

*На правах рукописи*

**ЗАБЕЛИНА**

Татьяна Михайловна

**ОПЕРАТИВНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ  
ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИКРЕПЛЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИНВАЗИИ, ВЫЯВЛЕННОЙ НА  
ОСНОВАНИИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Шмаков Роман Георгиевич  
доктор медицинских наук, профессор Щеголев Александр Иванович

Официальные оппоненты:

Давыдов Александр Ильгизирович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

Цхай Виталий Борисович - доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «24» января 2023г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Zabelina%20TM-disser.pdf?277211390>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Врастание плаценты - тяжелое акушерское осложнение. За последние 30 лет частота встречаемости патологии увеличилась более, чем в 200 раз, что преимущественно обусловлено ростом частоты кесарева сечения. Врастание плаценты связано с высоким риском массивной кровопотери, гистерэктомии и материнской смертности. Причиной этих осложнений является предварительная недооценка степени тяжести врастания плаценты (Jauniaux E., et al.,2019; Marcellin L., et al.,2019).

Основными методами антенатальной диагностики врастания плаценты являются ультразвуковое (УЗИ) и магнитно-резонансное (МРТ) исследования (Jauniaux E., et al.,2019). Но окончательное определение степени инвазии плаценты происходит только во время операции по клинко-анатомическим критериям и подтверждается послеоперационно с помощью патоморфологического исследования (Palacios-Jaraquemada J.M., et al.,2019, 2022).

### Степень разработанности темы исследования

Несмотря на накопленный опыт по ведению и лечению пациентов с патологической плацентацией, врастание плаценты остается одним из самых грозных осложнений беременности. Повсеместно акушеры-гинекологи сталкиваются с проблемой оценки степени тяжести врастания плаценты. Рост распространенности врастания плаценты ведет к поиску новых диагностических методов и расширению хирургических возможностей в лечении врастания плаценты. Однако данные операции остаются самыми сложными в акушерстве.

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

### Задачи исследования:

1. Выявить связь анатомо-топографических типов врастания плаценты с возможными факторами риска.
2. Оценить чувствительность и специфичность эхографического, магнитно-резонансного методов исследований при различных анатомо-топографических типах врастания плаценты.

3. Определить особенность техники оперативного родоразрешения, методов профилактики и остановки кровотечения, интра- и постоперационных осложнений в зависимости от анатомо-топографических типов вставания плаценты.
4. Выявить корреляцию уровня иммуногистохимических маркеров (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7, CD-105) с глубиной вставания плаценты.
5. Проанализировать состояние здоровья новорожденных в зависимости от анатомо-топографического типа вставания плаценты.

#### Научная новизна исследования

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

#### Теоретическая и практическая значимость

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

#### Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми факторами риска развития вставания плаценты являются: высокий паритет (4 и более родов в анамнезе,  $p=0,045$ ,  $OR=1,65$ , 95% ДИ=1,26-2,16 площадь под кривой 0,625,  $p=0,029$ , чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% $>3.5$ ), кесарево сечение в анамнезе ( $p=0,045$ ,  $OR=1,24$  95% ДИ=1,18-1,52), хронический эндометрит ( $p=0,002$ ,  $OR=1,41$ , 95% ДИ=1,21-1,65) и недифференцированная дисплазия соединительной ткани ( $p<0,005$ ,  $OR=1,31$ , 95% ДИ=1,18-1,45) на фоне предлежания плаценты в данную беременность.

2. Глубина инвазии плаценты, выявленная с помощью УЗИ (чувствительность 82,3%, специфичность 40%), МРТ (чувствительность 77,1%, специфичность 71,4%) и подтвержденная патоморфологическим исследованием (чувствительность 78,1%, специфичность 88,6%),

соответствует тяжести вращающейся плаценты, установленной на основании анатомо-топографических ориентиров, а также иммуногистохимического исследования, определяющего функциональное состояние рубца, выраженность спаечного процесса, неангиогенеза, и гиперинвазивных свойств эпителиальных клеток ворсин хориона (повышение col I, III, MMP-14, CK7, CD105).

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

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

#### Личный вклад автора

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

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

## Апробация результатов

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (17 июня 2022 года) и заседания апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (29 августа 2022 года, протокол №7).

## Внедрение результатов исследования в практику

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

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

## Структура и объем диссертации

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

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих). В рамках запланированной работы с сентября 2019 по август 2021 года было обследовано и родоразрешено 256 беременных. Основная группа включала в себя пациенток (n=131) с предполагаемым вращением плаценты в рубец на матке после кесарева сечения по данным УЗИ и МРТ (предлежание плаценты и /или плотное прикрепление на фоне рубца, placenta accreta, increta, percreta). В группу сравнения (n=125) входили беременные с рубцом на матке после кесарева сечения, но без признаков патологической плацентации.

*Критерии включения:* возраст пациенток 18-45 лет, одноплодная беременность, рубец на матке после предыдущего кесарева сечения,

предлежание плаценты, патологическое прикрепление плаценты, информированное согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* многоплодная беременность, тяжелая соматическая патология матери, врожденные аномалии матки.

#### Методы исследования:

*Стандартные методы исследования.* Полное клинико-лабораторное обследование проведено в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

*Специальные методы исследования.* Интраоперационно оценивались анатомо-топографические характеристики вставания плаценты, сопоставлялись с данными предоперационного УЗИ и МРТ и постоперационными результатами патоморфологического и иммуногистохимического исследования.

