

На правах рукописи

**ЛУКАШЕВИЧ АРТЁМ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ**

3.1.4. — акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Аксененко Виктор Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

**Научный консультант:**

**Милованов Андрей Петрович** доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им акад. Б.В. Петровского»

**Официальные оппоненты:**

**Цхай Виталий Борисович** – заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

**Кузнецова Наталья Борисовна** - профессор Центра симуляционного обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ростовский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте: [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru), с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

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

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.005.04  
д.м.н., профессор

**Селихова Марина Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время быстро увеличивается число публикаций, посвященных массивным акушерским кровотечениям, обусловленным вращанием плаценты (placenta accreta). Вращение плаценты – патология ее прикрепления, вызванная патологической инвазией трофобласта за область базальной пластинки эндометрия, в миометрий, вплоть до мочевого пузыря [Alison, G. C., 2018, Jauniaux E., 2020]. За последние 40 лет частота вращания плаценты значительно возросла от 1:2510 в 1982 году до 1:272 в 2016 [Sentilhes, L., 2018]. Существует прямая корреляционная связь между количеством проведенных абдоминальных родоразрешений в анамнезе и риском появления вращания плаценты (3%, 11%, 40%, 61%, и 67%) при одном, двух, трех, четырех и пяти операциях кесарева сечения соответственно [Sentilhes, L., 2018, Jauniaux E., 2020]. Благополучное родоразрешение таких пациенток – одна из самых сложных и порой нерешаемых акушерских проблем. В связи с трудностями в антенатальной верификации вращания плаценты, представляется значимым изучить механизм вращания, а также определить возможность диагностики патологии на основе определения уровня предполагаемых биохимических предикторов вращания.

**Степень разработанности темы.** В исследованиях *in vitro* показано, что клетки цитотрофобласта при вращании плаценты обладают большей способностью к инвазии чем в норме [Давыдов А.И., 2012, Jauniaux E., 2018]. Ключевыми факторами протеолиза при плацентации являются ферменты группы желатиназ – матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMPs) [Lin C., 2020]. В ряде работ показано, что уровень металлопротеиназ 2 и 9 типа значительно выше в сыворотке крови женщин с вращанием плаценты по сравнению с небеременными и при физиологически протекающей беременности [Кан Н.Е., 2013, Ке Y., 2006]. Концентрация TIMPs зависит от концентрации MMPs в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном околочлеточном пространстве [Nissi R., 2013]. TIMPs содержатся в соединительной ткани, отличаются в своей специфичности ингибирования желатиназ с наибольшей активностью TIMP-1 к MMP-9 и TIMP-2 к MMP-2. Повышение уровня протеаз приводит к увеличению продукции их ингибиторов, и определяющее значение для осуществления избыточного протеолиза в итоге имеет нарушение их баланса [Rahat B., 2016]. Известен еще один маркер активности цитотрофобластической инвазии – Kisspeptin – 1, обладающий потенциальным свойством подавлять опухолевые метастазы. В нескольких исследованиях [De Pedro, M.A., 2015, Ramaesh T., 2010] сопоставили уровни иммуноэкспрессии MMP- 9, MMP-2 и Kisspeptin – 1 в плацентарной ткани; была установлена способность kisspeptin-1 подавлять цитотрофобластическую инвазию за счет снижения активности MMP-9, MMP-2. Феномен депортированного синцитиотрофобласта [Милованов А.П., 2017] приводит к повышению концентрации вышеописанных веществ в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность их использования в качестве сывороточных предикторов вращания плаценты. В мировой литературе не найдено исследований уровня содержания изучаемых факторов в крови беременных с вращанием плаценты, их диагностической значимости. Вышеизложенное определило цели и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** - улучшить исходы родов при вращении плаценты путем усовершенствования методов прогнозирования плацентарной инвазии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить современные особенности анамнеза, течения беременности, родоразрешения при вращении плаценты у беременных в Ставропольском крае.
2. Оценить у пациенток с вращением плаценты концентрацию биохимических предикторов хориальной инвазии в сыворотке крови.
3. Исследовать у беременных с вращением плаценты эффективность биохимических предикторов при использовании их совместно с ультразвуковым методом исследования.
4. Изучить у пациенток с вращением плаценты особенности строения матки в зоне хориальной инвазии на основании морфологических и иммуногистохимических исследований экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов, их ингибиторов и kisspeptin-1.
5. Разработать алгоритм ведения пациенток высокой группы риска формирования вращающейся плаценты на амбулаторном и стационарном этапах.

**Научная новизна работы.**

- Получены приоритетные данные о морфологических и иммуногистохимических особенностях строения плацент при патологической плацентарной инвазии. Расширены представления о патогенезе вращающейся плаценты.
- Впервые при вращении плаценты одновременно изучены уровни содержания в крови Kisspeptin-1, MMP-2, TIMP-2 и MMP-9, TIMP-1 с определением их взаимной корреляции. Определена их диагностическая значимость, оценены чувствительность, специфичность, точность нового метода диагностики.
- Получены данные об экспрессии KISS-1, MMPs 2 и 9 типов и их ингибиторов отдельными инвазивными типами клеток при вращении плаценты. Впервые определено значимое повышение концентрации TIMP-2 и TIMP-1 в сыворотке крови пациенток с вращением плаценты, что коррелирует со значимой его экспрессией тканью плаценты.

