>5</b><br><b>(10,0%)</b>    | <b>0,041</b> |
| Конфликт по Rh-фактору или системе АВ) | 0                           | 1<br>(2,0%)                   | 0,333        |
| Многоводие                             | 2<br>(2,0%)                 | 1<br>(2,0%)                   | 0,707        |

|                                       |             |             |       |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Преэклампсия                          | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Гестационная артериальная гипертензия | 3<br>(3,0%) | 1<br>(2,0%) | 0,585 |
| Отеки беременных                      | 3<br>(3,0%) | 3<br>(6,0%) | 0,317 |
| Бессимптомная бактериурия             | 0           | 2<br>(4,0%) | 0,110 |
| Обострение кандидоза                  | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического пиелонефрита  | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического гайморита     | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Обострение хронического фарингита     | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического гайморита     | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Обострение хронического трахеита      | 1<br>(1,0%) | 0<br>(0%)   | 0,667 |
| Обострение хронического синусита      | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Холестаз беременных                   | 2<br>(2,0%) | 0<br>(0%)   | 0,443 |
| Гестационный гипертиреоз              | 0           | 1<br>(2,0%) | 0,333 |
| Обострение хронического кольпита      | 1<br>(1,0%) | 1<br>(2%)   | 0,557 |

|  |             |             |       |
|--|-------------|-------------|-------|
| Варикозное расширение сосудов<br>малого таза | 1<br>(1,0%) | 1<br>(2,0%) | 0,557 |
|--|-------------|-------------|-------|

### **3.5. Хирургическая тактика ведения пациенток с вращением плаценты**

Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения. 14% пациенток с вращением плаценты были родоразрешены путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Показаниями для экстренного родоразрешения были: кровотечение, начало родовой деятельности, подозрение на несостоятельность рубца на матке (табл. 3.5.1). Пациентки группы сравнения были родоразрешены в плановом порядке.

В подгруппе placenta accreta кровотечение было показанием к экстренному родоразрешению у 12,5% пациенток, в подгруппе placenta increta – у 5,5% пациенток, в подгруппе placenta percreta – у одной пациентки. Значимых различий между подгруппами выявлено не было. В подгруппе placenta accreta начало родовой деятельности было показанием к экстренному родоразрешению у 5% пациенток, в подгруппе placenta increta – у 1,8% пациенток, в подгруппе placenta percreta пациенток с данным показанием к экстренному родоразрешению не было, что в первую очередь может быть связано с малым размером выборки. Значимых различий между подгруппами выявлено не было. Подозрение на несостоятельность рубца на матке послужило причиной экстренного оперативного родоразрешения у 1 пациентки подгруппы placenta accreta и у 1 пациентки группы placenta increta. Значимых различий между подгруппами выявлено не было.

Таблица 3.5.1. Показания к экстренному родоразрешению пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                                       | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | p-value* |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Экстренная операция                            | 8<br>(20,0%)                 | 5<br>(9,1%)                  | 1<br>(20,0%)                 | 0,111    |
| Кровотечение                                   | 5<br>(12,5%)                 | 3<br>(5,5%)                  | 1<br>(20,0%)                 | 0,198    |
| Начало родовой деятельности                    | 2<br>(5%)                    | 1<br>(1,8%)                  | 0<br>(0%)                    | 0,381    |
| Подозрение на несостоятельность рубца на матке | 1<br>(2,5%)                  | 1<br>(1,8%)                  | 0<br>(0%)                    | 0,667    |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Оперативная тактика суммирована в таблице 3.5.2. Наиболее частой тактикой при операции кесарева сечения у пациенток с вращением плаценты был комплексный компрессионный гемостаз с наложением трёх турникетов. Данный прием был использован у 72,5% пациенток подгруппы placenta accreta, у 89,1% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,036$ ), 3 из 5 пациенток подгруппы placenta percreta. Значительно реже производили наложение 1-го турникета. Данный прием был использован у 5,0% пациенток подгруппы placenta accreta, у 3,6% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,563$ ). Операция была завершена проведением гистерэктомии у 2,5% пациенток подгруппы placenta accreta, у 7,3% пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,295$ ), 1 из 5 пациенток подгруппы placenta percreta.



Также методами кровесбережения выступали перевязка внутренних подвздошных артерий, которая была выполнена у 10,0% пациенток подгруппы *placenta accreta*, у 12,7% пациенток подгруппы *placenta increta* ( $p = 0,427$ ), у 2 из 5 пациенток в подгруппе *placenta percreta*. Перевязка маточных артерий была выполнена только у 9,1% пациенток подгруппы *placenta increta* ( $p = 0,060$  для сравнения подгрупп *placenta accreta* и *placenta increta*;  $p < 0,001$  для сравнения пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения). Временная окклюзия общих подвздошных артерий была выполнена у 15,0% пациенток с *placenta accreta*, у 3,6% пациенток с *placenta increta* ( $p = 0,056$ ).

Наложение компрессионных швов на матку потребовалось у 7,5% пациенток подгруппы *placenta accreta*, у 9,1% пациенток подгруппы *placenta increta* ( $p = 0,546$ ), не проводилось в подгруппе *placenta percreta* и было выполнено у 4,0% пациенток группы сравнения ( $p = 0,291$  для сравнения пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения). Наложение гемостатических швов значительно чаще потребовалось у пациенток группы сравнения, чем у пациенток с вращением плаценты. Данная процедура была использована у 22,5% пациенток подгруппы *placenta accreta*, у 25,5% пациенток подгруппы *placenta increta* ( $p = 0,239$ ), не использовалась в подгруппе *placenta percreta* и была применена у 52,0% пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$  для сравнения пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения).

Таблица 3.5.2. Тактика оперативного родоразрешения пациенток, включенных в исследование.

| Параметр                                     | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*                         |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Комплексный компрессионный гемостаз          | <b>29</b><br><b>(72,5%)</b>  | <b>49</b><br><b>(89,1%)</b>  | 3<br>(60,0%)                 | <b>0</b><br><b>(0%)</b>          | <b>&lt;0,001</b><br><b>0,036</b> |
| Наложение 1-го турникета                     | 2<br>(5,0%)                  | 2<br>(3,6%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                        | 0,194<br>0,563                   |
| Гистерэктомия                                | 1<br>(2,5%)                  | 4<br>(7,3%)                  | 1<br>(20,0%)                 | 0<br>(0%)                        | 0,127<br>0,295                   |
| Наложение компрессионных швов                | 3<br>(7,5%)                  | 5<br>(9,1%)                  | 0<br>(0%)                    | 2<br>(4,0%)                      | 0,291<br>0,546                   |
| Наложение гемостатических швов               | 9<br>(22,5%)                 | 14<br>(25,5%)                | 0<br>(0%)                    | 26<br>(52,0%)                    | <b>&lt;0,001</b><br>0,239        |
| Перевязка внутренних подвздошных артерий     | 4<br>(10,0%)                 | 7<br>(12,7%)                 | 2<br>(40,0%)                 | <b>0</b><br><b>(0%)</b>          | <b>&lt;0,001</b><br>0,427        |
| Перевязка маточных артерий                   | 0<br>(0%)                    | 5<br>(9,1%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                        | 0,127<br>0,060                   |
| Временная окклюзия общих подвздошных артерий | 6<br>(15,0%)                 | 2<br>(3,6%)                  | 0<br>(0%)                    | <b>0</b><br><b>(0%)</b>          | <b>0,035</b><br>0,056            |

|  |             |           |           |           |                |
|--|-------------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| Пликация<br>нижнего<br>маточного<br>сегмента | 3<br>(7,5%) | 0<br>(0%) | 0<br>(0%) | 0<br>(0%) | 0,293<br>0,071 |
|--|-------------|-----------|-----------|-----------|----------------|

\*  $p_1$  – вращание плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Проведение релапаротомии в связи с развитием гипотонического кровотечения потребовалось у 2 (5,0%) пациенток подгруппы placenta accreta, 2 (3,6%) пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,563$ ) и у 1 пациентки группы сравнения ( $p = 0,347$  для сравнения группы вращающейся плаценты и группы сравнения;  $p = 0,563$  для сравнения подгрупп placenta accreta и placenta increta).

Оценивали объем кровопотери до операции, во время операции, в раннем послеоперационном периоде. В случае выполнения релапаротомии, кровопотеря во время второй операции также учитывалась при определении суммарной кровопотери (табл. 3.5.3).

Средняя интраоперационная кровопотеря была выше в группе вращающейся плаценты, чем в группе сравнения. Она составила 1050 (800 – 1500) мл у пациенток подгруппы placenta accreta, 1200 (850 – 1700) мл у пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,786$ ), 1900 (1000 – 3650) мл в подгруппе placenta percreta и 700 (600 – 800) мл у пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$  для сравнения пациенток с вращающейся плацентой и пациенток группы сравнения).

У пациенток с послеоперационным кровотечением, средняя кровопотеря после операции составила 850 (500 – 1200) мл у пациенток подгруппы placenta accreta, 700 (225 – 1350) мл у пациенток подгруппы

placenta increta ( $p = 0,953$ ), в подгруппе placenta percreta не было пациенток с послеоперационной кровопотерей, у пациенток группы сравнения кровопотеря после операции составила 250 (100 – 300) мл ( $p = 0,001$  для сравнения пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения).

Общая кровопотеря была выше у пациенток с вращением плаценты, чем в группе сравнения. Она составила 1150 (800 – 1850) мл у пациенток подгруппы placenta accreta, 1300 (900 – 2000) мл у пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,505$ ), 1900 (1000 – 3650) мл в подгруппе placenta percreta и 750 (600 – 800) мл у пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$  для сравнения пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения).

Таблица 3.5.3. Объем кровопотери при вращении плаценты.

| Параметр                             | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*                  |
|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Кровопотеря до операции, абс. (%)    | 3<br>(7,5%)                  | 2<br>(3,6%)                  | 0<br>(0%)                    | 6<br>(12,0%)                     | 0,113<br>0,351            |
| Кровопотеря до операции, мл          | 50<br>(50 – 300)             | 200<br>(100 – 300)           | NA                           | 225<br>(87,5 – 387,5)            | 0,362<br>0,786            |
| Интраоперационная кровопотеря, мл    | 1050<br>(800 – 1500)         | 1200<br>(850 – 1700)         | 1900<br>(1000 – 3650)        | <b>700</b><br><b>(600 – 800)</b> | <b>&lt;0,001</b><br>0,603 |
| Кровопотеря после операции, абс. (%) | 2<br>(5,0%)                  | 5<br>(9,1%)                  | 0<br>(0%)                    | 3<br>(6,0%)                      | 0,138<br>0,369            |
| Кровопотеря после операции, мл       | 850<br>(500 – 1200)          | 700<br>(225 – 1350)          | NA                           | <b>250</b><br><b>(100 – 300)</b> | <b>0,001</b><br>0,953     |
| Суммарная кровопотеря, мл            | 1150<br>(800 – 1850)         | 1300<br>(900 – 2000)         | 1900<br>(1000 – 3650)        | <b>750</b><br><b>(600 – 800)</b> | <b>&lt;0,001</b><br>0,505 |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Оперативное лечение в большинстве случаев сопровождалось реинфузией аутоэритроцитов (табл. 3.5.4). Реинфузия была выполнена всем пациенткам с вращанием плаценты и только 17 (34%) пациенткам группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Средний объем реинфузии аутоэритроцитов был значимо выше в группе вращающейся плаценты. Он составил 325 (250 – 500) мл у пациенток подгруппы placenta accreta, 300 (250 – 550) мл у пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,997$ ), 510 (255 – 1275) мл в подгруппе placenta percreta и 250 (250 – 315) мл у пациенток группы сравнения ( $p = 0,007$  для сравнения пациенток с вращающейся плаценты и пациенток группы сравнения).

Путем перемножения объема реинфузии и величины гематокрита мы рассчитали интегральный показатель реинфузии, наиболее точно отражающий величину реинфузии аутоэритроцитов и, как следствие, величину кровопотери. Он был значимо выше в группе вращающейся плаценты и составил 195 (137,5 – 300) мл у пациенток подгруппы placenta accreta, 180 (125 – 312) мл у пациенток подгруппы placenta increta ( $p = 0,743$ ), 162 (150 – 870) мл в подгруппе placenta percreta и 150 (127,5 – 189) мл у пациенток группы сравнения ( $p = 0,041$  для сравнения пациенток с вращающейся плаценты и пациенток группы сравнения).