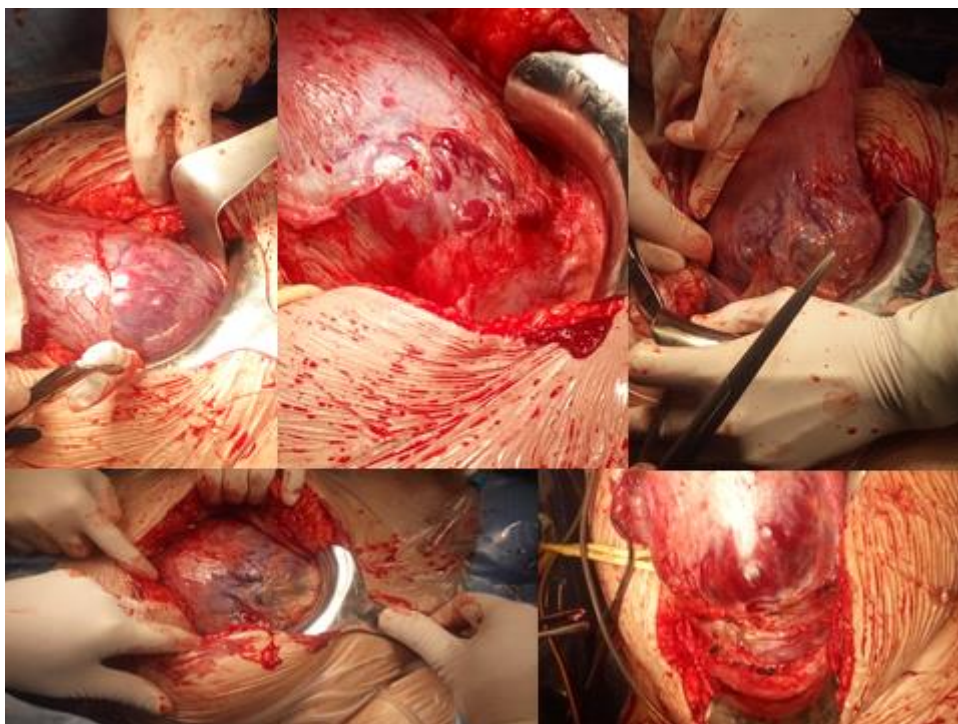
#### Результаты собственных исследований и их обсуждение

Все случаи (n=131) с патологической плацентацией, предварительно установленной с помощью УЗИ и МРТ, интраоперационно были разделены на 5 анатомо-топографических типов тяжести вставания плаценты согласно классификация José Miguel Palacios-Jaraquemada (2019 г).

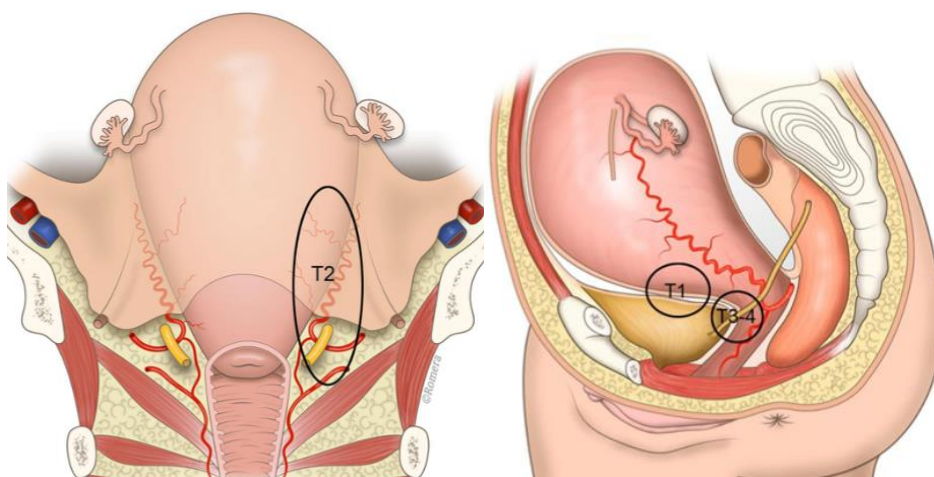
Нулевой тип («ложное» вставание, n=35) характеризовался наличием истонченного рубца, формирующего маточное выпячивание, часто принимаемое за вставание плаценты.

К вставанию плаценты относились с первого по четвертый анатомо-топографические типы. Их отличительной чертой являлось наличие неососудов в области рубца на матке и спаечного процесса между маткой и окружающими тканями. Первый тип (n=38) характеризовался распространением сети патологического коллатерального кровоснабжения к верхушке мочевого пузыря с вовлечением пузырной и маточной артерий. При втором типе (n=14) неососуды переходили в область параметрия и мочеточников с захватом внутренней подвздошной артерии. При третьем типе (n=35) патологическая кровеносная сеть затрагивала нижнюю часть мочевого пузыря с переходом на шейку матки и взаимодействовала с

пузырными и влагалищно-шеечными артериями. Особенностью четвертого типа (n=9) являлось наличие выраженного спаечного процесса между вышеупомянутыми структурами (Рисунок 1, 2).



**Рис. 1.** Анатомо-топографические типы врастания плаценты. Верхний ряд (слева-направо) - 0, 1, 2 анатомо-топографические типы врастания плаценты. Нижний ряд (слева-направо) - 3 и 4 анатомо-топографические типы врастания плаценты.