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

Полученные данные показывают, что за последние годы имеется значимое увеличение числа предлежаний плаценты и вращений предлежащей плаценты в рубец на матке, что обусловлено неуклонным ростом частоты абдоминального родоразрешения. Проблема ведения беременных с рубцом на матке и в особенности с рубцом на матке в сочетании с предлежанием плаценты крайне актуальна. Общая тенденция, направленная на органосохраняющее родоразрешение беременных с вращением плаценты, напрямую зависит от своевременной диагностики и этапной госпитализации беременных высокой группы риска формирования данной патологии. Результаты иммуноферментного, морфологического и иммуногистохимического анализа позволяют расширить представление о роли факторов имплантации в формировании патологической инвазии плаценты. Полученные данные позволяют оптимизировать тактику ведения на амбулаторном и стационарном этапах пациенток с подозрением на вращение плаценты.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. В Ставропольском крае на протяжении 5 лет отмечается четырехкратное увеличение частоты формирования вращающейся плаценты, связанное с увеличением частоты выполнения ОКС. У беременных с рубцом на матке после одной ОКС в сочетании с предлежанием плаценты вероятность формирования вращающейся – 57,6 %; с рубцом после двух ОКС и предлежанием плаценты – 68,7%; с рубцом после трех ОКС и предлежанием плаценты - 100%.

2. Одним из механизмов возникновения вращающейся плаценты является нарушение баланса протеолитических факторов и их ингибиторов в процессе инвазии трофобласта. При вращении плаценты отмечается повышение содержания в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа, их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) и кисспептина (KISS-1) в сравнении с пациентками с нормальной гестацией.

3. Феномен депортированного синцитиотрофобласта приводит к повышению концентрации исследуемых веществ в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность их использования в качестве сывороточных предикторов вращающейся плаценты. Положительная корреляция ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), продуцируемых плацентой, с содержанием их в сыворотке крови может служить основой для новых лабораторных диагностических критериев вращающейся плаценты.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в период с 2015 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СК "Ставропольский краевой клинический перинатальный центр", ГБУЗ СК "Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1". На первом этапе в исследование были включены 248 беременных с предлежанием плаценты, находившихся на стационарном лечении в течение указанного периода времени, в том числе 53 беременные, у которых интраоперационно и после гистологического исследования подтвержден диагноз вращающейся плаценты.

Второй этап заключался в обследовании 50 беременных, составивших основную группу, с вращением предлежащей плаценты (с клиническими и ультразвуковыми диагностическими критериями вращающейся плаценты, выявленными до проведения операции кесарева сечения), а также беременных с доношенным сроком гестации с предлежанием плаценты без рубца на матке (группа сравнения, n=50) и здоровых беременных женщин (контрольная группа, (n=50). Критерии включения пациенток: одноплодная беременность, отсутствие заболеваний, сопровождающихся изменением сывороточного содержания маркеров патологической плацентации: системные заболевания и коллагенозы, артериальная гипертензия, преэклампсия, пороки сердца, заболевания щитовидной железы, хронический гломерулонефрит, сахарный диабет, заболевания крови, псориаз, аутоиммунная патология, эндометриоз, синдром склерополикистозных яичников, миома матки.

Диагноз «Предлежание плаценты» выставлялся на основании рекомендаций Национального руководства по акушерству (2018 г.): край плаценты находится на расстоянии менее 3 см от внутреннего зева, перекрывая его либо полностью, либо частично (полное и неполное предлежание). При постановке диагноза «Вращение плаценты» использовался Placenta Accreta Index [Rac, M.W.F., 2015].

**Иммуноферментный анализ (ИФА)** проводился на базе лаборатории Научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра Ставропольского Государственного Аграрного университета. С помощью ИФА проводилось количественное определение факторов плацентарной инвазии: MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, KISS-1. Исследование проводилось по модификации - гетерогенный ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA).

**Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование** проводилось в лаборатории патологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва (главный научный сотрудник лаборатории, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор Милованов А.П.). Материалом для исследования служили: в контрольной группе женщин – 25 иссеченных через всю стенку матки фрагментов миометрия и по пять частей базальной оболочки, из центра плаценты; в основной группе из удаленной стенки матки вырезали полоску (всего 25 полосок) длиной 3–5 см и шириной 1,5–2 см вместе с подлежащей плацентарной тканью. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, азокармином по Маллори. После просмотра их в микроскопе Leica DM 2500 (Германия) из отобранных блоков готовили срезы для иммуногистохимического исследования со следующими антителами: против цитокератина 8 («Novocastra», клон TS1, США); против виментина («Novocastra», клон SRL33, США); металлопротеиназ – MMP- 2 (клон 17B11) и MMP- 9 (клон 15W2) фирмы «Novocastra», США; Kisspeptin – 1 (клон ab55384) фирмы «Abcam», Великобритания; TIMP- 1 (клон EPR18352) и TIMP- 2 (клон 3A4) фирмы «Abcam», Великобритания. Проведена выборочная морфометрия виментин-положительных децидуальных клеток в пределах маточно-плацентарной области. При  $\times 200$  через равные промежутки в стандартных полях зрения определяли количество сохранных крупных, средних по калибру и явно дистрофичных (измененных) децидуальных клеток в обеих группах операционного материала с последующей статистической обработкой данных по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Кроме того, некоторые иммуномаркеры (раздельно TIMP-1, TIMP-2 в плацентарных ворсинах, суммарно – для децидуальных клеток, суммарно MMP-2 и MMP-9 – для инвазивных клеток) оценивали по балльной шкале активности: 1-слабая коричневая окраска цитоплазмы клеток, 2 – средняя, 3 - выраженная.