Таблица 3.5.4. Особенности реинфузии аутоэритроцитов при оперативном родоразрешении.

| Параметр                                       | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*               |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Проведение реинфузии аутоэритроцитов, абс. (%) | 40<br>(100%)                 | 55<br>(100%)                 | 5<br>(100%)                  | <b>17</b><br><b>(34%)</b>        | <b>&lt;0,001</b><br>NA |
| Объем реинфузии, мл                            | 325<br>(250 – 500)           | 300<br>(250 – 550)           | 510<br>(255 – 1275)          | <b>250</b><br><b>(250 – 315)</b> | <b>0,007</b><br>0,997  |

|  |                      |                    |                    |                                    |                       |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Гематокрит, %                                | 60<br>(55 – 60)      | 60<br>(50 – 60)    | 60<br>(60 – 60)    | 60<br>(50 – 60)                    | 0,272<br>0,795        |
| Интегративный<br>показатель реинфузии,<br>мл | 195<br>(137,5 – 300) | 180<br>(125 – 312) | 162<br>(150 – 870) | <b>150</b><br><b>(127,5 – 189)</b> | <b>0,041</b><br>0,743 |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Интегративный показатель реинфузии рассчитывали перемножением объема реинфузии аутоэритроцитов (мл) и уровня гематокрита (%).

Кроме того, для оценки кровопотери, определяли уровень гемоглобина до и после операции, рассчитывали разницу этих показателей (табл. 3.5.5). Нами не было выявлено значимых различий уровня вышеперечисленных показателей ни при сравнении пациенток с вращением плаценты и группы сравнения, ни при сравнении подгрупп placenta accreta и placenta increta.

Таблица 3.5.5. Уровень гемоглобина до и после операции у пациенток, включенных в исследование.

| Уровень гемоглобина | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*     |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------|
| До операции         | 110,8 ± 11,5                 | 110,6 ± 12,2                 | 112,8 ± 4,9                  | 111,2 ± 10,4                     | 0,850; 0,936 |
| После операции      | 98,4 ± 16,1                  | 96,1 ± 16,8                  | 86,6 ± 13,6                  | 101,0 ± 16,3                     | 0,119; 0,509 |
| Разница             | 12,5 ± 5,0                   | 14,5 ± 8,9                   | 26,2 ± 13,6                  | 10,2 ± 4,0                       | 0,150; 0,566 |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Инфузионно-трансфузионная терапия суммирована в таблице 3.5.6. Общий объем инфузии был выше в группе врастания плаценты. Он составил 2000 (1500 – 2200) мл при placenta accreta, 1900 (1500 – 2400) мл при placenta increta ( $p = 0,916$ ), 2000 (1600 – 4500) мл при placenta percreta и 1400 (1200 – 1800) мл в группе сравнения ( $p = 0,004$  для сравнения пациенток с вращанием плаценты и пациенток группы сравнения). Трансфузия СЗП чаще была необходима при вращании плаценты (35,0%, 34,6% и 60,0%, соответственно), чем в группе сравнения (8,0%),  $p = 0,001$ . Значимых различий внутри группы вращающейся плаценты выявлено не было ( $p = 0,567$ ).

Всем пациенткам с целью утеротонической терапии был использован окситоцин. Кроме того, всем пациенткам с вращанием плаценты вводились препараты транексамовой кислоты, применение которых также потребовалось 12% пациенток группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Гемостатический препарат протромплекс, содержащий факторы свертывания крови II, VII, IX и X, был использован только у пациенток с вращанием плаценты и не применялся у пациенток группы сравнения. Он вводился 10,0% пациенток с placenta accreta, 9,1% пациенток с placenta increta ( $p = 0,575$ ) и 1 из 5 пациенток с placenta percreta.

Таблица 3.5.6. Структура и объем инфузионно-трансфузионной терапии.

| Параметр                            | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50)    | p-value*              |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Общий объем трансфузии жидкости, мл | 2000<br>(1500 – 2200)        | 1900<br>(1500 – 2400)        | 2000<br>(1600 – 4500)        | <b>1400</b><br><b>(1200 – 1800)</b> | <b>0,004</b><br>0,916 |

|                                 |                       |                       |                      |                       |                        |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Трансфузия СЗП, абс. (%)        | 14 (35,0%)            | 19 (34,6%)            | 3 (60,0%)            | <b>4 (8,0%)</b>       | <b>0,001</b><br>0,567  |
| Объем трансфузии СЗП, мл        | 1200<br>(945 – 1535)  | 1045<br>(900 – 1355)  | 1040<br>(895 – 1590) | 1020<br>(660 – 1440)  | 0,136<br>0,392         |
| Окситоцин, мл                   | 10<br>(10 – 20)       | 15<br>(10 – 20)       | 10<br>(10 – 20)      | 10<br>(10 – 20)       | 0,606<br>0,258         |
| Транексамовая кислота, абс. (%) | 40 (100%)             | 55 (100%)             | 5 (100%)             | 6 (12,0%)             | <b>&lt;0,001</b><br>NA |
| Транексамовая кислота, мг       | 2000<br>(1500 – 2000) | 2000<br>(1000 – 2500) | 1000                 | 1000<br>(1000 – 1500) | 0,137<br>0,441         |
| Протромплекс, абс. (%)          | 4 (10,0%)             | 5 (9,1%)              | 1 (20,0%)            | <b>0 (0%)</b>         | <b>0,015</b><br>0,575  |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta. СЗП – свежзамороженная плазма.

### 3.6. Перинатальные исходы пациенток с вращением плаценты

Антропометрические характеристики новорожденных и оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни представлены в таблице 3.6.1. Не было выявлено значимых различий новорожденных по их весу и росту. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни была несколько ниже в группе placenta percreta. Не было выявлено значимых отличий при оценке по шкале Апгар между подгруппами placenta accreta и placenta percreta, однако отмечена тенденция к более высокой оценке на 5-ой минуте жизни в группе сравнения (8 (8 – 9)), по сравнению с группой вращающейся плаценты (8 (8 – 8),  $p = 0,084$ ).



Таблица 3.6.1. Антропометрические характеристики новорожденных детей и их оценка по шкале Апгар.

| Параметр   | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*       |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Вес, г   | 2590<br>(2315 – 2900)        | 2600<br>(2427 – 2780)        | 2500<br>(1268 – 2990)        | 2705<br>(2330 – 2880)            | 0,424<br>0,544 |
| Рост, см   | 47<br>(46 – 50)              | 47<br>(46 – 49)              | 46<br>(45,5 – 48,5)          | 48<br>(45 – 50)                  | 0,242<br>0,379 |
| Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте жизни, баллов | 7 (7 – 8)                    | 7 (7 – 8)                    | 7 (6,5 – 7,5)                | 7,5 (7 – 8)                      | 0,399<br>0,251 |
| Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте жизни, баллов | 8 (8 – 8)                    | 8 (8 – 8)                    | 8 (7 – 8)                    | 8 (8 – 9)                        | 0,084<br>0,848 |

\* p<sub>1</sub> – вращение плаценты vs предлежание плаценты; p<sub>2</sub> – placenta accreta vs placenta increta.

В таблице 3.6.2. представлены отделения, в которые поступали новорожденные. Частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) была выше в группе вращающейся плаценты. Она составила 72,5% для подгруппы placenta accreta и 81,8% для подгруппы placenta increta. Все дети, рожденные в подгруппе placenta percreta, также поступили в это отделение. В группе сравнения только 8% детей были госпитализированы в ОРИТН (p < 0,001). При сравнении подгрупп placenta accreta и placenta increta значимых различий выявлено не было (p = 0,203). Срок пребывания новорожденных в стационаре был значимо выше в группе вращающейся плаценты и составил 15 (8,25 – 22,75) суток в подгруппе placenta accreta, 17 (12 – 20) суток в подгруппе placenta increta (p =

0,490), 14 (10 – 16,5) суток в подгруппе placenta percreta и 10 (5 – 14) суток в группе сравнения ( $p = 0,003$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.2. Отделение поступления новорожденных детей.

| Отделение поступления новорожденного                     | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*                  |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Отделение физиологии новорожденных                       | 10<br>(25,0%)                | 10<br>(18,2%)                | 0<br>(0%)                    | <b>45</b><br><b>(90,0%)</b>      | <b>&lt;0,001</b><br>0,290 |
| Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных | 29<br>(72,5%)                | 45<br>(81,8%)                | 5<br>(100%)                  | <b>4</b><br><b>(8,0%)</b>        | <b>&lt;0,001</b><br>0,203 |
| Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей   | 1<br>(2,5%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,557<br>0,421            |
| Срок пребывания в стационаре, суток                      | 15<br>(8,25 – 22,75)         | 17<br>(12 – 20)              | 14<br>(10 – 16,5)            | <b>10</b><br><b>(5 – 14)</b>     | <b>0,003</b><br>0,490     |

\*  $p_1$  – вставание плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta.

Большинству рожденных детей у женщин с вставанием плаценты потребовалось проведение респираторной терапии (табл. 3.6.3). Частота первичного назначения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких

(ВЧОВЛ) составила 22,5% в подгруппе placenta accreta, 25,5% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,467$ ) и 2 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta. Частота первичного назначения искусственной вентиляции легких с переменным потоком (ИВЛ Biphasic) составила 25,0% в подгруппе placenta accreta, 38,2% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,129$ ), 2 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta. Частота первичного назначения искусственной вентиляции легких с контролируемой поддержкой (ИВЛ A/C) составила 15,0% в подгруппе placenta accreta, 20,0% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,587$ ), 1 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta. Среди неинвазивных методов респираторной поддержки в подавляющем большинстве случаев назначали применение неинвазивной искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (СИПАП) – частота первичного назначения СИПАП составила 35% в подгруппе placenta accreta, 20% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,081$ ) и 10% – в группе сравнения ( $p = 0,022$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.3. Первичная респираторная терапия новорожденных.

| Вид респираторной терапии | Placenta accreta (n = 40) | Placenta increta (n = 55) | Placenta percreta (n = 5) | Предлежание плаценты (n = 50) | p-value*                  |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| ВЧОВЛ (HFOV)              | 9<br>(22,5%)              | 14<br>(25,5%)             | 2<br>(40,0%)              | <b>0</b>                      | <b>&lt;0,001</b><br>0,467 |
| ИВЛ (Biphasic)            | 10<br>(25,0%)             | 21<br>(38,2%)             | 2<br>(60,0%)              | <b>0</b>                      | <b>&lt;0,001</b><br>0,129 |
| ИВЛ (A/C)                 | 6<br>(15,0%)              | 8<br>(14,6%)              | 1<br>(20,0%)              | <b>0</b>                      | <b>&lt;0,001</b><br>0,587 |
| СИПАП (CPAP)              | 14<br>(35,0%)             | 11<br>(20,0%)             | 0                         | <b>5</b><br><b>(10,0%)</b>    | <b>0,022</b><br>0,081     |

|     |        |        |   |        |       |
|-----|--------|--------|---|--------|-------|
| ВПК | 1      | 1      | 0 | 1      | 0,707 |
|     | (2,5%) | (1,8%) |   | (2,0%) | 0,667 |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta; СИПАП – режим неинвазивной искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (англ. – Constant Positive Airway Pressure); ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (англ. – High-frequency Oscillatory Ventilation); ИВЛ (Biphasic) – искусственная вентиляция легких с переменным потоком; ИВЛ А/С – искусственная вентиляция легких с контролируемой поддержкой (англ. – Assist Controlled Ventilation); ВПК – высокопоточные канюли.

У многих детей в процессе лечения проводили замену вида респираторной терапии. Суммарные частоты применения представлены в таблице 3.6.4. Частота применения высокочастотной осцилляторной вентиляции легких (ВЧОВЛ) и составила 35% в подгруппе placenta accreta, 40% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,390$ ) и 2 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta. Частота применения искусственной вентиляции легких с переменным потоком (ИВЛ Biphasic) составила 40% в подгруппе placenta accreta, 61,8% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,029$ ), 3 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta. Частота применения искусственной вентиляции легких с контролируемой поддержкой (ИВЛ А/С) составила 22,5% в подгруппе placenta accreta, 21,8% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,565$ ), 1 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta.