**Рис. 2.** Анатомо-топографические типы врастания плаценты. (Схема José Miguel Palacios-Jaraquemada, 2019 г).



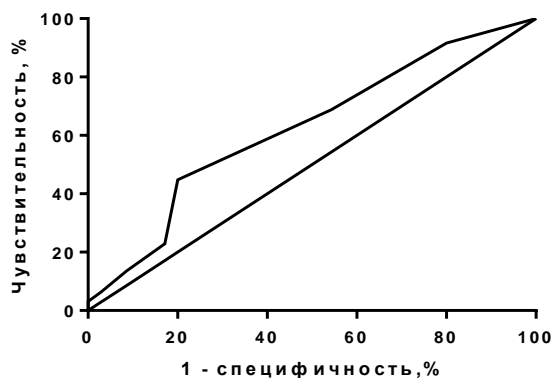
В работе были выделены «простые» типы врастания (1 и 3 тип), при которых были минимальные кровопотеря, длительность операции и интраоперационные осложнения и «сложные» типы врастания (2 и 4), которые реже встречались и чаще сопровождалась массивными кровопотерями, большей длительностью операции, необходимостью использования дополнительных методов остановки кровотечения.

На первом этапе исследования мы определили основные факторы риска врастания плаценты. На основании ретроспективного анализа анамнестических данных мы выявили предварительную группу риска по развитию патологической плацентации. В исследование вошла 131 беременная с предполагаемым вращением плаценты в рубец на матке после кесарева сечения и 125 беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, но без признаков патологической плацентации.

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

Выделенные факторы риска были соотнесены с анатомо-топографическими типами вращающейся плаценты. Выявлено, что беременность на фоне предлежания плаценты у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани ( $p < 0,005$ , ОР = 1,31, 95% ДИ=1,18-1,45), хроническим эндометритом (0,002, 1,41, 95% ДИ=1,21-1,65) и кесаревым сечением ( $p=0,045$ , ОР=1,24 95% ДИ=1,18-1,52) в анамнезе статистически чаще осложняется вращением плаценты (1-4 анатомо-топографические типы).

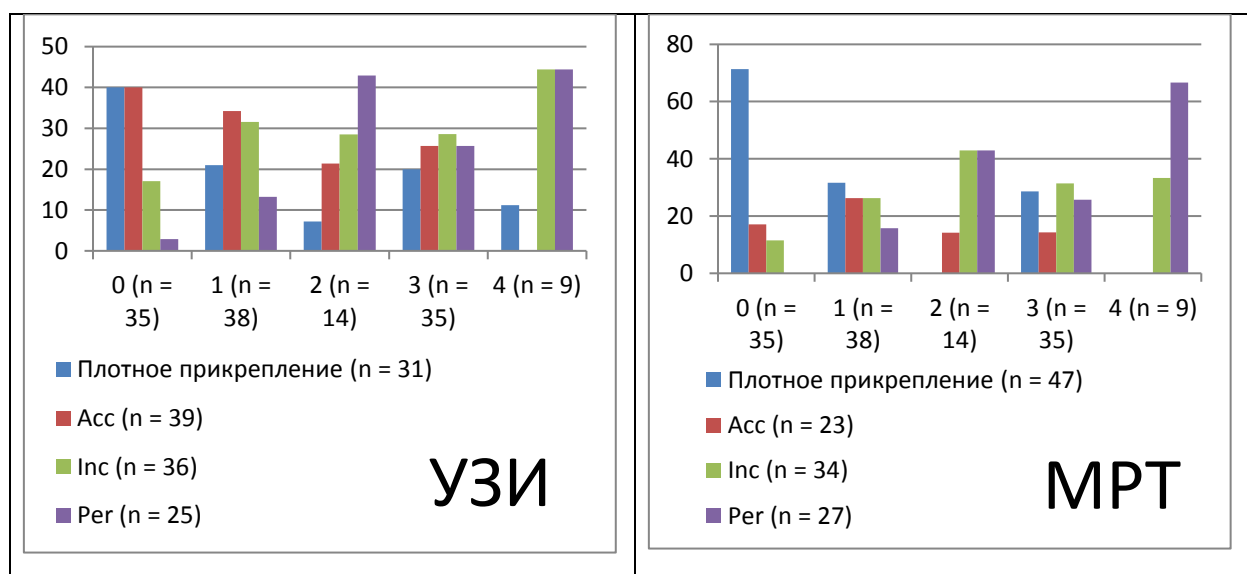
Определена статистически достоверная корреляция между высоким паритетом и риском развития вращающейся плаценты без учета ее тяжести ( $r=0,1758$ ,  $p=0,045$ ). У пациенток с четырьмя и более родами в анамнезе (площадь под кривой 0,625,  $p=0,029$ , чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% $>3.5$ ) и предлежанием плаценты риск развития вращающейся плаценты увеличивается в 1,65 раз (95% ДИ=1,26-2,16). (Рисунок 3).



**Рис. 3.** ROC-кривая, описывающая вероятность развития врастания плаценты в зависимости от паритета (группа 0 против группы 1-4).

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

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



**Рис. 4.** Соотношение анатомо-топографических типов врастания плаценты и глубины инвазии плаценты по данным УЗИ и МРТ.

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

В 9,9% (n=13) случаях кесарево сечение было произведено по экстренным показаниям в связи с кровотечением (n=13). У пациенток со «сложными» 2 и 4 типами (21,7%) статистически чаще возникало данное осложнение по сравнению с «простыми» 1 и 3 типами (5,5%) врастания плаценты (p=0,034). Объем дооперационной кровопотери не зависел от топографии инвазии плаценты и варьировал от 100 мл до 1250 мл.