**Статистическая обработка полученных данных.** Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2015, а также в среде пакета SPSS Statistics Standard Edition (IBM, США). Значение уровня статистической значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза было менее или равно 0,05. Количественные признаки исследуемых групп оценивались с помощью средних арифметических значений (в тексте – M), стандартных ошибок среднего ( $\pm m$  в тексте), критериев Стьюдента (t), критериев Манна-Уитни. Качественные признаки оценивались по непараметрическим критериям Хи<sup>2</sup> и Фишера (F). Для анализа связей между качественными признаками, прогнозирования вероятности возникновения зависимого признака использовалась модель логистической регрессии, с пошаговым включением предикторов. Для оценки носителей признака использовалось построение ROC-кривой с исчислением AUC, при значении которой 0,75 и выше классификация признаков признавалась качественной.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

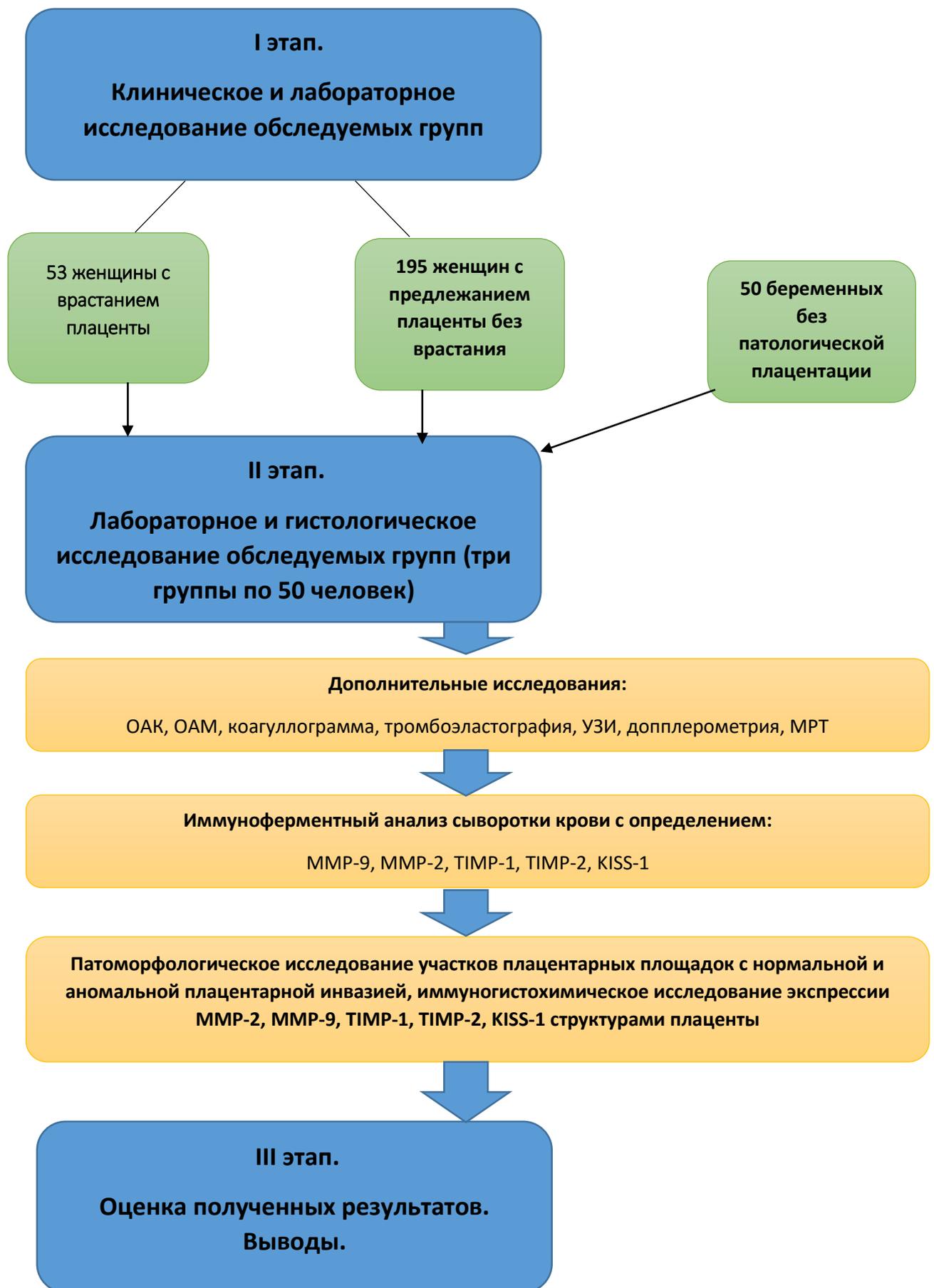


Рисунок 1. Дизайн исследования

**Апробация результатов и публикации.** Основные моменты проведенной работы были доложены, обсуждены и получили положительные отзывы: на XIX межрегиональной научно-практической конференции «Всё о здоровье женщины» (г. Кисловодск, 2017 г.), XX межрегиональной научно-практической конференции «Всё о здоровье женщины» (г. Кисловодск, 2018 г.), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Ставрополь, 2018 г.), курортном форуме «Кавказская здравница (г. Ессентуки, 2018 г.), на межрегиональной научно-практической и образовательной конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Ставрополь, 2019 г.).

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты исследования вошли в отчет по научно-исследовательской работе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Материалы исследований используются при проведении практических занятий, чтении лекций студентам, клиническим ординаторам, а также врачам ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1» и врачам акушерского корпуса ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи».

По результатам проведенной работы получены:

1. Патент на «Изобретение»: Способ прогнозирования вращающегося плаценты при беременности: патент 2679641 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00 (2006.01); Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Дубовой А.А.; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ и Лукашевич Артём Алексеевич. - №2018113887; заявл. 16.04.2018; опублик. 12.02.19, Бюл. №5.

2. Получено рационализаторское предложение: «Способ снижения кровопотери наложением сосудистых зажимов типа Диффенбах на собственные связки яичников, круглые маточные связки при родоразрешении пациенток с вращением плаценты»: рационализаторское предложение №1323, принятое ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ – 19.06.2019/ Аксененко В.А., Лукашевич А.А.