Неинвазивные методы респираторной поддержки новорожденных чаще применялись в группе вращающейся плаценты (табл. 3.6.4). Так, частота применения неинвазивной искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (СИПАП) составила 70% в подгруппе placenta accreta, 80% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,189$ ), 5 из 5 пациенток в

подгруппе placenta percreta и 10% – в группе сравнения ( $p < 0,001$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения). Частота применения высокопоточных канюль (ВПК) составила 30% в подгруппе placenta accreta, 27,3% – в подгруппе placenta increta ( $p = 0,474$ ), 1 из 5 пациенток в подгруппе placenta percreta и 8% – в группе сравнения ( $p = 0,003$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.4. Респираторная терапия новорожденных.

| Вид респираторной терапии | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*                         |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ВЧОВЛ (HFOV)              | 14<br>(35,0%)                | 22<br>(40,0%)                | 2<br>(40,0%)                 | <b>0</b>                         | <b>&lt;0,001</b><br>0,390        |
| ИВЛ (Biphasic)            | <b>16</b><br><b>(40,0%)</b>  | <b>34</b><br><b>(61,8%)</b>  | 3<br>(60,0%)                 | <b>0</b>                         | <b>&lt;0,001</b><br><b>0,029</b> |
| ИВЛ (A/C)                 | 9<br>(22,5%)                 | 12<br>(21,8%)                | 1<br>(20,0%)                 | <b>0</b>                         | <b>&lt;0,001</b><br>0,565        |
| СИПАП (CPAP)              | 28<br>(70,0%)                | 44<br>(80,0%)                | 5<br>(100,0%)                | <b>5</b><br><b>(10,0%)</b>       | <b>&lt;0,001</b><br>0,189        |
| ВПК                       | 12<br>(30,0%)                | 15<br>(27,3%)                | 1<br>(20,0%)                 | <b>4</b><br><b>(8,0%)</b>        | <b>0,003</b><br>0,474            |

\*  $p_1$  – вставание плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta; СИПАП – режим неинвазивной искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением (англ. – Constant Positive Airway Pressure); ВЧОВЛ – высокочастотная осцилляторная вентиляция легких (англ. – High-frequency Oscillatory Ventilation); ИВЛ (Biphasic) – искусственная вентиляция легких с переменным потоком; ИВЛ А/С – искусственная вентиляция легких с контролируемой поддержкой (англ. – Assist Controlled Ventilation); ВПК – высокопоточные канюли.

Наиболее частыми признаками нарушений гемостаза у новорожденных были кровоизлияния в кожу, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени и желудочное кровотечение. Не было выявлено значимых различий по частоте выявления указанных признаков в группах и подгруппах сравнения (табл. 3.6.5). Частота развития кровоизлияний в кожу составила 17,5% и 20% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,487$ ), они не встречались в подгруппе placenta percreta и были отмечены у 16% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,476$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения). Частота внутрижелудочковых кровоизлияний I степени составила 10% и 12,7% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,472$ ), они не встречались в подгруппе placenta percreta и были отмечены у 20% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,107$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения). Частота желудочных кровотечений составила 10% и 5,5% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,326$ ), они не встречались в подгруппе placenta percreta и были отмечены у 2% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,188$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.5. Признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и/или нарушений системы гемостаза у новорожденных.

| Заболевание          | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*       |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Кровоизлияние в кожу | 7<br>(17,5%)                 | 11<br>(20,0%)                | 0<br>(0%)                    | 8<br>(16,0%)                     | 0,476<br>0,487 |

|   |              |              |           |               |                |
|---|--------------|--------------|-----------|---------------|----------------|
| Внутрижелудочковое кровоизлияние степени I  | 4<br>(10,0%) | 7<br>(12,7%) | 0<br>(0%) | 10<br>(20,0%) | 0,107<br>0,472 |
| Желудочное кровотечение                     | 4<br>(10,0%) | 3<br>(5,5%)  | 0<br>(0%) | 1<br>(2,0%)   | 0,188<br>0,326 |
| Легочное кровотечение                       | 1<br>(2,5%)  | 2<br>(3,6%)  | 0<br>(0%) | 2<br>(4,0%)   | 0,541<br>0,619 |
| Внутрижелудочковое кровоизлияние степени II | 1<br>(2,5%)  | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%) | 2<br>(4,0%)   | 0,258<br>0,421 |
| Кровоизлияние из мест инъекций              | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%) | 1<br>(2,0%)   | 0,333<br>NA    |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Наиболее частыми признаками нарушений кроветворения у новорожденных были гипербилирубинемия и анемия (табл. 3.6.6). Частота развития гипербилирубинемии составила 47,5% и 23,6% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,028$ ), она имела место у 4 из 5 новорожденных подгруппы placenta percreta и была отмечена у 30% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,293$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения). Частота развития анемии новорожденных составила 35% и 29,1% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,348$ ), она имела место у 1 из 5 новорожденных подгруппы placenta percreta и была отмечена у 20% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,108$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.6. Признаки нарушения кроветворения у новорожденных.

| Заболевание        | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*              |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Гипербилирубинемия | <b>19</b><br><b>(47,5%)</b>  | <b>13</b><br><b>(23,6%)</b>  | 4<br>(80,0%)                 | 15<br>(30,0%)                    | 0,293<br><b>0,028</b> |
| Анемия             | 14<br>(35,0%)                | 16<br>(29,1%)                | 1<br>(20,0%)                 | 10<br>(20,0%)                    | 0,108<br>0,348        |
| Гипогликемия       | 2<br>(5,0%)                  | 2<br>(3,6%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0,0%)                      | 0,194<br>0,563        |
| Полицитемия        | 1<br>(2,5%)                  | 1<br>(1,8%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                        | 0,443<br>0,667        |
| Тромбоцитопения    | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,333<br>NA           |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Наиболее частыми заболеваниями дыхательной системы (табл. 3.6.7) у новорожденных были пневмония, респираторный дистресс-синдром (РДС) и транзиторное тахипное новорожденных (ТТН). Частота пневмонии составила 32,5% и 27,3% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,444$ ), она имела место у 1 из 5 новорожденных подгруппы placenta percreta и у 8% новорожденных группы сравнения ( $p < 0,001$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения). Частота РДС составила 25% и 29,1% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,420$ ), она имела место у 2 из 5 новорожденных подгруппы placenta percreta. Частота ТТН составила 12,5% и 10,9% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,528$ ), оно было отмечено у 2 из 5 новорожденных подгруппы placenta percreta и у 8% новорожденных группы



сравнения ( $p = 0,267$  для сравнения новорожденных группы вастания плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.7. Заболевания дыхательной системы новорожденных.

| Заболевание                         | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*                  |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Пневмония                           | 13<br>(32,5%)                | 18<br>(27,3%)                | 1<br>(20,0%)                 | 4<br>(8,0%)                      | <b>&lt;0,001</b><br>0,444 |
| Респираторный дистресс-синдром      | 10<br>(25,0%)                | 16<br>(29,1%)                | 2<br>(40,0%)                 | 0<br>(0%)                        | <b>&lt;0,001</b><br>0,420 |
| Транзиторное тахипноэ новорожденных | 5<br>(12,5%)                 | 6<br>(10,9%)                 | 2<br>(40,0%)                 | 4<br>(8,0%)                      | 0,267<br>0,528            |
| Асфиксия при рождении               | 2<br>(5,0%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 4<br>(8,0%)                      | 0,096<br>0,175            |
| Ателектаз легкого                   | 2<br>(5,0%)                  | 3<br>(5,45%)                 | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,347<br>0,649            |
| Пневмоторакс                        | 2<br>(5,0%)                  | 3<br>(5,5%)                  | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,347<br>0,649            |
| Апноэ                               | 1<br>(2,5%)                  | 2<br>(3,6%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                        | 0,293<br>0,619            |
| Гидроторакс                         | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,333<br>NA               |
| Дыхательная недостаточность         | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,333<br>NA               |

|                          |           |           |           |             |             |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| Бронхолегочная дисплазия | 0<br>(0%) | 0<br>(0%) | 0<br>(0%) | 1<br>(2,0%) | 0,333<br>NA |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Наиболее частыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы (табл. 3.6.8) у новорожденных были межпредсердное сообщение (МПС), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Частота МПС составила 17,5% и 25,5% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,193$ ). МПС не встречалось в подгруппе placenta percreta и было отмечено у 18% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,420$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения). Частота ДМЖП составила 17,5% и 20% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,487$ ). ДМЖП не встречалось в подгруппе placenta percreta и было отмечено у 10% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,148$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.8. Заболевания сердечно-сосудистой системы новорожденных.

| Заболевание                        | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*       |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Межпредсердное сообщение           | 7<br>(17,5%)                 | 14<br>(25,5%)                | 0<br>(0%)                    | 9<br>(18,0%)                     | 0,420<br>0,193 |
| Дефект межжелудочковой перегородки | 7<br>(17,5%)                 | 11<br>(20,0%)                | 0<br>(0%)                    | 5<br>(10,0%)                     | 0,148<br>0,487 |

|  |             |             |           |             |                |
|--|-------------|-------------|-----------|-------------|----------------|
| Дефект<br>междпредсердной<br>перегородки | 2<br>(5,0%) | 1<br>(1,8%) | 0<br>(0%) | 1<br>(2,0%) | 0,593<br>0,381 |
| Гидроперикард                            | 0<br>(0%)   | 1<br>(1,8%) | 0<br>(0%) | 0<br>(0%)   | 0,667<br>0,579 |
| Легочная<br>гипертензия                  | 0<br>(0%)   | 0<br>(0%)   | 0<br>(0%) | 1<br>(2,0%) | 0,333<br>NA    |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Наиболее распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) новорожденных была дискинезия ЖКТ (табл. 3.6.9). Она была несколько чаще диагностирована у новорожденных подгруппы placenta increta (18,2%), чем у новорожденных placenta accreta (5%,  $p = 0,051$ ). Дискинезия ЖКТ не была выявлена в подгруппе placenta percreta (0 из 5) и встречалась в 14% наблюдений группы сравнения ( $p = 0,457$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.9. Заболевания желудочно-кишечного тракта новорожденных.

| Заболевание                                  | Placenta<br>accreta<br>(n = 40) | Placenta<br>increta<br>(n = 55) | Placenta<br>percreta<br>(n = 5) | Предлежание<br>плаценты<br>(n = 50) | p-<br>value*   |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Дискинезия<br>желудочно-<br>кишечного тракта | 2<br>(5,0%)                     | 10<br>(18,2%)                   | 0<br>(0%)                       | 7<br>(14,0%)                        | 0,457<br>0,051 |
| Некротизирующий<br>энтероколит               | 0<br>(0%)                       | 0<br>(0%)                       | 0<br>(0%)                       | 1<br>(2,0%)                         | 0,333<br>NA    |
| Кандидоз<br>кишечника/кожи                   | 0<br>(0%)                       | 0<br>(0%)                       | 0<br>(0%)                       | 1<br>(2,0%)                         | 0,333<br>NA    |

\*  $p_1$  – вращание плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Заболевания ЛОР-органов (острый ринит, острый отит) встречались у новорожденных в единичных наблюдениях (табл. 3.6.10). Частота пре-/ретинопатии составила 12,5% и 7,3% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,304$ ). Она не встречалась в подгруппе placenta percreta и была отмечена у 6% новорожденных группы сравнения ( $p = 0,386$  для сравнения новорожденных группы вращающейся плаценты и группы сравнения).

Таблица 3.6.10. Заболевания ЛОР-органов и органов зрительной системы новорожденных.

| Заболевание      | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*       |
|------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Пре-/ретинопатия | 5<br>(12,5%)                 | 4<br>(7,3%)                  | 0<br>(0%)                    | 3<br>(6,0%)                      | 0,386<br>0,304 |
| Острый ринит     | 2<br>(5,0%)                  | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 2<br>(4,0%)                      | 0,407<br>0,175 |
| Острый отит      | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 0<br>(0%)                    | 1<br>(2,0%)                      | 0,333<br>NA    |

\*  $p_1$  – вращение плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

Заболевания мочевыделительной системы новорожденных представлены в таблице 3.6.11. Инфекция мочевыводящих путей была отмечена у 10% и 9,1% в подгруппах placenta accreta и placenta increta, соответственно ( $p = 0,575$ ). Она не встречалась в подгруппе placenta percreta и была отмечена у 4%

новорожденных группы сравнения ( $p = 0,224$  для сравнения новорожденных группы вставания плаценты и группы сравнения). Острое почечное повреждение было отмечено в единичных наблюдениях.

Таблица 3.6.11. Заболевания мочевыделительной системы новорожденных.

| Заболевание                  | Placenta accreta<br>(n = 40) | Placenta increta<br>(n = 55) | Placenta percreta<br>(n = 5) | Предлежание плаценты<br>(n = 50) | p-value*       |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Инфекция мочевыводящих путей | 4<br>(10,0%)                 | 5<br>(9,1%)                  | 0<br>(0%)                    | 2<br>(4,0%)                      | 0,224<br>0,575 |
| Острое почечное повреждение  | 0<br>(0%)                    | 1<br>(1,8%)                  | 0<br>(0%)                    | 2<br>(4,0%)                      | 0,258<br>0,579 |

\*  $p_1$  – вставание плаценты vs предлежание плаценты;  $p_2$  – placenta accreta vs placenta increta;

### 3.7. Эффективность управляемой баллонной тампонады матки при предлежании плаценты

Для оценки эффективности УБТ послеродовой матки при предлежании плаценты были рандомизированы 2 группы пациентов с предлежанием плаценты. Все операции были в плановом порядке, накануне операции хирург выбирал запечатанный конверт, в котором предполагалась или не предполагалась УБТ. Для УБТ использовался баллон Жуковского. У 25 из 50 пациенток была проведена УБТ (табл. 3.7.1). Пациентки подгруппы с УБТ были сопоставимы с пациентками подгруппы без УБТ по возрасту и сроку беременности. Хотя пациентки подгруппы без УБТ были в среднем на 4 см

ниже, данный эффект носит случайный характер, поскольку вес и индекс массы тела пациенток значимо не различался. Средний вес пациенток подгруппы с УБТ составил  $70,8 \pm 9,8$  кг, подгруппы без УБТ –  $73,4 \pm 12,3$  кг ( $p = 0,428$ ). Средний индекс массы тела пациенток подгруппы с УБТ составил  $27,1 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>, подгруппы без УБТ –  $26,7 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,791$ ).