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

Выбор методики разреза на матке определялся интраоперационно в зависимости от топографии врастания плаценты. При врастании плаценты (1-4 анатомо-топографические типы) проводили донное кесарево сечение, в то время как разрез в нижнем маточном сегменте был актуальным лишь при предлежании плаценты (0 анатомо-топографический тип) (p=0,01).

При 0 типе врастания плаценты осуществляли кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом по краю плаценты. Данная техника позволяет извлечь плод и осуществить метропластику посредством одного разреза на матке.

Для снижения объема кровопотери использовался метод комплексного компрессионного гемостаза. Через искусственно сформированные «окна» в широких связках матки накладывались справа и слева вдоль ребер матки два латеральных жгута, на шеечно-перешеечную область – третий (нижний) жгут. При наложении турникетов осуществлялось латеральное отведение яичников и создание петли из турникета, в которую попадали маточная труба, мезосальпикс и собственная связка яичника. Гемостаз

обеспечивается за счет компрессии трубных и коммуникантных ветвей яичниковой и маточной артерий.

Пациенткам с 1-4 типами вставания плаценты проводилось донное кесарево сечение с целью снижения интраоперационной кровопотери. После извлечения плода и восстановления матки (двухрядным швом викриловой нитью 2,0), переходили ко второму этапу - метропластике.

Для доступа к нижнему сегменту матки осуществлялась отсепаровка мочевого пузыря с прицельной коагуляцией сосудов. Выраженный спаечный процесс между передней стенкой матки и задней стенкой мочевого пузыря статистически чаще встречался у пациенток со 2 и 4 типами вставания плаценты ( $p=0,002$ ), что в 9 случаях (39,1%) привело к необходимости резекции мочевого пузыря. После обеспечения доступа к нижнему маточному сегменту производили иссечение участка вставания плаценты в рубец в пределах здоровых тканей, затем переходили к метропластике. Она включала в себя иссечение участка миометрия с вставанием плаценты в пределах здоровых тканей и последующим зашиванием разреза отдельными П-образными швами с дальнейшим наложением двухрядного непрерывного шва (викриловая нить 2,0).

В качестве метода профилактики кровотечения в 100% случаях использовался метод комплексного компрессионного гемостаза. При его неэффективности применяли хирургические методы остановки кровотечения – перевязку маточных (при объеме кровопотери 1500 мл и более - 25% от объема циркулирующей крови (ОЦК) на фоне продолжающегося кровотечения) и внутренних подвздошных артерий (при объеме кровопотери 1800 мл и более - 30% от ОЦК). Перевязка маточных артерий была осуществлена 12,8% ( $n=10$ ) пациентам с 1 и 3 анатомо-топографическими типами вставания плаценты и в 26,1% ( $n=6$ ) – пациентам со 2 и 4 типами. Перевязка внутренних подвздошных артерий произведена 6,9% ( $n=5$ ) и 47,8% ( $n=11$ ) пациентам с 1, 3 и 2,4 типами вставания плаценты, соответственно. Ни одной исследуемой с 0 типом вставания плаценты не понадобился дополнительный хирургический гемостаз

Объем интраоперационной кровопотери варьировал в пределах от 600 до 3800 мл в зависимости от типа вставания плаценты. При 0 типе средний объем кровопотери составлял 700 мл (600 – 800), при 1 и 3 типах – 1000 мл (800 – 1375), при 2 и 4 типах – 3000 мл (2200–3800). Установлено, что «сложные» типы вставания плаценты (2 и 4) ассоциированы со

статистически значимо большим объемом интраоперационной кровопотери по сравнению с «простыми» типами (1 и 3) ( $p < 0,001$ ).

При продолжающемся кровотечении (объем кровопотери  $> 2500$  мл - 35% ОЦК) на фоне проведенных хирургических методов остановки кровотечения производилась экстирпация матки. В 6 случаях (26,1%) со «сложными» 2 и 4 анатомо-топографическими типами вращающейся плаценты проведена ординоуносящая операция (средний объем кровопотери 3700 мл (3500-4000мл)). В 4 случаях была выполнена немедленная гистерэктомия в связи с продолжающимся кровотечением и в 2 случаях - отсроченная гистерэктомия в связи с ранним послеродовым гипотоническим кровотечением (объем послеродового кровотечения составлял 2000 и 2400 мл, общий объем кровопотери - 3300 и 3500 мл, соответственно).

Частота встречаемости и объем раннего послеродового гипотонического кровотечения не зависели от анатомо-топографических типов вращающейся плаценты ( $p = 0,291$ ;  $p = 0,071$ ). У пациенток со 2 и 4 анатомо-топографическими типами данное осложнение встречалось в 13% ( $n = 3$ ) случаях, при этом средний объем кровопотери составлял 1900 мл (900-2400 мл). Для 1 и 3 анатомо-топографических типов частота раннего послеродового кровотечения составила 6,9% ( $n = 5$ ; 500 мл (300-900мл)), для 0 типа - 2,9% ( $n = 1$ ; 100 мл). Выявлена зависимость суммарного объема кровопотери (дооперационная, интраоперационная и постоперационная) от топографических особенностей вращающейся плаценты. При этом «сложные» 2 и 4 типы статистически чаще приводили к массивной кровопотере ( $p < 0,001$ ). Доказательством данного утверждения служил объем гемотрансфузии. Установлено, что с тяжестью анатомо-топографического типа вращающейся плаценты увеличивался объем реинфузии аутоэритроцитов, трансфузии СЗП (свежезамороженная плазма) ( $p < 0,001$ ). При этом реинфузия аутоэритроцитов осуществлялась всем исследуемым пациенткам и составляла для 0 типа 250 мл (250-260), 1 и 3 типов – 270 (250-350), 2 и 4 типов – 900 мл (540-1200). Трансфузия СЗП проводилась 21,9% ( $n = 16$ ) пациенток с 1 и 3 анатомо-топографическими типами (средний объем трансфузии 905 мл (670-960)) и 95,7% ( $n = 22$ ) пациенткам со 2 и 4 типами (средний объем трансфузии 1060 мл (807-1598)). При «сложных» 2 и 4 типах вращающейся плаценты наиболее часто осуществлялось переливание эритроцитарной массы ( $p < 0,001$ ). На основании полученных результатов был разработан алгоритм выбора техники операции, метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографического типа вращающейся плаценты (Рисунок 5).