**Публикации результатов исследования.** Главные положения выполненной диссертационной работы опубликованы в 10 научных работах, 4 из которых – в изданиях перечня ВАК РФ («Доктор.ру», «Клиническая и экспериментальная морфология», 2 статьи в журнале «Медицинский вестник Северного Кавказа», индексируемом Scopus), а также публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 3 зарубежные конференции, в т.ч. постерная презентация в Лондоне «2nd World congress on maternal fetal neonatal medicine»; 4-6 апреля, 2019 г.).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 188 страницах и включает в себя введение, обзор литературы, описание клинической характеристики обследованных женщин и методов исследования пациенток, главы с результатами собственных исследований, главы с обсуждением полученных результатов исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, библиографический список и список принятых сокращений.

Библиография насчитывает всего 225 литературных источников: 46 отечественных и 179 зарубежных. В иллюстративный материал работы вошли 21 таблица и 46 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Результаты исследования и их обсуждение

С 2015 по 2019 года в СККПЦ и СККПЦ №1 было родоразрешено 24749 беременных. За этот период родоразрешено 248 беременных с предлежанием плаценты, что составляет 1% от всех родоразрешенных в стационаре. 248 беременных входят в основную группу первого этапа исследования. Вростаний плаценты (все вростания были при предлежащей плаценте) было 53, что составляет 0,2% от общего числа родоразрешенных, и 21% от родоразрешенных с предлежанием плаценты. (Таблица 1).

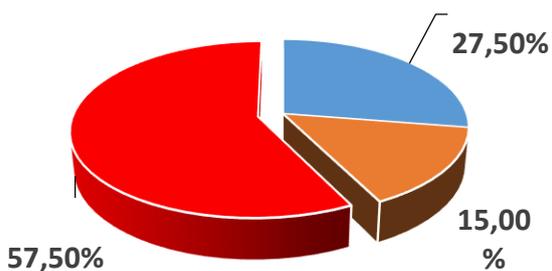
**Таблица 1.** Частота выявления предлежания и вростания плаценты в СККПЦ и СККПЦ №1 с 2015 по 2019 года

	2015		2016		2017		2018		2019	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество родов	4880		5053		4962		4968		4886	
Беременные с предлежанием плаценты	52	1.0	38	0.7	42	0.8	51	1.0	65	1.3
Беременные с вростанием плаценты (% от предлежания)	4 (7.7%)	0.08	4 (10.5%)	0.07	10 (23.8%)	0.20	16 (31.3%)	0.32	19 (29.2%)	0.39

Возраст беременных находился в пределах от 20 до 45 лет (средний возраст 32,2; SD 4,4). Большая часть обследуемых - беременные от 25 до 34 лет (69%), то есть женщины, не относящиеся к позднему репродуктивному возрасту. У большинства пациенток был нормальный менструальный цикл, за исключением одной женщины (1,9%), имевшей нарушение цикла.

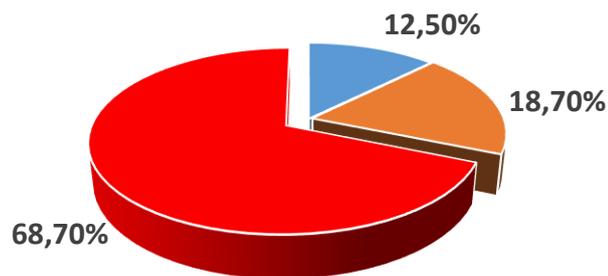
При анализе гинекологического анамнеза следует отметить, что у большинства беременных (53%, 28 человек), хотя бы один раз выполнялось выскабливание стенок полости матки (артифициальный, хирургический аборт, самопроизвольный аборт с выскабливанием стенок полости матки). В связи с этим следует отметить высокую значимость внутриматочных хирургических вмешательств, в качестве фактора риска вростания плаценты. У 7 пациенток (13,2%) – вторичное бесплодие: у 2 (3,77%) беременных – 4-5 лет, у 2 (3,77%) – 7-10 лет, у 3 (5,6%) 19-20 лет. У 2 пациенток (3,77%) – аномалия строения половых органов (двууголая матка).

Большинство беременных с вростанием плаценты были повторнородящими с рубцом на матке после операции кесарево сечение. На следующих рисунках (Рисунки 2, 3) приведены данные, которые иллюстрируют частоту выявления вростания плаценты при её предлежании в зависимости от количества выполненных операций кесарево сечение в анамнезе.