Таблица 3.7.1. Клинико-антропометрическая характеристика пациенток группы сравнения в зависимости от применения управляемой баллонной тампонады послеродовой матки.

| Параметр               | УБТ+<br>(n = 25)                         | УБТ–<br>(n = 25)                         | p-value      |
|------------------------|--|--|--------------|
| Возраст, лет           | 34,5 (31,0 – 39,25)                      | 36,5 (33 – 40,75)                        | 0,425        |
| Срок родов, дней       | 253 (244,8 – 262,0)<br>(36 недель 2 дня) | 254 (246,0 – 264,2)<br>(36 недель 3 дня) | 0,432        |
| <b>Рост, см</b>        | <b>162,2 ± 5,3</b>                       | <b>166,0 ± 4,5</b>                       | <b>0,011</b> |
| Вес, кг                | 70,8 ± 9,8                               | 73,4 ± 12,3                              | 0,428        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 27,1 ± 4,6                               | 26,7 ± 4,6                               | 0,791        |

Нами не было выявлено значимых различий по величине интраоперационной кровопотери, частоте возникновения и объему кровопотери в раннем послеоперационном периоде и суммарной кровопотере пациенток подгруппы с УБТ послеродовой матки и пациенток подгруппы без УБТ (табл. 3.7.2). В подгруппе с УБТ послеоперационная кровопотеря имела место у трех пациенток в объеме 250, 300 и 900 мл. В подгруппе без УБТ – у трех пациенток в объеме 50, 100 и 550 мл. Суммарная кровопотеря в подгруппе с УБТ составила 825,0 (737,5 – 1650) мл, в подгруппе без УБТ – 750,0 (575,0 – 925,0) мл ( $p = 0,064$ ).

Таблица 3.7.2. Величина кровопотери характеристика пациенток группы сравнения в зависимости от применения управляемой баллонной тампонады послеродовой матки.

| Параметр                             | УБТ+<br>(n = 25)          | УБТ–<br>(n = 25)         | p-value |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| Интраоперационная кровопотеря, мл    | 750,0<br>(625,0 – 1238,0) | 675,0<br>(550,0 – 712,5) | 0,100   |
| Кровопотеря после операции, абс. (%) | 3 (11,5%)                 | 3 (12,5%)                | 0,627   |
| Кровопотеря после операции, мл       | 250; 300; 900             | 50; 100; 550             | 0,395   |
| Суммарная кровопотеря, мл            | 825,0<br>(737,5 – 1650,0) | 750,0<br>(575,0 – 925,0) | 0,064   |

Частота реинфузии аутоэритроцитов не различалась в подгруппах сравнения и составила 76,9% (n = 9) в подгруппе с УБТ и 75,0% (n = 8) в подгруппе без УБТ (p = 0,567). Средний объем реинфузии составил 260,0 (250,0 – 397,5) мл в подгруппе с УБТ и 250,0 (250,0 – 277,5) мл (p = 0,233). Средний гематокрит реинфузии составил 60,0 (55,0 – 60,0) % в подгруппе с УБТ и 52,5 (50,0 – 60,0) в подгруппе без УБТ (p = 0,247).

Уровень гемоглобина до операции не различался в подгруппах сравнения и составил  $108,8 \pm 10,9$  нг/мл в подгруппе с УБТ и  $113,8 \pm 9,3$  нг/мл в подгруппе без УБТ (p = 0,090). Уровень гемоглобина после операции также не различался и составил  $98,6 \pm 18,2$  нг/мл в подгруппе с УБТ и  $103,5 \pm 14,0$  нг/мл в подгруппе без УБТ (p = 0,287). Изменение уровня гемоглобина составило  $10,2 \pm 5,8$  в подгруппе с УБТ и  $10,2 \pm 2,1$  в подгруппе без УБТ (p = 0,997).

В результате клинического применения управляемой баллонной тампонады было отмечено, что у ряда пациенток экспульсия баллона происходила через незначительное время после его установки, в том числе, во время операции. Другим недостатком применения УБТ является затруднение диагностики послеродового кровотечения, объем которого на момент выявления (удаление баллона) зачастую превышает таковой у пациенток без УБТ за счет накопления крови в полости матки и отсутствия признаков наружного кровотечения.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За последние 100 лет частота вращаения плаценты увеличилась, и если раньше, она составляла 1 случай на 30000 родов, то в настоящее время есть данные об 1 случае на 272 родоразрешения, что связывают с увеличением проведения родоразрешения путем операции кесарево сечение. Не только это обуславливает все больший интерес к вращанию плаценты, а также и то, что данное осложнение вносит значительный вклад в структуру материнской смертности, оказывает влияние на сохранение репродуктивной функции матери. Родоразрешение пациенток с вращанием плаценты происходит на более ранних сроках беременности, нежели здоровых женщин, что необходимо для предотвращения жизнеугрожающего кровотечения, но данный фактор оказывает негативное влияние на состояние новорожденных, в результате чего они длительно находятся в отделениях интенсивной терапии и на респираторной поддержке. Именно поэтому основными векторами данной работы были определение наиболее оптимальных сроков родоразрешения беременных с вращанием плаценты, а также понимание глубины вращаения для выбора наиболее оптимальной тактики ведения таких пациенток.

На первом этапе работы мы проанализировали социально-экономические показатели (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы, место проживания), наличие вредных привычек, наличие в анамнезе заболеваний ЛОР-органов и органов системы зрения, заболеваний органов мочевыделительной системы, эндокринной сферы, желудочно-кишечного тракта, кардиологической патологии и не выявили значимых различий между пациентками группы вращаения плаценты и пациентками группы сравнения.

При анализе частоты гинекологической патологии было выявлено, что у пациенток с врастанием плаценты наружный генитальный эндометриоз встречается в 2,67 раза реже, чем у пациенток группы сравнения ( $p = 0,049$ ). Полип эндометрия в анамнезе пациенток с врастанием плаценты встречался в 3 раза чаще, чем у пациенток группы сравнения, однако выявленные изменения не достигли уровня статистической значимости ( $p = 0,070$ ). Кажущееся преобладание гинекологических заболеваний в группе без врастания плаценты, по-видимому, связано с тем, что большинство из вышеперечисленных состояний оказывают негативное влияние на фертильность [111, 112], снижая тем самым, число родов, в том числе и оперативных. В свою очередь, более низкое число оперативных родов в анамнезе снижают риск развития врастания плаценты [22].

Среди гинекологических операций значимых различий по их частоте выявлено не было. Наиболее частой операцией у пациенток обеих групп была миомэктомия (6% и 12%, соответственно), на втором месте – гистерорезектоскопия (4% и 6%, соответственно), на третьем – метропластика (2% в обеих группах).

Согласно данным некоторых исследователей, ряд патологий и процедур, приводящих к повреждению эндометрия и миометрия с возможной неполноценной регенерацией и замещением поврежденного участка соединительной тканью (миома матки и миомэктомия, синдром Ашермана, множественные выскабливания полости матки, абляция эндометрия, эмболизация маточных артерий и др.) ассоциированы с развитием врастания плаценты, тогда как другие авторы приходят к выводу об отсутствии данной взаимосвязи [36–39]. По нашим данным, наличие в анамнезе гинекологических операций на матке и эндометрии (миомэктомия, гистерорезектоскопия, метропластика, эмболизация маточных артерий,

иссечение тубного угла) не приводили к повышению частоты развития вращающейся плаценты.

При анализе структуры и исходов предыдущих беременностей было выявлено, что подавляющее большинство пациенток обеих групп были повторнобеременными. Первородящие пациентки имели рубец на матке после миомэктомии или других гинекологических операций. Среднее число беременностей не различалось в группах сравнения ( $p = 0,538$ ), тогда как среднее число родов было выше в группе вращающейся плаценты ( $p = 0,047$ ). Среднее число родов через естественные родовые пути было несколько ниже в группе вращающейся плаценты ( $p = 0,051$ ). Среднее число родов путем операции кесарева сечения было значительно выше в группе вращающейся плаценты ( $p = 0,001$ ). В группе вращающейся плаценты пациентки более часто имели более одной операции кесарева сечения в анамнезе – 64 (64%), чем пациентки группы сравнения – 17 (34%),  $p < 0,001$ . Таким образом было подтверждено, что высокая частота родоразрешения путем операции кесарева сечения является главной причиной вращающейся плаценты [28–31], а каждая последующая операция кесарева сечения только повышает риск развития вращающейся плаценты при следующей беременности [22].

При более детальном анализе было выявлено, что среднее число плановых операций кесарева сечения в анамнезе пациенток не различалась в группах сравнения ( $p = 0,167$ ), тогда как среднее число экстренных операций кесарева сечения было несколько выше в группе вращающейся плаценты ( $p = 0,055$ ). Таким образом, можно предположить, что в связи с некоторыми вынужденными особенностями операционной техники (низкий разрез близко к шейке матки при полном открытии, худшее заживление), экстренная операция кесарева сечения несет в дальнейшем несколько больший риск в отношении возникновения ниш в области рубца на матке, а также развития вращающейся плаценты, чем плановая операция.

Число самопроизвольных и медикаментозных абортов, неразвивающихся и внематочных беременностей не различалось в группах сравнения, что соответствует данным мета-анализа Iacovelli A. et al. (2020) [113]. В данном мета-анализе не была доказана роль выскабливания полости матки в анамнезе женщины в предикции вращающейся плаценты (ОШ = 1,87; 95% ДИ = 0,96 – 3,64). В нашей работе мы также не выявили статистически значимых различий по частоте выскабливаний полости матки и вакуум-аспираций эндометрия ( $p = 0,738$ ;  $p = 0,456$ , соответственно).

Таким образом, в группе вращающейся плаценты было выше среднее число родов (но не беременностей), среднее число родов путем операции кесарева сечения (но не через естественные родовые пути), среднее число экстренных (но не плановых) операций кесарева сечения.

По результатам проведенного ROC-анализа, наибольшей предиктивной способностью в отношении развития вращающейся плаценты обладает именно число операций кесарева сечения в анамнезе – площадь под кривой составила 0,655 ( $p = 0,049$ ), чувствительность – 66%, специфичность – 64% (порог отсечки 1,5).

При наличии рубца на матке после операции кесарева сечения, риск вращающейся плаценты возрастает в 1,65 раза (95% ДИ = 0,84 – 3,26), рубца на матке после двух операций кесарева сечения – в 1,90 раза (95% ДИ = 0,96 – 3,74), после трех операций кесарева сечения – в 1,90 раза (95% ДИ = 0,95 – 3,81). При этом, если у пациентки в анамнезе две и более операций кесарева сечения, риск в 1,51 раза (95% ДИ = 1,18 – 1,95) выше, чем при рубце на матке после одного кесарева сечения или одной гинекологической операции.

Полученные данные в значительной степени совпадают с данными литературы. Согласно данным Iacovelli A. et al. (2020), при наличии предлежания плаценты и операции кесарева сечения в анамнезе

чувствительность предикции врастания плаценты составляет 87,2%, специфичность 54,1% ( $p = 0,01$ ) [113].

По данным мета-анализа Bremen De Mucio et al. (2019), наличие рубца на матке после одной операции кесарева сечения повышает риск врастания плаценты в 3,02 (95%ДИ = 1,50 – 6,08) раза, вторая операция в анамнезе повышает риск ещё в 1,28 раза (95%ДИ = 0,73 – 2,26), третья – ещё в 1,96 раза (95% ДИ = 1,39 – 2,99), а четвертая – ещё в 1,82 (95%ДИ = 0,54 – 6,12) [22].

На следующем этапе работы мы проанализировали данные УЗ-исследования. Из-за небольшого числа пациенток с *placenta percreta*, основное внимание уделили возможностям диагностики врастания плаценты и дифференцировки *placenta accreta* и *placenta increta*. При анализе локализации плаценты, ожидаемо было показано, что при локализации по задней стенке матки риск врастания плаценты наименьший, по передней стенке матки – наибольший, что, очевидно, связано с расположением рубца на матке после операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом [63]. Кроме того, полное предлежание плаценты по данным УЗИ было ассоциировано как с наличием врастания плаценты, так и со степенью его тяжести.