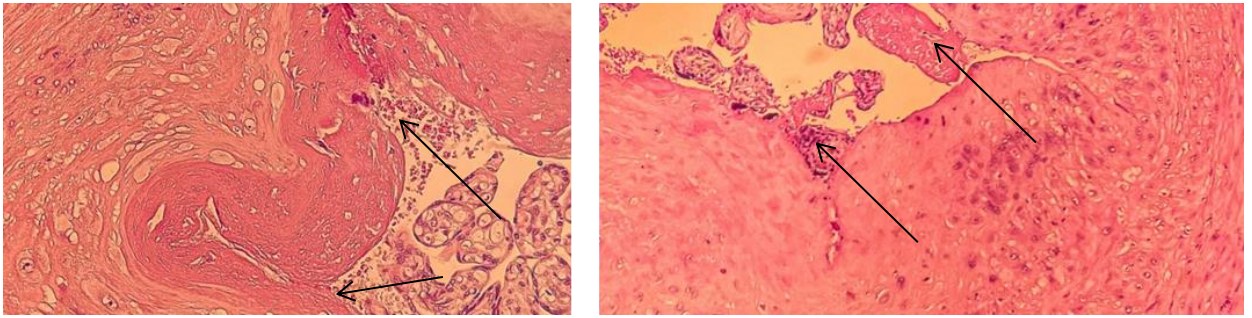


**Рис. 5.** Алгоритм выбора техники операции, метода профилактики и остановки кровотечения в зависимости от анатомо-топографического типа врастания плаценты.

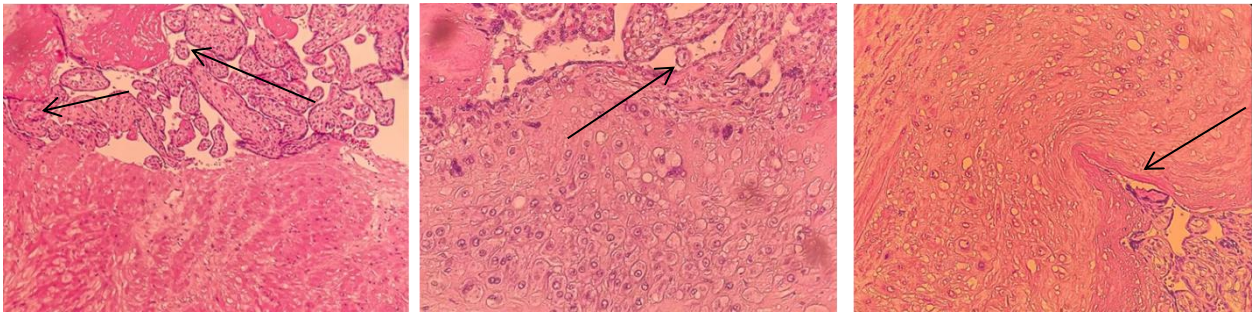
Для подтверждения тяжести врастания плаценты, выставленной на основании анатомо-топографической классификации, было произведено патоморфологическое исследование (ПМИ) тканей рубца с участком врастания плаценты. Нулевой анатомо-топографический тип в 88,5% (n=31) случаях соответствовал плотному прикреплению плаценты согласно результатам ПМИ, первый тип в 47,3 % (n=18) - placenta accreta, второй тип в 57,1% (n=8) - placenta increta, третий тип в 45,7% (n=16) - placenta accreta, четвертый тип в 55,6% (n=5) - placenta percreta.

«Сложные» 2 и 4 анатомо-топографические типы врастания плаценты с высокой вероятностью соответствовали наиболее глубоким патоморфологическим видам врастания плаценты - placenta increta и percreta. Чувствительность патоморфологического исследования в определении факта наличия врастания плаценты, определенного интраоперационно, составила 78,1%, специфичность 88,6% (Рисунок 6-8).