- Без врастания
- Плотное прикрепление
- Врастание

**Рисунок 2**



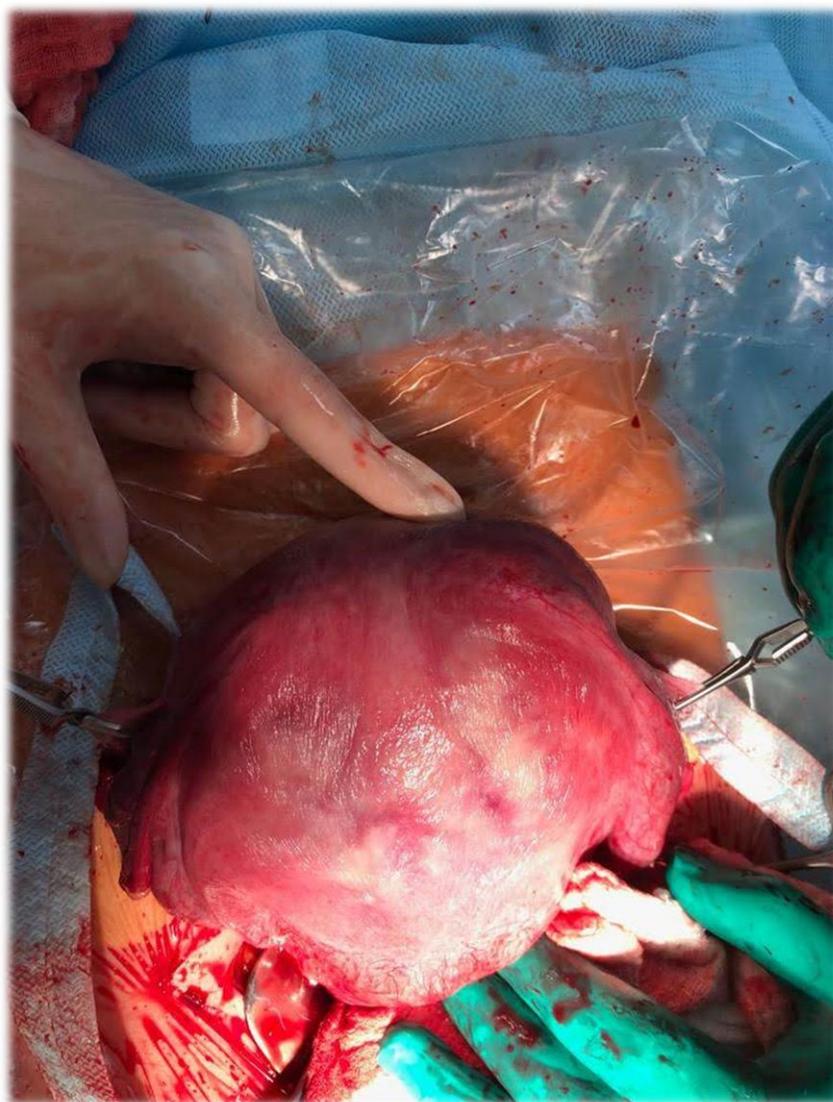
- Без врастания
- Плотное прикрепление
- Врастание плаценты

**Рисунок 3**

**Рисунок 2, 3.** Распределение по частоте врастаний и плотных прикреплений плаценты при предлежании и рубце на матке после одной (Рисунок 2) и двух ОКС (Рисунок 3) в анамнезе

При рубце на матке после трех операций кесарево сечение (4 случая) и четырех операций кесарево сечение (1 случай) в сочетании с предлежанием плаценты врастание плаценты было диагностировано в 100% случаев.

Срок родоразрешения пациенток основной группы обследуемых был в пределах от 34 до 40 недель (ME=36,8 недель, SD=1,09). Планово родоразрешено 45 пациенток (84,9%). Экстренно, в связи с начавшимся кровотечением, родоразрешено 8 пациенток (15,1%), из них 1 пациентка в 37 недель гестации (1,8%). При родоразрешении пациенток с врастанием плаценты в 100% случаев с целью снижения кровопотери выполнялось наложение сосудистых атравматичных зажимов типа Dieffenbach (Диффенбах) на собственные связки яичников (Рисунок 4), круглые маточные связки.



**Рисунок 4.** Наложение сосудистого зажима на собственную связку яичника

В таблице 2 представлены сводные данные по родоразрешению пациенток с вращением плаценты с использованием сосудистых зажимов.

**Таблица 2.** Сводные данные по родоразрешению пациенток основной группы с использованием сосудистых зажимов типа Диффенбах в зависимости от срока родоразрешения

Показатель	Плановое родоразрешение (36-36 <sup>6</sup> недель беременности), МЕ-медиана, SD. n=45	Экстренное родоразрешение с началом родовой деятельности, кровотечением (35-35 <sup>6</sup> недель гестации), МЕ-медиана, SD. n=7
Время операции, мин	50.1±10.2	82.1±35.13
Кровопотеря, мл	625 ±187	1820±586
Кровопотеря, % ОЦК	10.1±6,4%	30,1±7
Общий объем инфузионно-трансфузионной программы, мл	2130,0±1340,1	4068±482,1
Послеоперационный эндометрит, случаев	3 (6.6%)	2 (28,6%)

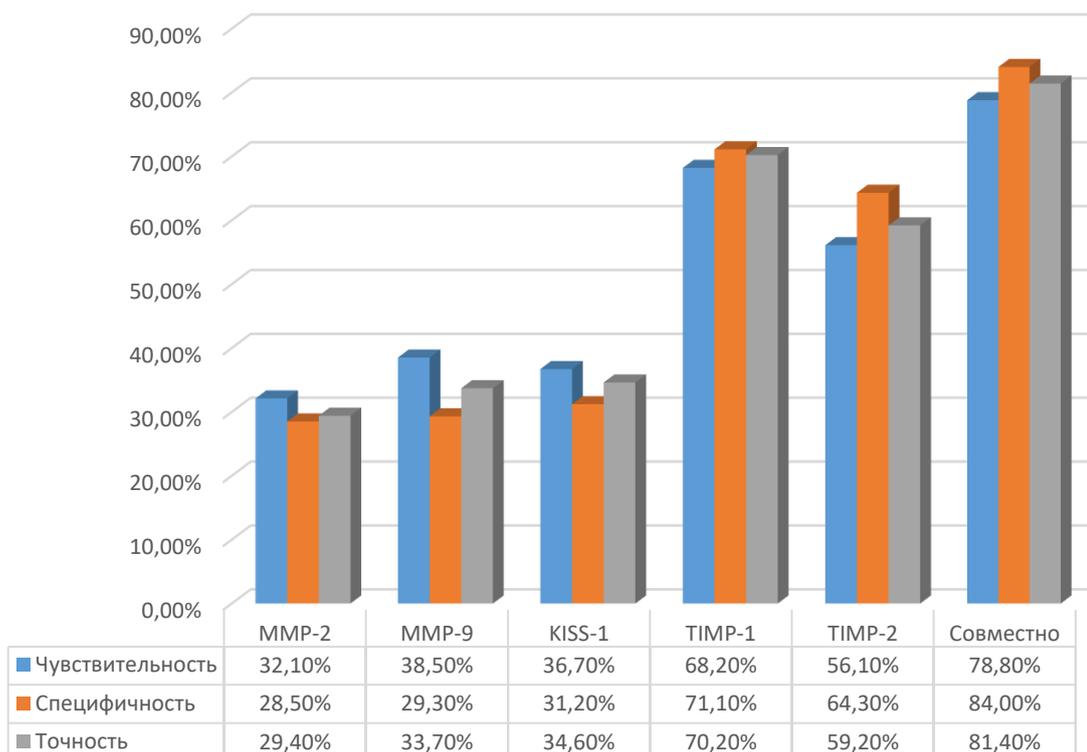
При анализе результатов **иммуноферментного анализа** у пациенток с вращением плаценты было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) повышение сывороточного содержания TIMP-1, TIMP-2 MMP-2, MMP-9, KISS-1 у беременных с вращением плаценты (основная группа) по сравнению с беременными без патологической плацентации (контрольная группа). (Таблица 3).