Многие исследователи отмечают, в том числе Berkley E.M. и Abuhamad A., что с прогрессированием беременности, во втором и третьем триместрах, врастание плаценты приобретает выраженные ультразвуковые особенности [60]. Эти данные практически полностью совпадают с полученными нами результатами, где были выявлены следующие ультразвуковые особенности врастания плаценты: истончение миометрия, нарушение целостности стенки мочевого пузыря, расширение межворсинчатого пространства, бугристость материнской поверхности плаценты, плацентарная грыжа, нарушение сосудистой архитектоники плаценты и снижение дифференциации

миометрия. В свою очередь отсутствие таких значимых признаков, как плацентарные лакуны, поперечное расположение сосудов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, может быть связано с диагностическими особенностями при проведении исследования [72]. Важно отметить, что ни один ультразвуковой признак из вышеперечисленных не был ассоциирован со степенью тяжести врастания плаценты.

Согласно данным Twickler D.M. et. al. толщина миометрия, составляющая 1 мм, была предиктором всех случаев аномальной инвазии плаценты и имела высокую чувствительность признака 100%, что получено и в нашем исследовании, где толщина миометрия менее 1 мм значимо чаще встречалась при врастании плаценты ( $p < 0,001$ ).

Наиболее специфическим маркером врастания плаценты считается изменение зоны соприкосновения стенок матки и мочевого пузыря. При врастании плаценты визуализируется деформация данной области, прерывистость линии, повышенная васкуляризация при сагиттальном ЦДК [63, 76, 77]. Согласно полученным данным, нарушение целостности стенки мочевого пузыря значимо чаще встречалось при врастании плаценты, чем у пациенток группы сравнения ( $p = 0,031$ ).

Таким образом, диагностическая ценность отдельных ультразвуковых признаков остается небольшой, а некоторые признаки, описанные в литературе в качестве специфичных, встречались одинаково часто как при врастании плаценты, так и в группе сравнения. В связи с вышеперечисленным, при определении ультразвукового заключения важно оценивать все ультразвуковые признаки в сочетании друг с другом и данными анамнеза пациентки.

Затем были проанализированы данные МРТ-исследования. Срок выполнения МРТ-исследования был сопоставим в группах сравнения. Признаками, ассоциированными с наличием врастания плаценты, оказались

множественные лакуны, выбухание стенки матки и истончение миометрия в зоне предполагаемого врастания плаценты. При этом цервико-тригональная гиперплазия встречалась только у пациенток с *placenta increta* и *placenta percreta*, но не у пациенток с *placenta accreta*. Наши данные совпадают с С. Palacios-Jaraquemada et.al., который говорит о таких признаках, как выбухание стенки матки, интенсивность гетерогенного сигнала, внутриплацентарные ленты и некоторых других, и отмечает, что особенно важным является совокупный анализ полученных признаков [82].

Чувствительность МРТ диагностики врастания плаценты составила 84%. Важно отметить, что чувствительность МРТ-исследования превосходит чувствительность ультразвукового исследования. Несмотря на это требуются дополнительные исследования для сравнения диагностической точности обоих методов в отношении глубины врастания [82].

Стоит отметить, что чувствительность диагностики *placenta accreta* сопоставима для МРТ (61,5%) и УЗИ (62,5%), тогда как чувствительность диагностики *placenta increta* выше для МРТ (97,4%), чем для УЗИ (87,3%), что уже на данном этапе может позволить более точно предположить глубину врастания плаценты. Несмотря на это требуются дополнительные исследования для сравнения диагностической точности обоих методов в отношении глубины врастания

С целью повышения диагностической точности врастания плаценты в настоящем исследовании был разработан метод анализа плазмы периферической крови беременных по уровню экспрессии микроРНК и их белковых мишеней, ассоциированных с высоко инвазивным фенотипом клеток трофобласта. Одним из идентифицированных маркеров врастания плаценты, статистически значимо коррелирующего со степенью тяжестью данной патологии, оказался кластерин. Кластерин (аполипопротеин J) вовлечен в различные физиологические клеточные процессы, его функция

определяется структурой самой молекулы [114]. Существуют две изоформы кластерина, синтезируемые в клетке в результате альтернативного сплайсинга – секреторная и ядерная. Секреторная форма кластерина является гликозилированным белком массой 76-80 кДа, состоящим из  $\alpha$  и  $\beta$  цепей, связанных пятью дисульфидными связями. Ядерная форма (55 кДа) кластерина является низкогликозилированным белком, синтезируется на мРНК, образуемой в результате альтернативного сплайсинга, и транслоцируется из цитоплазмы в ядро. Ядерная форма кластерина выполняет проапоптотические функции, в то время как секреторная форма кластерина отвечает за выживание клетки и ее пролиферацию. Превалирование той или иной формы в клетке тонко регулируется и на примере опухолевой клетки было показано, что ее выживаемость связана с повышенной экспрессией секреторной формы кластерина и резким снижением уровня экспрессии ядерной формы кластерина [115]. Уровень экспрессии кластерина регулируется на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Регуляторами транскрипции кластерина являются активатор апоптотического каскада p53 [116] и транскрипционный фактор В-М $\mu$ В, вовлеченный в регуляцию выживаемости, пролиферации и дифференцировки клеток [117]. В свою очередь кластерин регулирует активность транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, играющего важную роль в жизнеспособности клетки, ее подвижности, пролиферации и трансформации, воспалении [118]. Посттранскрипционными регуляторами уровня экспрессии кластерина являются малые некодирующие РНК. Согласно четырем электронным базам данных miRWalk, miRanda, RNA22 и Targetscan, потенциальными регуляторами уровня экспрессии кластерина, например, являются микроРНК miR-320a, miR-30a-5p, miR-17-5p, miR-21-5p, miR-30c-5p, miR-1323, miR-25-3p, miR-138-5p, miR-34a-5p, miR-92a-3p, среди которых экспериментально доказанными регуляторами экспрессии кластерина являются miR-17-5p, miR-21-5p согласно базе данных MirTargetlink. В настоящей работе была выявлена статистически значимая обратная корреляция между уровнем экспрессии кластерина и регулирующих



его микроРНК miR-21-5p, miR-25-3p, miR-92a-3p, miR-320a, miR-17-5p. Доказана специфичность экспрессии кластерина для клеток синцитиотрофобласта и эндотелия ворсин хориона [10], а также обнаружена повышенная его экспрессия при преэклампсии как в плаценте [10], так и в плазме периферической крови [119], ключевым патогенетическим звеном которой является дисрегуляция фенотипической трансформации клеток трофобласта и снижение их инвазивной способности.

Согласно современным представлениям о патогенезе вращаения плаценты ключевым фактором возникновения данного заболевания является аномально агрессивный эпителиально-мезенхимальный переход вневорсинчатых клеток трофобласта, обеспечивающий их высокую инвазивность на протяжении всей беременности. До настоящего времени отсутствовали данные об изменении экспрессии и роли этого белка в развитии патологического прикрепления плаценты. Кроме того, впервые выявлены статистически значимые обратные корреляции содержания кластерина и регулирующих уровень его экспрессии микроРНК (miR-92a-3p, miR-17-5p, miR-21-5p, miR-320a). Согласно литературным данным, уровень экспрессии посттранскрипционных регуляторов гена кластерина меняется при заболеваниях, ассоциированных с аномальной инвазией клеток, а именно: снижение уровня экспрессии в плаценте при преэклампсии микроРНК miR-92a-3p, miR-17-5p [120], miR-21-5p [121], miR-320a [122]; повышение уровня экспрессии miR-25-3p, ингибирующей клеточную адгезию и индуцирующую клеточную миграцию в опухолевой ткани почки [123]. Таким образом, при вращаении плаценты, характеризующемся повышенной инвазией клеток трофобласта, изменения экспрессии кластерина и его посттранскрипционных регуляторов оказались прямо противоположными таковым при преэклампсии, в основе возникновения которой лежит сниженная инвазия клеток трофобласта. Этот факт подчеркивает важность использования данных молекул для диагностики вращаения плаценты. В настоящем исследовании на

основе полученных в работе значений содержания кластерина и экспрессии регулирующих его микроРНК miR-21-5p, miR-92a-3p и miR-320a в плазме периферической крови были построены модели логистической регрессии, которые при сочетанном определении в различных комбинациях с 88.8–100% чувствительностью и 91.6–100% специфичностью диагностируют наличие у беременной вращающейся плаценты различной степени тяжести на сроке 31-34 недели.

Известно, что запуск программы ЭМП осуществляют ростовые факторы, синтезируемые в клетках стромы и активирующие различные сигнальные пути: TGF- $\beta$ /BMP, WNT/ $\beta$ -catenin, Hedgehog, Notch и PI3K/АКТ [124]. Результатом активации данных сигнальных путей является экспрессия репрессоров транскрипции E-кадгерина, таких как Snail, Slug, Smuc, Twist, E12/E47, dEF1, ZEB1, ZEB2 [125]. E-кадгерин с молекулярной массой 120 кДа является трансмембранным протеогликаном, состоящим из пяти повторяющихся внеклеточных доменов, осуществляющих связь с другими клетками по типу «гомофильной адгезии», и из цитоплазматического домена, взаимодействующего с актиновым цитоскелетом посредством контакта с  $\alpha$ -/ $\beta$ -катенинами [126]. Существует две формы E-кадгерина: мембраносвязанный E-кадгерин и растворимый E-кадгерин, образуемый путем протеолитического отщепления внеклеточного домена. В настоящем исследовании в плазме крови беременных женщин мы обнаружили два растворимых N-концевых фрагмента E-кадгерина с массой 87,4 кДа и 60,6 кДа, и соотношение этих двух форм изменялось только в случае прирастания плаценты, но не при вращении и прорастании плаценты, при сравнении с практически здоровыми беременными женщинами. Точное происхождение этих фрагментов в плазме крови не было установлено в этом исследовании, но, поскольку были использованы первичные антитела к E-кадгерину, специфичные для его внеклеточного домена, то секреция двух растворимых форм E-кадгерина, по-видимому, обусловлена активностью, по крайней мере, двух протеаз. Кроме

того, снижение содержания фрагмента E-кадгерина массой 87 кДа в плазме крови женщин с прирастанием плаценты, пропорциональное содержанию полноразмерной трансмембранной формы E-кадгерина, может быть обусловлено повышенной экспрессией hsa-miR-17-5p, являющейся его посттранскрипционным регулятором. Данное предположение подкрепляется выявленной в настоящей работе статистически значимой обратной корреляцией содержания 87 кДа фрагмента E-кадгерина и уровнем экспрессии hsa-miR-17-5p в плазме периферической крови беременных с прирастанием плаценты. Обнаруженное в настоящей работе повышенное образование фрагмента внеклеточного домена E-кадгерина массой 60,6 кДа в случае прирастания плаценты по сравнению с нормой может быть обусловлено чрезмерной активностью дополнительной протеазы, которая, по-видимому, преобладает над активностью протеазы, ответственной за образование фрагмента E-кадгерина массой 87 кДа. Одновременное расщепление внеклеточного домена E-кадгерина в разных сайтах может обеспечить высокоэффективный механизм для разрушения межклеточных контактов, опосредованных E-кадгерином, что является предпосылкой для аномальной миграции клеток трофобласта. Накопление растворимой формы E-кадгерина 60,6 кДа, с одной стороны, может предотвращать межклеточные контакты, а с другой стороны, может повышать активность дезинтегрин, металлопротеиназ (ADAM) и матриксных металлопротеиназ, обеспечивая клеточную миграцию и пролиферацию [127–129]. Кроме того, анализ плацентарной ткани при вращении плаценты выявил чрезмерную экспрессию матриксных металлопротеиназ MMP2, MMP7 и MMP9 [40], [41], [130] что поддерживает высокую инвазивность вневорсинчатых клеток трофобласта путем повышенного протеолиза E-кадгерина, тем самым формируя положительную обратную связь. Кроме того, растворимая форма E-кадгерина может высвобождаться в составе внеклеточных везикул и индуцировать ангиогенез посредством активации  $\beta$ -катенинового и NF- $\kappa$ B-сигнального путей [129]. Эти данные подтверждают наличие проангиогенного фенотипа плаценты при ее

врастании, характеризующегося сниженным уровнем экспрессии антиангиогенного sFlt-1 и повышенным уровнем ангиогенных факторов роста (VEGF, ангиопоэтин-2) [131].