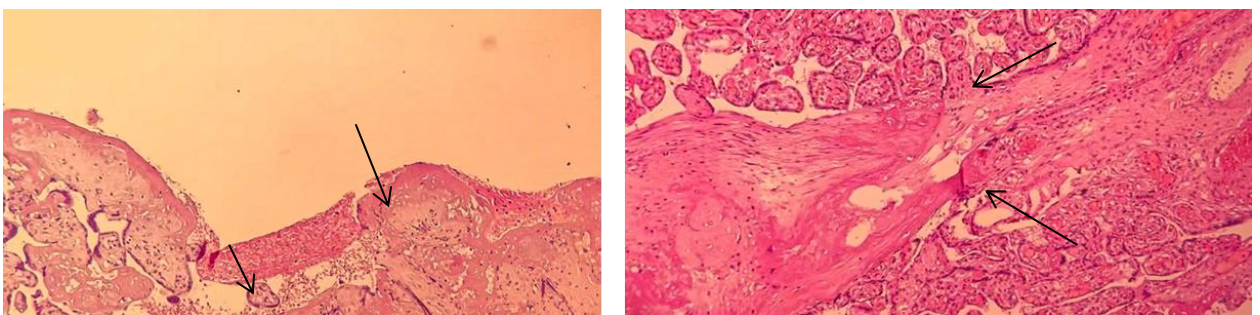




**Рис. 6.** Placenta accreta x200. Рубец передней стенки матки, представленный разволокненной отечной мышечной и фиброзной тканью. Определяются крупные кровеносные сосуды с расширенными «пустыми» просветами. В мышечную ткань проникают (до  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия) концевые ворсинки – участок placenta accreta (указано стрелкой).



**Рис. 7.** Placenta increta x100. Рубец передней стенки матки с крупными кровеносными сосудами и расширенными просветами. Мышечная ткань отечна и местами разволокнена, присутствует фиброз. В мышечной ткани определяются конгломераты концевых ворсин, занимающие больше  $\frac{1}{2}$  толщины миометрия – участки врастания плаценты по типу increta (указано стрелкой).

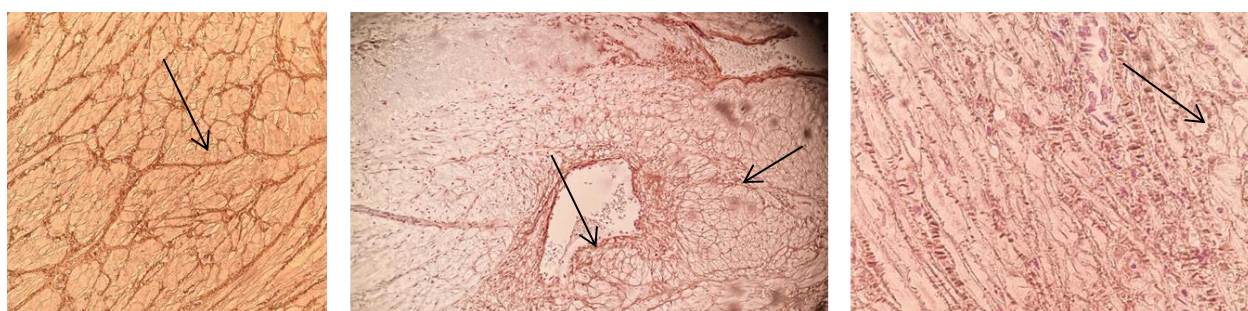


**Рис. 8.** Placenta percreta x100. Рубец стенки матки неравномерной толщины, на отдельных участках с истончением до серозного слоя. В рубце преобладает разволокненная мышечная и фиброзная ткань. В участках разволокнения определяются концевые ворсинки хориона (указаны стрелками). Стенки кровеносных сосудов расширены.

Для подтверждения критериев тяжести анатомо-топографических типов вращающейся плаценты, произведено иммуногистохимическое исследование 36 образцов биопсийного материала. Были изучены маркеры (коллаген I, III, металлопротеиназа-14, СК7 и CD105), участвующие в основных процессах характерных для вращающейся плаценты и определяющих ее тяжесть – формирование неполноценного рубца, образование спаечного процесса и нарушение местного ангиогенеза. В ходе работы проанализированы ткань рубца (эндотелий сосудов, соединительная и мышечная ткань миометрия, базальная пластинка) и плаценты (хориональный эпителий концевых ворсин).

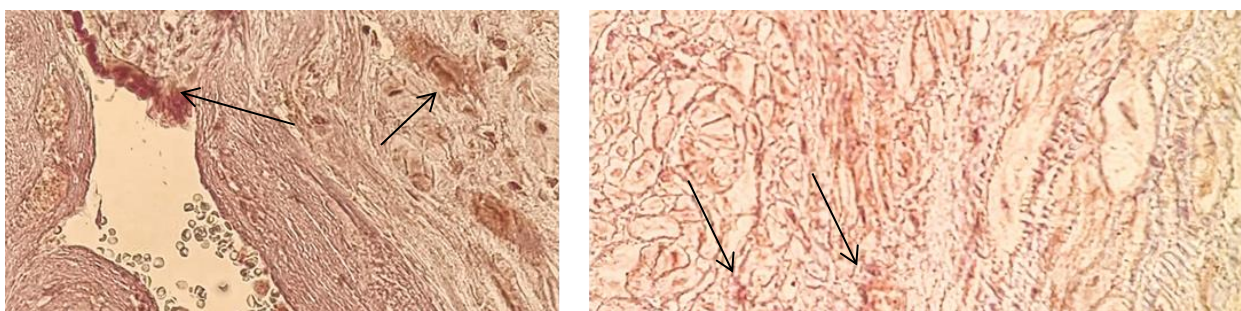
В результате исследования установлено, что у образцов из групп вращающейся плаценты (*placenta accreta - percreta*) экспрессия коллагена I и III, а также соотношение их фракций (col I/col III) в тканях рубца были выше по сравнению с группой плотного прикрепления плаценты (группа сравнения) ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,0003$ ). Полученные результаты свидетельствуют о преобладании гипертрофических изменений в тканях рубца с вращением плаценты, а также выраженности спаечного процесса между неполноценным рубцом и прилегающими тканями.