**Таблица 3.** Содержание матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа (MMP-2, MMP-9), их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2), кисспептина-1 в сыворотке крови обследуемых женщин

Группы		MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	MMP-2, пкг/мл	TIMP-2, нг/мл	Кисспептин-1, пкг/мл
Основная n=50	mean	423,94 ±17,71*	11,41 ± 1,11**	495,50 ±25,65*	8,66 ± 1,30**	209,47 ±12,11*
	min	237,00	4,28	217,00	3,64	76,00
	max	740,00	20,10	765,00	26,79	415,00
Группа сравнения n=50	mean	329,26 ± 45,65	8,74 ± 1,16	332,00 ± 47,35	6,23 ± 0,39	193,46± 22,67
	min	243,26	2,3	196,3	2,89	49,2
	max	1048,0	18,37	1014,1	9,12	316,0
Контрольн ая n=50	mean	162,70 ±3,35	5,46 ± 0,52	262,51 ± 8,28	4,27 ± 0,21	88,81 ±6,61
	min	120,00	1,67	201,00	2,33	40,10
	max	269,00	8,29	538,00	9,32	291,00

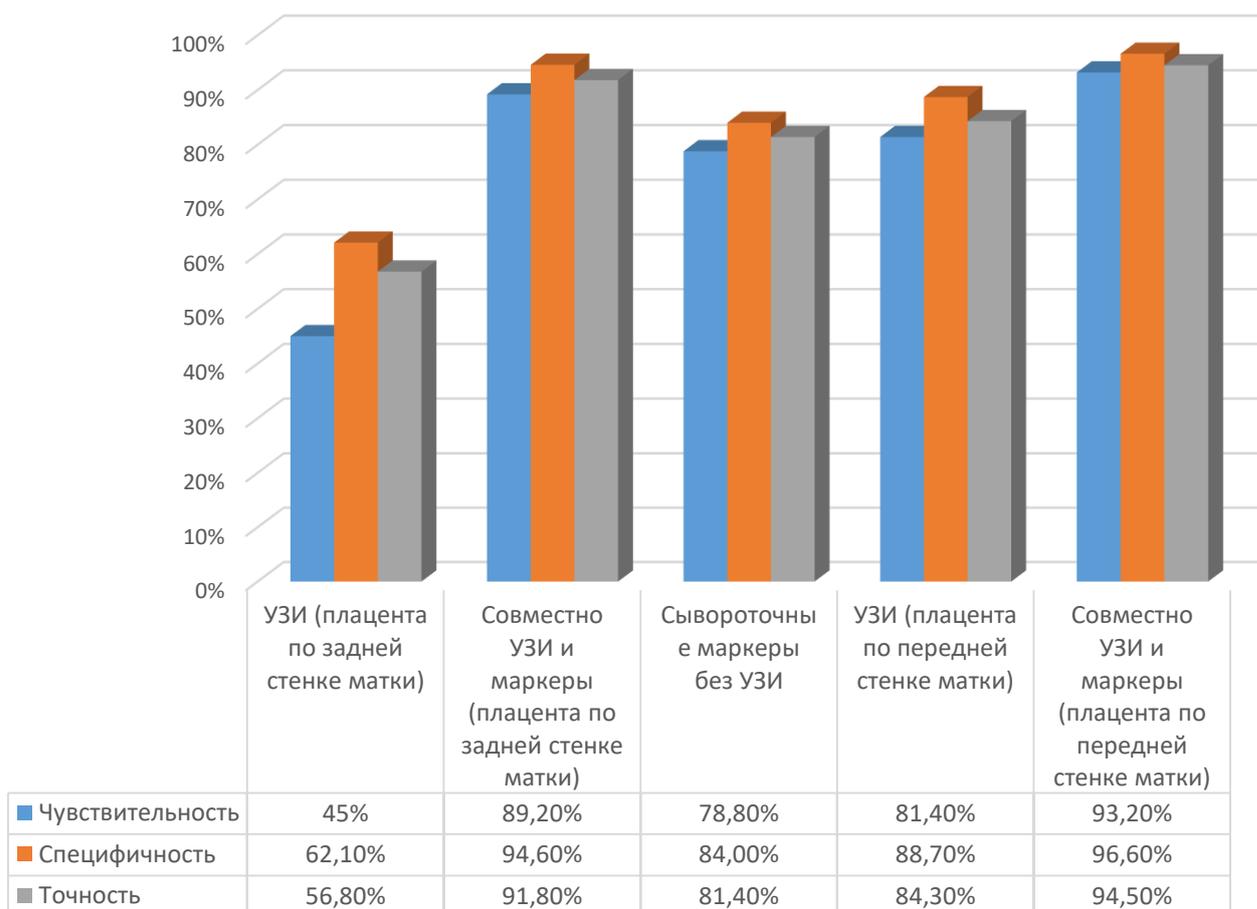
Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия групп пациенток с вращением плаценты от контрольной группы: (\*) –  $p < 0,05$ ; (\*\*) –  $p < 0,01$