Растворимая форма Е-кадгерина может образовываться и в результате протеолитического воздействия мембраносвязанной формы МТ2-ММР [132]. Известно, что секреторная форма кластерина является негативным регулятором мембраносвязанной формы матриксной металлопротеиназы МТ6-ММР [133], поэтому не исключена взаимосвязь между обнаруженным нами сниженным уровнем экспрессии кластерина и повышенным содержанием одной из растворимых форм Е-кадгерина в плазме периферической крови женщин с прирастанием плаценты. Отсутствие изменений уровня экспрессии Е-кадгерина в случаях *placenta increta* и *placenta percreta*, вероятно, обусловлено различиями в активности сигнальных путей, характерных для определенного типа ткани: инвазия ворсин хориона в случае *placenta accreta* ограничивается децидуальным слоем эндометрия, а в случае *placenta increta* и *placenta percreta* ворсины хориона прорастают миометрий. Кроме того, зарубежными коллегами доказано, что снижение уровня экспрессии мембраносвязанной формы Е-кадгерина не является достаточным для эффективной регуляции ЭМП [134, 135], возможно поэтому мы не обнаружили корреляцию между уровнем экспрессии двух форм Е-кадгерина и тяжестью врастания плаценты.

Наиболее частыми осложнениями беременности являлись токсикоз беременных, угроза прерывания беременности и острые респираторные заболевания. Течение беременности пациенток с врастанием плаценты в целом не отличалось от течения беременности пациенток группы сравнения, за исключением повышенной частоты угрозы прерывания беременности в первом триместре и относительно невысокой частоты гестационного сахарного диабета во втором и третьем триместрах.

Из анализа объема кровопотери при врастании плаценты видно, что есть прямая зависимость между глубиной инвазии плаценты и объемом кровопотери у пациенток, что подтверждается данными Palacios- Jaraquemada J. (2020), который дополнительно отмечает важность не только глубины, но топографии области инвазии [136]. М. А. Курцер особо акцентирует внимание на хирургической тактике при врастании плаценты, что способствует значимому уменьшению объема кровопотери и улучшению исходов пациенток [137]. При сравнении группы с врастанием плаценты и пациенток группы сравнения видно, что все приведенные хирургические методики интраоперационного гемостаза были различны по эффективности снижения кровопотери. Наиболее частой и эффективной в плане снижения кровопотери тактикой при операции кесарева сечения у пациенток с врастанием плаценты был комплексный компрессионный гемостаз с наложением трёх турникетов, поскольку данный метод гемостаза способствует минимизации анатомо-функционального ущерба за счет остановки кровоснабжения по сосудам максимально приближенным к матке [138]. Современная технология проведения органосохраняющих операций при врастании плаценты позволила минимизировать число проведенных гистерэктомий. Экстирпация матки потребовалась только 1 (2,5%) пациентке с placenta accreta, 4 (7,3%) пациенток с placenta increta, 1 (20,0%) пациентке с placenta percreta и 1 (2,0%) пациентке группы сравнения.

В пользу высокой эффективности интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов свидетельствует сопоставимый уровень снижения гемоглобина после восполнения собственными эритроцитами у пациенток с врастанием плаценты и пациенток группы сравнения. Тем не менее, пациентки с врастанием плаценты требуют повышенного внимания в послеоперационном периоде с проведением адекватной инфузионно-трансфузионной терапии, в том числе, трансфузии СЗП, была необходима

35,0%, 34,6% и 60,0% пациенток с placenta accreta, increta и percreta, соответственно).

Антропометрические характеристики новорожденных и оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни не различались у новорожденных пациенток с вращением плаценты и пациенток группы сравнения, однако более частая госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и более длительный срок пребывания новорожденных в стационаре однозначно свидетельствует о необходимости повышенного внимания к новорожденным данной группы.

Полученные результаты в целом соответствуют данным международных исследований, однако входят в противоречие с данными исследования Moeini R. Et al. (2020), согласно которым дети группы вращающейся плаценты имеют более низкий вес при рождении, более низкую оценку по шкале Апгар на пятой минуте жизни, высокую частоту неонатальных судорог. Кажущееся противоречие может быть объяснено особенностями выбранной нами группы сравнения (пациентки с предлежанием плаценты, рубцом на матке), течением беременности и перинатальные исходы которых априори отличаются от таковых у пациенток с физиологически протекающей беременностью. Однако, в связи с тем, что дети рождаются в сроке 35 недель, они значительно более длительно находятся в отделении реанимации новорожденных и требуют значительно чаще дыхательной поддержки, как неинвазивной, так и несколько чаще инвазивной, что соответствует данным зарубежных авторов, которые говорят о необходимости более длительной именно инвазивной дыхательной поддержки у новорожденных.

УБТ послеродовой матки является одним из современных методов профилактики послеоперационного кровотечения при предлежании плаценты. Несомненными плюсами УБТ также являются безопасность и простота

применения, а также – возможность установки как трансабдоминальным, так и трансвагинальным путем [98]. Тем не менее, на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства УБТ в отношении снижения объема кровопотери при предлежании плаценты [99–105]. Для оценки эффективности УБТ послеродовой матки мы более детально проанализировали данные пациенток группы сравнения – 25 из 50 пациенток с предлежанием плаценты была проведена УБТ.

Нами не было выявлено значимых различий по величине интраоперационной кровопотери, частоте возникновения и объему кровопотери в раннем послеоперационном периоде и суммарной кровопотере в зависимости от применения УБТ послеродовой матки. Согласно полученным данным, УБТ послеродовой матки у пациенток с вращением плаценты также не привело к изменению уровня гемоглобина после операции, по сравнению с пациентками, которым УБТ не была проведена. Хотя нам не удалось показать положительного влияния УБТ послеродовой матки на среднюю величину кровопотери, основной целью проведения УБТ является профилактика возникновения послеродового кровотечения. С целью оценки данного эффекта необходимы дальнейшие исследования с включением значительно большей выборки пациенток.

Проведенная работа позволила подтвердить данные о влиянии перенесенного кесарева сечения на развитие вращающейся плаценты, но, кроме этого, нами было отмечено, что не только сама операция влияет на развитие данного осложнения, но и количество перенесенных родоразрешений путем кесарева сечения в анамнезе. Также была подтверждена значимость УЗИ и МРТ в отношении диагностики вращающейся плаценты, а такие молекулярные маркеры, как ми-РНК (miR-21-5p, miR-320a и miR-92a-3p) и  $\alpha$ -кластерин позволяют подтвердить не только факт вращающейся плаценты, но значимо более точно предположить глубину инвазии плаценты. Совокупность данных диагностических методов имеет важное клиническое значение и оказывает

влияние на подготовку к родоразрешению, а также на выбор наиболее оптимальных сроков родоразрешения для соблюдения баланса между рисками развития кровотечения у матери и рождения ребенка в несколько более поздние сроки беременности.

На основании проведенной работы был создан клинический алгоритм ведения пациенток с подозрением на вращение плаценты (рисунок 4).



## ВЫВОДЫ

1. Основным фактором риска развития врастания плаценты у пациенток с предлежанием плаценты является рубец на матке, после кесарева сечения. Каждое перенесенное кесарево сечение повышает риск развития врастания плаценты при последующей беременности в 1,5-2 раза. Экстренная операция кесарева сечения в анамнезе является более высоким риском, чем плановая операция. Гинекологические операции, внутриматочные вмешательства, аборты, выкидыши и неразвивающиеся беременности в анамнезе не повышают риск развития врастания плаценты.
2. Точность ультразвуковой и МР-диагностики врастания плаценты сопоставимы, МРТ (84%), УЗИ (78%) При этом чувствительность диагностики placenta accreta сопоставима для МРТ (61,5%) и УЗИ (62,5%), тогда как чувствительность диагностики placenta increta выше для МРТ (97,4%), чем для УЗИ (87,3%), что позволяет рекомендовать данный метод обследования с целью диагностики степени инвазии для определения сроков родоразрешения.
3. Чувствительность и специфичность диагностики различных форм врастания плаценты при определении уровней экспрессии секреторной формы  $\alpha$ -субъединицы кластерина или микроРНК miR-21-5p, miR-320a и miR-92a-3p в различных сочетаниях в плазме периферической крови беременных на сроке 31-34 недели достигают 88,8-100% и 91,6-100%, соответственно.
4. Целесообразно проведение комплексной диагностики врастания плаценты начиная с ультразвукового метода исследования в 30-32 недели беременности с последующим проведением магнитно-резонансного исследования для подтверждения диагноза и определения молекулярных маркеров в плазме крови ( $\alpha$ -субъединицы кластерина или сочетанного определения уровней экспрессии микроРНК miR-21-5p,

- miR-320a и miR-92a-3p) для подтверждения глубины врастания плаценты.
5. Рост, вес, оценка по шкале Апгар у новорожденных пациенток с врастанием плаценты не отличаются от таковых у пациенток без врастания, однако выявлена более частая госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), необходимость дыхательной поддержки и более длительный срок пребывания новорожденных в стационаре.
  6. Величина интраоперационной кровопотери напрямую зависит степени выраженности глубины инвазии плаценты, однако предоперационная подготовка, интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов и адекватная инфузионно-трансфузионная терапия позволяют минимизировать снижение уровня гемоглобина вне зависимости от наличия и степени тяжести врастания плаценты.
  7. УБТ послеродовой матки является одним из современных методов лечения послеоперационного и послеродового кровотечения, однако не позволяет снизить величину интраоперационной или послеоперационной кровопотери при профилактическом его использовании при предлежании плаценты.

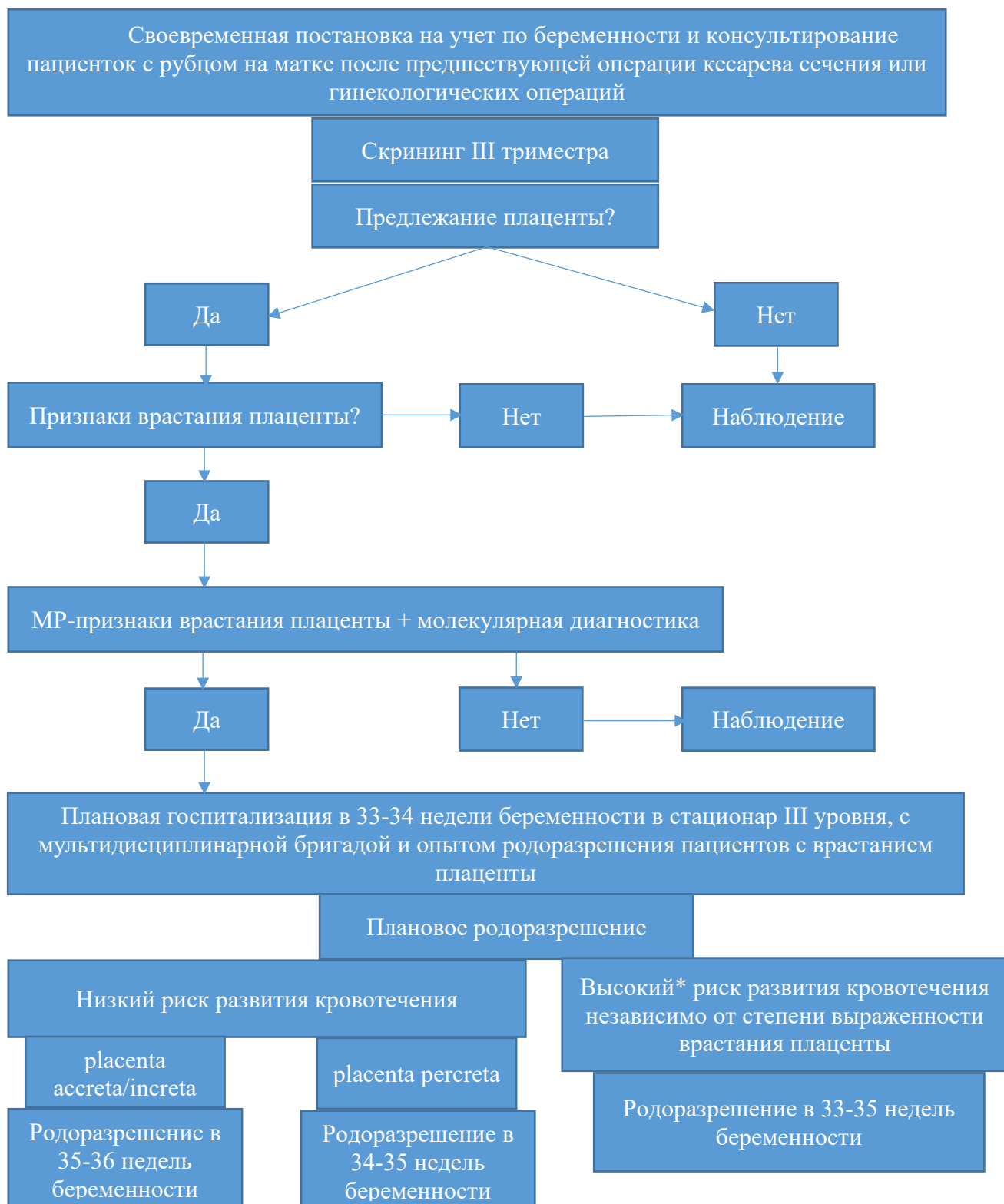
## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для всех пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после операции кесарева сечения необходимо проведение антенатального обследования, включающего УЗИ и МРТ в начале III триместра беременности, с целью выявления признаков врастания плаценты.
2. Ультразвуковое исследование для выявления признаков врастания плаценты рекомендовано проводить в 30-32 недели беременности. Наиболее значимыми признаками являются: истончение миометрия,

нарушение целостности стенки мочевого пузыря, расширение межворсинчатого пространства, бугристость материнской поверхности плаценты, плацентарная грыжа, нарушение сосудистой архитектоники плаценты и снижение дифференциации миометрия.