Снижение содержания коллагенов I и III, их соотношения также приводят к формированию неполноценного рубца на матке, истонченного и эластичного из-за дисплазии соединительной ткани. При повторной беременности за счет увеличения внутриматочного давления в проекции рубца формируется «маточная грыжа», представленная миометрием и плацентой. Зачастую она мимикрирует под истинное вращение, что и приводит к сложностям в постановке диагноза (Рисунок 9, 10).



**Рис. 9.** Экспрессия коллагена I. Высокая экспрессия коллагена I в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия (увеличение  $\times 200$ ).





**Рис. 10.** Экспрессия коллагена III. Высокая экспрессия коллагена III в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия (1 изображение увеличение x400; 2 изображение увеличение x200).

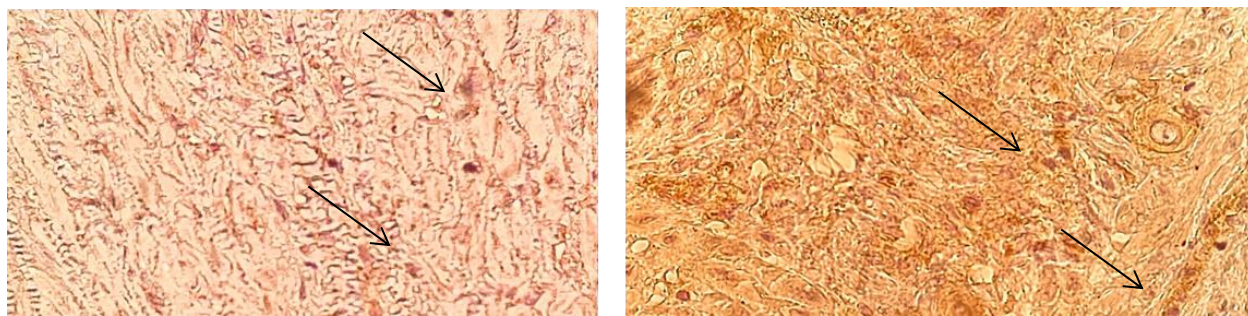
Экспрессия СК7 усиливалась в эндотелии сосудов миометрия и хориальном эпителии концевых ворсин вместе с глубиной инвазии плаценты ( $p=0,0345$ ;  $p=0,0034$ ), а в базальной пластинке уменьшалась ( $p=0,0148$ ). Данная тенденция обусловлена повышенной инвазией эпителиальных клеток трофобласта и перемещением эпителиально-мезенхимальной зоны из области базальной пластинки (где она в норме располагается) в область тканей рубца вместе с ростом тяжести врастания плаценты. На основании полученных данных, повышение глубины инвазии плаценты связано с увеличением количества эпителиальных клеток трофобласта и их миграцией в эндотелий сосудов (Рисунок 11).



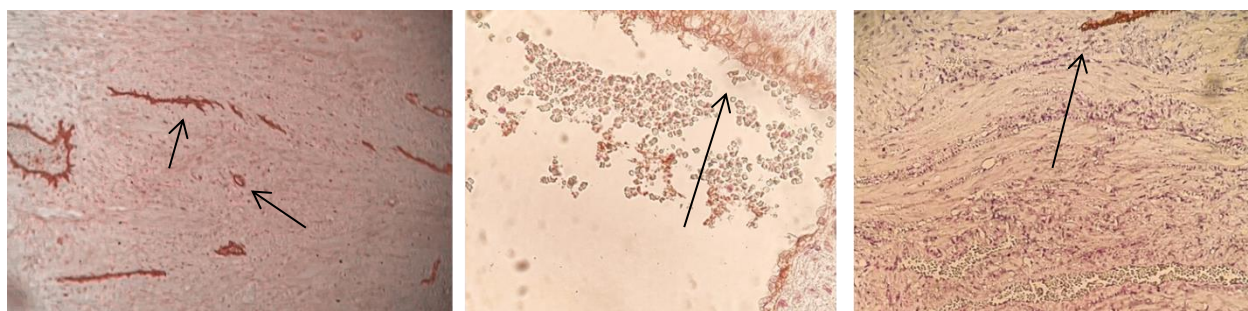
**Рис. 11.** Экспрессия СК7. Высокая экспрессия СК7 в эндотелии сосудов миометрия. (1,3 изображение увеличение x200; 2 изображение увеличение x400).

Выявлено, что уровень экспрессии MMP-14 и СД-105 в тканях рубца (эндотелий сосудов, соединительная и мышечная ткань) с вращанием плаценты статистически выше по сравнению с тканями рубца без вращающей плаценты ( $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ;  $p=0,0341$ ;  $p=0,0008$ ). При этом экспрессия MMP-14 и СД-105 в эндотелии сосудов миометрия ( $p=0,0121$ ;  $p=0,0048$ ), а также экспрессия СД-105 в соединительной и мышечной ткани рубца

( $p=0,0010$ ) достоверно увеличивалась вместе с глубиной инвазии плаценты (Рисунок 12, 13).



**Рис. 12.** Экспрессия ММР-14. Высокая экспрессия ММР-14 в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия. (увеличение  $\times 200$ ).



**Рис. 13.** Экспрессия СД-105. Высокая экспрессия СД-105 в соединительно-мышечной ткани и эндотелии сосудов миометрия. (1,3 изображение увеличение  $\times 200$ ; 2 изображение увеличение  $\times 400$ ).