Также отмечена диагностическая значимость снижения значения соотношения сывороточных уровней MMP-9/TIMP-1 при сравнении основной группы и группы сравнения. Изолированное определение уровня MMP-2, MMP-9, KISS-1 показало меньшую диагностическую значимость. Но при проведении совместного исследования всех пяти факторов при использовании пороговых концентраций для MMP-2 более 380,8 пкг/мл, MMP-9 более 240,1 нг/мл, TIMP-1 более 8,5 нг/мл, TIMP-2 более 6,1 нг/мл, KISS-1 более 145,2 пкг/мл, а MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 ( $p < 0,05$ ) с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% возможно прогнозирование вставания плаценты при данной беременности. (Рисунок 5)



**Рисунок 5.** Чувствительность, специфичность, точность диагностики вставания плаценты при определении сывороточных концентраций исследуемых факторов

Исходя из наших данных, чувствительность, специфичность и точность ультразвуковой диагностики вставания плаценты при ее локализации по передней стенке составили 81,4%, 88,7%, 84,3% соответственно. При локализации плаценты по задней стенке – значительно ниже: чувствительность – 45%, специфичность – 62,1%, точность 56,8%. При совместной оценке ультразвуковых критериев диагностики вставания плаценты и сывороточных концентраций изучаемых предикторов, отмечалась повышение уровня прогнозирования патологии. При локализации плаценты по передней стенке матки значения чувствительности, специфичности и точности при совместном определении маркеров вставания и УЗИ составило 93,2%; 96,6%; 94,5% соответственно; при локализации плаценты по задней стенке матки – 89,2%; 94,6%; 91,8% соответственно. (Рисунок 6)



**Рисунок 6.** Чувствительность, специфичность, точность диагностики вращающейся плаценты для УЗИ и сывороточных маркеров.

**При иммуногистохимическом исследовании** было выявлено, что основным патогенетическим звеном вращающейся предлежащих плацент явились обширные рубцы в маточно-плацентарной области после первого или нескольких операций кесарева сечения. Обширное распространение рубцовой ткани в эндо- и миометрий обусловило дезорганизацию пограничного слоя фибриноида с формированием глубоких, разветвленных бухт и проникновением в них ворсин, тотальную атрофию, некроз миоцитов и редукцию сосудистого слоя миометрия, а также снижение активности инвазивных клеток. Неполная децидуализация в зоне рубцов сопровождалась увеличением числа дистрофических виментин-положительных децидуальных клеток при достоверном снижении в них иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2. Эти деструктивные процессы компенсировались дополнительной продукцией молекулярных ингибиторов металлопротеиназ в структурах трофобластического происхождения (эпителий ворсин, синцитиальные почки, депортированный синцитиотрофобласт) с последующим транспортом в материнский организм. Их необратимый характер убеждает в необходимости метропластики – удаления истонченного нижнего сегмента матки.

Для оценки иммуноэкспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных клетках осуществлена полуколичественная характеристика в баллах при сопоставлении основной и контрольной групп женщин. Особое внимание было уделено синцитиотрофобласту ворсин, децидуальным и инвазивным клеткам в пределах маточно-плацентарной области. Результаты представлены в Таблице 4.

**Таблица 4.** Степень иммуноэкспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных клетках маточно-плацентарной области (баллы от 1 до 3)

Клетки	Контрольная группа	Основная группа
Синцитиотрофобласт	1,3 (0,13)	1,8 (0,07) p <0,01
TIMP- 1	(n = 78)	(n = 80)
TIMP- 2	1,2 (0,07)	1,8 (0,08) p <0,01
	(n = 80)	(n = 76)
Децидуальные клетки (TIMP- 1 + TIMP- 2)	2,1 (0,09)	1,2 (0,10) p<0,101
	(n = 50)	(n = 56)
Интерстициальный цитотрофобласт ( MMP- 2 + MMP- 9)	1,8 (0,10)	1,6 (0,08) p<0,05
	(n = 35)	(n = 62)

Представлены средние значения, стандартные ошибки и достоверность критерия Манна- Уитни ( $p < 0,05$ ), а также количество изученных ворсин (первый ряд) и клеток (второй и третий ряды).

Обнаружена достоверная активизация иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 в ворсинах плацент основной группы на фоне слабой децидуализации маточно-плацентарной области, причинно связанной с рубцами в нижнем сегменте матки, при которой включились местные молекулярные механизмы, такие как гипертрофия отдельных децидуальных клеток эпителиоидного типа (материнские клетки). Кроме того, задействованы и другие компоненты репродуктивной системы, в частности, ворсины плаценты, с дополнительной продукцией ингибиторов металлопротеиназ. Поскольку синцитиотрофобласт ворсин, синцитиальные почки омываются материнской кровью, то эти белки уходят с венозной кровью в материнский организм - путь транспорта, характерный для депортированного синцитиотрофобласта. Следует констатировать ведущую роль рубцов после первого и последующих кесаревых сечений не только в образовании необратимой патологии истонченного нижнего сегмента матки в основной группе женщин, но и в реализации молекулярных механизмов дисфункции материнских децидуальных и цитотрофобластических, инвазивных клеток. Важным фактом стала достоверная дополнительная продукция TIMP-1 и TIMP-2 в покровном эпителии ворсин и его производных для восполнения дефицита этих белков в децидуальных клетках. Таким образом, корреляция содержания в крови с экспрессией структурами плаценты было обнаружено лишь для TIMP-1 и TIMP-2. При этом не обнаружено повышенного уровня экспрессии в тканях матки и плаценты MMP-2, MMP-9, KISS-1, при повышении их содержания в крови, что подтверждает наши данные о большей прогностической значимости в диагностике вращающегося плаценты именно TIMP-1 и TIMP-2.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных в Ставропольском крае частота встречаемости вращающей плаценты при её предлежании, локализованной в области рубца на матке после одной операции кесарево сечение в анамнезе – 57,6%; после двух операций кесарево сечение – 68,7%; после трех и более операций кесарево сечение – 100%.