3. МРТ-исследование для выявления признаков врастания плаценты рекомендовано проводить в 31-33 недели беременности. Наиболее значимыми признаками являются: множественные лакуны, выбухание стенки матки, цервико-тригональная гиперплазия и истончение миометрия в зоне предполагаемого врастания плаценты.
4. Молекулярные маркеры ( $\alpha$ -кластерин, miR-21-5p, miR-320a и miR-92a-3p) плазмы крови, позволяющие подтвердить глубину врастания плаценты, рекомендованы к определению в сроках 31-34 недели беременности в качестве дополнительного метода исследования для определения наиболее оптимальных сроков родоразрешения и определения хирургической тактики.
5. При выявлении УЗ- или МР-признаков врастания плаценты, целесообразна дородовая госпитализация всех пациенток в сроке 33-34 недели беременности с целью проведения дополнительного обследования, подготовки к родоразрешению и минимизации рисков кровотечения вне стационара.
6. При выявлении на этапе диагностики предполагаемой глубины инвазии по типу placenta accreta или placenta increta рекомендуемые сроки для планового родоразрешения составляют 35-36 недель беременности при условии низкого риска развития кровотечения (отсутствие преждевременных родов у пациентки в анамнезе, угрозы прерывания данной беременности, а также угрожающих преждевременных родов во время данной беременности); при диагностике placenta percreta оптимальными сроками родоразрешения являются 34-35 недель беременности независимо от риска развития кровотечения.

7. При наличии высокого риска развития кровотечения оптимальными сроками для планового родоразрешения являются 33-35 недель беременности независимо от степени выраженности вставания плаценты.
8. С целью минимизации послеоперационного снижения уровня гемоглобина, всем пациенткам с вставанием плаценты целесообразно проведение операции в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов.



\*Высокий риск развития кровотечения:

- преждевременные роды в анамнезе
- угроза прерывания данной беременности
- угрожающие преждевременные роды во время данной беременности

Рис. 4. Клинический алгоритм ведения пациенток с подозрением на вставание плаценты.

### Список литературы

1. Silver R.M., Barbour K.D. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015; 42(2):381–402.
2. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(6):e259–75.
3. Tantbirojn P., Crum C.P., Parast M.M. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta.* 2008; 29(7):639–45.
4. Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(5):1458–61.
5. Miller D.A., Chollet J.A., Goodwin T.M. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(1):210–4.
6. Bauer S.T., Bonanno C. Abnormal placentation. *Semin Perinatol.* 2009; 33(2):88–96.
7. 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 Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(11):1341–6.
8. Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Motawea H., Laky C.A., Cozzini G., Zhao G., et al. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta.* 2015; 36(6):645–51.
9. Wang C., Jiang K., Kang X., Gao D., Sun C., Li Y., et al. Tumor-derived secretory clusterin induces epithelial-mesenchymal transition and facilitates hepatocellular carcinoma metastasis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012; 44(12):2308–20.
10. Shin J.-K., Han K.-A., Kang M.-Y., Kim Y.-S., Park J.-K., Choi W.-J., et al. Expression of clusterin in normal and preeclamptic placentas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34(4):473–9.
11. Xie L., Sadovsky Y. The function of miR-519d in cell migration, invasion, and

- proliferation suggests a role in early placentation. *Placenta*. 2016; 48:34–7.
12. Gu Y., Bian Y., Xu X., Wang X., Zuo C., Meng J., et al. Downregulation of miR-29a/b/c in placenta accreta inhibits apoptosis of implantation site intermediate trophoblast cells by targeting MCL1. *Placenta*. 2016; 48:13–9.
  13. Umemura K., Ishioka S.-I., Endo T., Ezaka Y., Takahashi M., Saito T. Roles of microRNA-34a in the pathogenesis of placenta accreta. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; 39(1):67–74.
  14. Zhao M., Ang L., Huang J., Wang J. MicroRNAs regulate the epithelial-mesenchymal transition and influence breast cancer invasion and metastasis. *Tumour Biol*. 2017; 39(2):1010428317691682.
  15. Träger M.M., Dhayat S.A. Epigenetics of epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic carcinoma. *Int J cancer*. 2017; 141(1):24–32.
  16. Pala Ş., Atilgan R., Başpınar M., Kavak E.Ç., Yavuzkır Ş., Akyol A., et al. Comparison of results of Bakri balloon tamponade and caesarean hysterectomy in management of placenta accreta and increta: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38(2):194–9.
  17. Perlman N.C., Little S.E., Thomas A., Cantonwine D.E., Carusi D.A. Timing surgery for previa-accreta: patient selection based on a priori risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(8):1030.
  18. Perlman N.C., Little S.E., Thomas A., Cantonwine D.E., Carusi D.A. Patient selection for later delivery timing with suspected previa-accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017; 96(8):1021–8.
  19. Farquhar C.M., Li Z., Lensen S., McLintock C., Pollock W., Peek M.J., et al. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a case-control study. *BMJ Open*. 2017; 7(10):e017713.
  20. Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J., Leveno K.J., Spong C.Y., Thom E.A., et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(6):1226–32.

21. Oyelese Y., Smulian J.C. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(4):927–41.
22. 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 Gynaecol Obstet.* 2019; 147(3):281–91.
23. Jauniaux E., Bunce C., Grønbeck 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.
24. Bowman Z.S., Eller A.G., Bardsley T.R., Greene T., Varner M.W., Silver R.M. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *Am J Perinatol.* 2014; 31(9):799–804.
25. Mehrabadi A., Hutcheon J.A., Liu S., Bartholomew S., Kramer M.S., Liston R.M., et al. Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(4):814–21.
26. Higgins M.F., Monteith C., Foley M., O’Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 171(1):54–6.
27. Grace Tan S.E., Jobling T.W., Wallace E.M., McNeilage L.J., Manolitsas T., Hodges R.J. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(4):445–50.
28. Flood K.M., Said S., Geary M., Robson M., Fitzpatrick C., Malone F.D. Changing trends in peripartum hysterectomy over the last 4 decades. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(6):632.e1-6.
29. Morlando M., Sarno L., Napolitano R., Capone A., Tessitore G., Maruotti G.M., et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(4):457–60.



30. Eshkoli T., Weintraub A.Y., Sergienko R., Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208(3):219.e1-7.
31. Betrán A.P., Ye J., Moller A.-B., Zhang J., Gülmezoglu A.M., Torloni M.R. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One.* 2016; 11(2):e0148343.
32. Strickland S., Richards W.G. Invasion of the trophoblasts. *Cell.* 1992; 71(3):355–7.
33. Creanga A.A., Bateman B.T., Butwick A.J., Raleigh L., Maeda A., Kuklina E., et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(3):384.e1-11.
34. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M., Colmorn L.B., Klungsoyr K., Bjarnadóttir R.I., et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG.* 2016; 123(8):1348–55.
35. Tourette C., Bretelle F., Cravello L., D’Ercole C., Boubli L., Gamberre M., et al. [Comparative study of patients with placenta accreta with or without a history of cesarean section]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2014; 43(4):322–7.
36. Al-Serehi A., Mhoyan A., Brown M., Benirschke K., Hull A., Pretorius D.H. Placenta accreta: an association with fibroids and Asherman syndrome. *J Ultrasound Med.* 2008; 27(11):1623–8.
37. Hamar B.D., Wolff E.F., Kodaman P.H., Marcovici I. Premature rupture of membranes, placenta increta, and hysterectomy in a pregnancy following endometrial ablation. *J Perinatol.* 2006; 26(2):135–7.
38. Pron G., Mocarski E., Bennett J., Vilos G., Common A., Vanderburgh L., et al. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario

- multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(1):67–76.
39. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One.* 2012; 7(12):e52893.
  40. 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 Fetal Neonatal Med.* 2019; :1–7.
  41. Kocarslan S., Incebiyik A., Guldur M.E., Ekinci T., Ozardali H.I. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(7):1018–22.
  42. 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.* 2018; 125(11):1441–8.
  43. Long Y., Chen Y., Fu X.-Q., Yang F., Chen Z.-W., Mo G.-L., et al. Research on the expression of MRNA-518b in the pathogenesis of placenta accreta. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23(1):23–8.
  44. Gu X., Jin R., Mao X., Wang J., Yuan J., Zhao G. Prognostic value of miRNA-181a/b in colorectal cancer: a meta-analysis. *Biomark Med.* 2018; 12(3):299–308.
  45. Liang L., Zheng X., Hu M., Cui Y., Zhong Q., Wang S., et al. MiRNA-221/222 in thyroid cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018; 484:284–92.
  46. Bastami M., Choupani J., Saadatian Z., Zununi Vahed S., Mansoori Y., Daraei A., et al. miRNA Polymorphisms and Risk of Cardio-Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(2).
  47. Li G., Fang J., Wang Y., Wang H., Sun C.-C. MiRNA-based Therapeutic Strategy in Lung Cancer. *Curr Pharm Des.* 2018; 23(39):6011–8.
  48. Zhou Y., Ren H., Dai B., Li J., Shang L., Huang J., et al. Hepatocellular

- carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37(1):324.
49. Deb B., Uddin A., Chakraborty S. miRNAs and ovarian cancer: An overview. *J Cell Physiol.* 2018; 233(5):3846–54.
  50. Bayraktar R., Van Roosbroeck K. miR-155 in cancer drug resistance and as target for miRNA-based therapeutics. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37(1):33–44.
  51. Sandiford O.A., Moore C.A., Du J., Boulad M., Gergues M., Eltouky H., et al. Human Aging and Cancer: Role of miRNA in Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1056:137–52.
  52. Zhang J., Li S., Li L., Li M., Guo C., Yao J., et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13(1):17–24.
  53. Biró O., Alasztics B., Molvarec A., Joó J., Nagy B., Rigó J. Various levels of circulating exosomal total-miRNA and miR-210 hypoxamiR in different forms of pregnancy hypertension. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10:207–12.
  54. Sanders A.P., Burris H.H., Just A.C., Motta V., Amarasiriwardena C., Svensson K., et al. Altered miRNA expression in the cervix during pregnancy associated with lead and mercury exposure. *Epigenomics.* 2015; 7(6):885–96.
  55. Sanders A.P., Burris H.H., Just A.C., Motta V., Svensson K., Mercado-Garcia A., et al. microRNA expression in the cervix during pregnancy is associated with length of gestation. *Epigenetics.* 2015; 10(3):221–8.
  56. Agrawal S., Tapmeier T., Rahmioglu N., Kirtley S., Zondervan K., Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2).
  57. Yamakuchi M., Ferlito M., Lowenstein C.J. miR-34a repression of SIRT1

- regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(36):13421–6.
58. Wang K.X., Denhardt D.T. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(5–6):333–45.
  59. Gu Y., Meng J., Zuo C., Wang S., Li H., Zhao S., et al. Downregulation of MicroRNA-125a in Placenta Accreta Spectrum Disorders Contributes Antiapoptosis of Implantation Site Intermediate Trophoblasts by Targeting MCL1. *Reprod Sci.* 2019; 26(12):1582–9.
  60. Berkley E.M., Abuhamad A. Imaging of Placenta Accreta Spectrum. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(4):755–65.
  61. Ballas J., Pretorius D., Hull A.D., Resnik R., Ramos G.A. Identifying sonographic markers for placenta accreta in the first trimester. *J Ultrasound Med.* 2012; 31(11):1835–41.
  62. Виницкий А.А., Шмаков Р.Г., Быченко В.Г. Современные методы инструментальной диагностики вставания плаценты. *Акушерство и гинекология.* 2017; (3):12–7.
  63. Comstock C.H., Bronsteen R.A. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG.* 2014; 121(2):171–81; discussion 181-2.
  64. Kerr de Mendonça L. Sonographic diagnosis of placenta accreta. Presentation of six cases. *J Ultrasound Med.* 1988; 7(4):211–5.
  65. Chen C.-H., Wang P.-H., Lin J.-Y., Chiu Y.-H., Wu H.-M., Liu W.-M. Uterine rupture secondary to placenta percreta in a near-term pregnant woman with a history of hysterotomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(1):71–4.
  66. Wong H.S., Cheung Y.K., Zuccollo J., Tait J., Pringle K.C. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound.* 2008; 36(9):551–9.
  67. Yang J.I., Kim H.Y., Kim H.S., Ryu H.S. Diagnosis in the first trimester of placenta accreta with previous Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34(1):116–8.