Основной функцией маркеров ММР-14 и СД-105 является активация процессов ангиогенеза и запуск неогенеза. Распространенность вновь образованных сосудистых мальформаций увеличивается вместе с тяжестью патологической плацентации. Данное утверждение подкрепляется установленным достоверным увеличением экспрессии ММР-14 и СД-105 в эндотелии сосудов рубца с ростом тяжести патологической плацентации. Тем самым, усиление ангиогенеза приводит к увеличению неососудистых сплетений, а также к расширению их площади с захватом все более глубоких и отдаленных ветвей внутренней подвздошной артерии.

Для анализа состояния здоровья новорожденных в зависимости от тяжести врастания плаценты был изучен соматический статус 131 ребенка. Новорожденные были разделены на группы с учетом анатомо-топографических типов врастания плаценты: 26,7% ( $n=35$ ) - 0 тип, 55,7% ( $n=73$ ) - 1 и 2 типы, 17,6% ( $n=23$ ) - 3 и 4 типы.

В 100% случаях новорожденные являлись недоношенными. В 2 случаях (1,5%) произошли экстремально ранние преждевременные роды, в 7 случаях (5,3%) - ранние преждевременные роды, в 10 случаях (7,6%) - преждевременные роды, в 112 случаях (85,6%) - поздние преждевременные роды. Выявлено, что срок беременности на момент родоразрешения в случаях с «простыми» 1 и 3 типами вставания плаценты был выше по сравнению со «сложными» 2 и 4 типами ( $p=0,018$ ).

Соматический статус новорожденных вне зависимости от тяжести вставания плаценты был отягощен заболеваниями респираторной системы, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы ( $p>0,05$ ). Данный факт обусловлен сроком беременности на момент родоразрешения (34-36 недель), являющимся неблагоприятным в связи с «незрелостью» внутренних органов. Новорожденные из группы со «сложными» типами вставания плаценты нуждались в более длительной респираторной поддержке (инвазивные методы респираторной поддержки — 3 дня (1-5); неинвазивные методы — 2 дня (1-3) в условиях реанимации), а также пребывании в стационаре (12 дней (6-18),  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ). Данный факт обусловлен более тяжелым течением дыхательных нарушений у новорожденных из группы со «сложными» типами вставания плаценты. Таким образом, с увеличением тяжести вставания плаценты увеличивается не частота встречаемости, а тяжесть заболеваний респираторной системы.

## ВЫВОДЫ

1. Риск развития вставания плаценты (1-4 анатомо-топографические типы) увеличивается в 1,65 раз (95% ДИ=1,26-2,16) у пациенток с 4 и более как самопроизвольными, так и оперативными родами ( $p=0,045$ , ОР=1,24 95% ДИ=1,18-1,52) в анамнезе (площадь под кривой 0,625,  $p = 0,029$ , чувствительность - 68,8%, специфичность - 45,7% > 3.5), хроническим эндометритом (0,002, ОР=1,41, 95% ДИ=1,21-1,65), недифференцированной дисплазией соединительной ткани ( $<0,005$ , ОР = 1,31, 95% ДИ=1,18-1,45) и предлежанием плаценты ( $r=0,1758$ ,  $p=0,045$ ) в данную беременность.

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

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

4. «Сложные» 2 и 4 анатомо-топографические типы соответствуют наиболее глубоким видам врастания плаценты – placenta increta, percreta, установленных с помощью патоморфологического исследования (42,9%-57,1%). С увеличением тяжести врастания плаценты повышается активность маркеров коллагена I, III, MMP-14 и CD-105, СК-7 при иммуногистохимическом исследовании тканей рубца в области врастания плаценты, что свидетельствует об ухудшении функционального состояния рубца ( $p < 0,05$ ), росте активности неоангиогенеза ( $p < 0,05$ ) и выраженности спаечного процесса ( $p < 0,05$ ).

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

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Выполнение поперечного надлобкового чревосечения является оптимальным при предлежании плаценты. При врастании плаценты и в случае экстренного родоразрешения при предлежании плаценты



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

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

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

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

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

(комбинированный эндотрахеальный наркоз) на фоне непрерывного мониторингового контроля за витальными функциями.

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

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Забелина Т.М.**, Васильченко О.Н., Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Каримова Г.Н., Чупрынин В.Д., Щеголев А.И., Ежова Л.С., Гус А.И., Бойкова Ю.В., Быченко В.Г., Учеваткина П.В. Эффективность комплексного компрессионного гемостаза при различных степенях врастания плаценты // **Акушерство и гинекология**. 2020. - №6. - С. 30-36
2. **Забелина Т. М.**, Васильченко О. Н., Каримова Г. Н., Ежова Л. С., Учеваткина П. В., Шмаков Р. Г. Родоразрешение беременных с вращением плаценты без рубца на матке // **Акушерство и гинекология**. 2021. № 4. С. 150-156.
3. Timofeeva A. V., Fedorov I. S., Pirogova M. M., Vasilchenko O. N., Chagovets V. V., Ezhova L. S., **Zabelina T. M.**, Shmakov R. G., Sukhikh G. T. Clusterin and its potential regulatory microRNAs as a part of secretome for the diagnosis of abnormally invasive placenta: accreta, increta, and percreta cases // **Life**. 2021. № 11. 270 (24 с).
4. **Забелина Т. М.**, Куликова Г.В., Ляпин В. М., Шмаков Р.Г., Щеголев А. И. Васкуляризация ворсин при вращении плаценты// XXII Всероссийский научно-образовательный форум "Мать и дитя". 2021. С. 16-17.