68. Shih J.-C., Cheng W.-F., Shyu M.-K., Lee C.-N., Hsieh F.-J. Power Doppler evidence of placenta accreta appearing in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19(6):623–5.
69. Comstock C.H., Love J.J., Bronsteen R.A., Lee W., Vettraino I.M., Huang R.R., et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(4):1135–40.
70. Hull A.D., Salerno C.C., Saenz C.C., Pretorius D.H. Three-dimensional ultrasonography and diagnosis of placenta percreta with bladder involvement. *J Ultrasound Med.* 1999; 18(12):853–6.
71. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. *Radiographics.* 2008; 28(7):1905–16.
72. Calì G., Giambanco L., Puccio G., Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(4):406–12.
73. Gielchinsky Y., Mankuta D., Rojansky N., Laufer N., Gielchinsky I., Ezra Y. Perinatal outcome of pregnancies complicated by placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(3):527–30.
74. Finberg H.J., Williams J.W. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med.* 1992; 11(7):333–43.
75. Hudon L., Belfort M.A., Broome D.R. Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53(8):509–17.
76. Warshak C.R., Eskander R., Hull A.D., Scioscia A.L., Mattrey R.F., Benirschke K., et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(3 Pt 1):573–81.
77. Wong H.S., Cheung Y.K., Strand L., Carryer P., Parker S., Tait J., et al. Specific sonographic features of placenta accreta: tissue interface disruption

- on gray-scale imaging and evidence of vessels crossing interface- disruption sites on Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(2):239–40.
78. Twickler D.M., Lucas M.J., Balis A.B., Santos-Ramos R., Martin L., Malone S., et al. Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med.* 2000; 9(6):330–5.
79. D’Antonio F., Iacovella C., Palacios-Jaraquemada J., Bruno C.H., Manzoli L., Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44(1):8–16.
80. Chen D., Xu J., Ye P., Li M., Duan X., Zhao F., et al. Risk scoring system with MRI for intraoperative massive hemorrhage in placenta previa and accreta. *J Magn Reson Imaging.* 2020; 51(3):947–58.
81. Srisajjakul S., Prapaisilp P., Bangchokdee S. MRI of placental adhesive disorder. *Br J Radiol.* 2014; 87(1042):20140294.
82. Srisajjakul S., Prapaisilp P., Bangchokdee S. MRI of Placenta Accreta Spectrum: A Step-by-Step Approach. *Korean J Radiol.* 2020; .
83. Cuthbert F., Teixidor Vinas M., Whitby E. The MRI features of placental adhesion disorder-a pictorial review. *Br J Radiol.* 2016; 89(1065):20160284.
84. Einerson B.D., Branch D.W. Surgical Management of Placenta Accreta Spectrum. *Clin Obstet Gynecol.* 2018; 61(4):774–82.
85. Eller A.G., Bennett M.A., Sharshiner M., Masheter C., Soisson A.P., Dodson M., et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(2 Pt 1):331–7.
86. Shamshirsaz A.A., Fox K.A., Erfani H., Clark S.L., Salmanian B., Baker B.W., et al. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(6):612.e1-612.e5.

87. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R., Abuhamad A.Z., Simhan H., Huls C.K., et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5):561–8.
88. ASSALI N.S., DOUGLASS R.A., BAIRD W.W., NICHOLSON D.B., SUYEMOTO R. Measurement of uterine blood flow and uterine metabolism. IV. Results in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1953; 66(2):248–53.
89. Cho Y.J., Oh Y.T., Kim S.Y., Kim J.Y., Jung S.Y., Chon S.J., et al. The efficacy of pre-delivery prophylactic trans-catheter arterial balloon occlusion of bilateral internal iliac artery in patients with suspected placental adhesion. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(1):18–25.
90. Al-Hadethi S., Fernando S., Hughes S., Thakorlal A., Seruga A., Scurry B. Does temporary bilateral balloon occlusion of the common iliac arteries reduce the need for intra-operative blood transfusion in cases of placenta accretism? *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017; 61(3):311–6.
91. Washecka R., Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Hawaii Med J.* 2002; 61(4):66–9.
92. Matsuzaki S., Yoshino K., Endo M., Kakigano A., Takiuchi T., Kimura T. Conservative management of placenta percreta. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 140(3):299–306.
93. Timmermans S., van Hof A.C., Duvekot J.J. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(8):529–39.
94. Kayem G., Davy C., Goffinet F., Thomas C., Clément D., Cabrol D. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2004; 104(3):531–6.
95. Farasatinasab M., Moghaddas A., Dashti-Khadivaki S., Raoofi Z., Nasiripour S. Management of Abnormal Placenta Implantation with Methotrexate: A Review of Published Data. *Gynecol Obstet Invest.* 2016; 81(6):481–96.

96. Condous G.S., Arulkumaran S., Symonds I., Chapman R., Sinha A., Razvi K. The “tamponade test” in the management of massive postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(4):767–72.
97. Cho Y., Rizvi C., Uppal T., Condous G. Ultrasonographic visualization of balloon placement for uterine tamponade in massive primary postpartum hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32(5):711–3.
98. Maher M.A., Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(3):447–55.
99. Cho H.Y., Park Y.W., Kim Y.H., Jung I., Kwon J.-Y. Efficacy of Intrauterine Bakri Balloon Tamponade in Cesarean Section for Placenta Previa Patients. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0134282.
100. Park J.E., Park J.K., Jo H.C., Cho I.A., Baek J.C. The association between intrauterine balloon tamponade volume and postpartum hemorrhage outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; .
101. Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG.* 2009; 116(6):748–57.
102. Grönvall M., Tikkanen M., Tallberg E., Paavonen J., Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92(4):433–8.
103. Olsen R., Reisner D.P., Benedetti T.J., Dunsmoor-Su R.F. Bakri balloon effectiveness for postpartum hemorrhage: a “real world experience”. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(17):1720–3.
104. Seror J., Allouche C., Elhaik S. Use of Sengstaken-Blakemore tube in massive postpartum hemorrhage: a series of 17 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(7):660–4.



105. Ferrazzani S., Guariglia L., Triunfo S., Caforio L., Caruso A. Successful treatment of post-cesarean hemorrhage related to placenta praevia using an intrauterine balloon. Two case reports. *Fetal Diagn Ther.* 2006; 21(3):277–80.
106. 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.* 2019; 126(1):e1–48.
107. Publications Committee S. for M.-F.M., Belfort M.A. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(5):430–9.
108. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(1):207–11.
109. Belfort M.A. Indicated preterm birth for placenta accreta. *Semin Perinatol.* 2011; 35(5):252–6.
110. Rac M.W.F., Wells C.E., Twickler D.M., Moschos E., McIntire D.D., Dashe J.S. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. *Obstet Gynecol.* 2015; 125(4):808–13.
111. Vesali S., Razavi M., Rezaeinejad M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S., Sepidarkish M. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2020; 127(7):800–9.
112. Horton J., Sterrenburg M., Lane S., Maheshwari A., Li T.C., Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 25(5):592–632.
113. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(3):471–81.
114. Shannan B., Seifert M., Leskov K., Willis J., Boothman D., Tilgen W., et al. Challenge and promise: roles for clusterin in pathogenesis, progression and

- therapy of cancer. *Cell Death Differ.* 2006; 13(1):12–9.
115. Pucci S., Bonanno E., Pichiorri F., Angeloni C., Spagnoli L.G. Modulation of different clusterin isoforms in human colon tumorigenesis. *Oncogene.* 2004; 23(13):2298–304.
  116. Criswell T., Klovov D., Beman M., Lavik J.P., Boothman D.A. Repression of IR-inducible clusterin expression by the p53 tumor suppressor protein. *Cancer Biol Ther.* 2003; 2(4):372–80.
  117. Cervellera M., Raschella G., Santilli G., Tanno B., Ventura A., Mancini C., et al. Direct transactivation of the anti-apoptotic gene apolipoprotein J (clusterin) by B-MYB. *J Biol Chem.* 2000; 275(28):21055–60.
  118. Santilli G., Aronow B.J., Sala A. Essential requirement of apolipoprotein J (clusterin) signaling for IkappaB expression and regulation of NF-kappaB activity. *J Biol Chem.* 2003; 278(40):38214–9.
  119. Watanabe H., Hamada H., Yamada N., Sohda S., Yamakawa-Kobayashi K., Yoshikawa H., et al. Proteome analysis reveals elevated serum levels of clusterin in patients with preeclampsia. *Proteomics.* 2004; 4(2):537–43.
  120. Xu P., Zhao Y., Liu M., Wang Y., Wang H., Li Y., et al. Variations of MicroRNAs in Human Placentas and Plasma From Preeclamptic Pregnancy. *Hypertension.* 2014; 63(6):1276–84.
  121. Choi S.-Y., Yun J., Lee O.-J., Han H.-S., Yeo M.-K., Lee M.-A., et al. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray. *Placenta.* 2013; 34(9):799–804.
  122. Xie N., Jia Z., Li L. miR-320a upregulation contributes to the development of preeclampsia by inhibiting the growth and invasion of trophoblast cells by targeting interleukin 4. *Mol Med Rep.* 2019; .
  123. Bogusławska J., Rodzik K., Popławski P., Kędzierska H., Rybicka B., Sokół E., et al. TGF- $\beta$ 1 targets a microRNA network that regulates cellular adhesion and migration in renal cancer. *Cancer Lett.* 2018; 412:155–69.

124. Greening D.W., Gopal S.K., Mathias R.A., Liu L., Sheng J., Zhu H.-J., et al. Emerging roles of exosomes during epithelial–mesenchymal transition and cancer progression. *Semin Cell Dev Biol.* 2015; 40:60–71.
125. Garg M. Targeting microRNAs in epithelial-to-mesenchymal transition-induced cancer stem cells: therapeutic approaches in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2015; 19(2):285–97.
126. Loh, Chai, Tang, Wong, Sethi, Shanmugam, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells.* 2019; 8(10):1118.
127. Hu Q.-P., Kuang J.-Y., Yang Q.-K., Bian X.-W., Yu S.-C. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer. *Int J cancer.* 2016; 138(12):2804–12.
128. Wheelock M.J., Buck C.A., Bechtol K.B., Damsky C.H. Soluble 80-kd fragment of cell-CAM 120/80 disrupts cell-cell adhesion. *J Cell Biochem.* 1987; 34(3):187–202.
129. Tang M.K.S., Yue P.Y.K., Ip P.P., Huang R.-L., Lai H.-C., Cheung A.N.Y., et al. Soluble E-cadherin promotes tumor angiogenesis and localizes to exosome surface. *Nat Commun.* 2018; 9(1):2270.
130. Grieve A.G., Rabouille C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion. *J Cell Sci.* 2014; 127(15):3331–46.
131. Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers.* 2018; 2018:1–11.
132. Gómez-Escudero J., Moreno V., Martín-Alonso M., Hernández-Riquer M.V., Feinberg T., Colmenar Á., et al. E-cadherin cleavage by MT2-MMP regulates apical junctional signaling and epithelial homeostasis in the intestine. *J Cell Sci.* 2017; 130(23):4013–27.
133. Matsuda A., Itoh Y., Koshikawa N., Akizawa T., Yana I., Seiki M. Clusterin,

- an Abundant Serum Factor, Is a Possible Negative Regulator of MT6-MMP/MMP-25 Produced by Neutrophils. *J Biol Chem.* 2003; 278(38):36350–7.
134. Chen A., Beetham H., Black M.A., Priya R., Telford B.J., Guest J., et al. E-cadherin loss alters cytoskeletal organization and adhesion in non-malignant breast cells but is insufficient to induce an epithelial-mesenchymal transition. *BMC Cancer.* 2014; 14:552.
135. Hollestelle A., Peeters J.K., Smid M., Timmermans M., Verhoog L.C., Westenend P.J., et al. Loss of E-cadherin is not a necessity for epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2013; 138(1):47–57.
136. 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 Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(19):3377–84.
137. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Латышкевич О.А., Григорьян А.М. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения и placenta accreta. Преимущества и новые осложнения. *Акушерство и гинекология.* 2016; (12):70–5.
138. Веницкий А.А. Вращение плаценты: диагностика и органосохраняющая тактика при оперативном родоразрешении: дисс. канд. мед. наук: 14.01.01. 2018. 158 p.