2. При вращении плаценты отмечается повышение содержания в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа, их ингибиторов (TIMP-1, TIMP-2) и кисспептина (KISS-1) в сравнении с пациентками с нормальной беременностью без патологии плацентации. При значениях: MMP-2 более 380,8 пкг/мл, MMP-9 более 240,1 нг/мл, TIMP-1 более 8,5 нг/мл, TIMP-2 более 6,1 нг/мл, KISS-1 более 145,2 пкг/мл, а MMP-9/TIMP-1 менее 49,9 ( $p < 0,05$ ) с точностью 81,4%, чувствительностью 78,8% и специфичностью 84,0% прогнозируют возникновение вращающей плаценты при данной беременности.

3. Сывороточные концентрации TIMP-1 и TIMP-2 обладают наибольшей прогностической значимостью при диагностике вращающей плаценты ( $p < 0,001$ ). Обнаружена значимая ( $p < 0,05$ ) корреляция содержания TIMP-1 и TIMP-2 в сыворотке крови с их экспрессией тканями плаценты.

4. При совместной оценке ультразвуковых критериев диагностики вращающей плаценты и сывороточных концентраций изучаемых предикторов, отмечалось повышение уровня чувствительности, специфичности и точности прогнозирования патологии при локализации плаценты по передней стенке матки 93,2%; 96,6%; 94,5%; при локализации плаценты по задней стенке матки – 89,2%; 94,6%; 91,8% соответственно.

5. Рубец на матке после первого и последующих операций кесарева сечения является основным фактором риска вращающей плаценты в связи с формированием необратимой патологии истонченного нижнего сегмента матки в основной группе женщин и реализации молекулярных механизмов дисфункции материнских децидуальных и цитотрофобластических, инвазивных клеток при локализации плаценты в области рубца на матке.

6. Разработанный алгоритм ведения пациенток высокой группы риска формирования вращающей плаценты позволяет с высокой точностью прогнозировать риск вращающей плаценты на амбулаторном этапе, своевременно госпитализировать пациентку высокой группы риска в акушерский стационар 3 уровня, выполнить родоразрешение наиболее эффективным способом.

7. Родоразрешение пациенток с вращением плаценты в сроке 36 недель гестации коррелирует с благоприятными перинатальными и материнскими исходами (объем кровопотери, объем инфузионно-трансфузионной терапии и т.д.).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с рубцом на матке после операции кесарево сечение следует встать на учет в женскую консультацию в 6-10 недель гестации с целью выполнения первого УЗИ и исключения беременности в рубце на матке.

2. УЗИ первого пренатального скрининга в 12 недель гестации с целью верификации локализации плодного яйца. В случае локализации ветвистого хориона в области внутреннего зева матки – постановка беременной на учет в поликлинику при перинатальном центре.

3. Выполнение УЗИ во втором триместре – 18-20 недель гестации. В случае диагностирования предлежания плаценты повторно выполнение УЗИ экспертного класса с доплерографией, выявление признаков вставания плаценты согласно Placenta Accreta Index. В случае выявления более 6 баллов в шкале PAI необходима организация врачебного консилиума с целью информирования пациентки о том, что она относится к пациенткам высокой группы риска формирования вставания плаценты и определения дальнейшей тактики ведения беременной.

4. В 32-34 недели у беременных высокой группы риска формирования вставания плаценты:

- Повторное выполнение УЗИ экспертного класса с оценкой по шкале PAI;

- Выполнение ИФА сыворотки крови для определения концентрации TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9, KISS-1. Пограничные значения: TIMP-1 более 8,5 нг/мл, TIMP-2 более 6,1 нг/мл, MMP-2 более 380,8 пкг/мл, MMP-9 более 240,1 нг/мл, KISS-1 более 145,2 пкг/мл, MMP-9/TIMP-1 менее 49,9;

- Выполнение МРТ органов малого таза

5. Госпитализация пациенток с подозрением на вставание плаценты в акушерский стационар 3 группы риска в 34-35 недель гестации.

6. Учитывая высокий риск массивного акушерского кровотечения у пациенток с вставанием плаценты в доношенном сроке гестации, мы считаем оптимальным срок родоразрешения пациенток с вставанием плаценты в 36 недель гестации.

7. Родоразрешение пациенток с вставанием плаценты выполняется мультидисциплинарной бригадой.

8. При родоразрешении пациенток с вставанием плаценты для уменьшения кровопотери необходимо наложение сосудистых зажимов типа Dieffenbach на собственные связки яичников в сочетании перевязкой сосудистых пучков матки при выполнении реконструктивных операций на матке.

9. Обязательно выполнение гистологического исследования, удаленного при метропластике участка стенки матки с вросшей плацентой для определения степени вставания.

10. С целью профилактики вставания плаценты всем пациенткам, родоразрешенным путем операции кесарева сечения, рекомендовано через 3-6 месяцев после родоразрешения выполнение УЗИ области послеоперационного рубца на матке и гистероскопия. В случае выявления истончения или «ниши» в области рубца на матке после ОКС необходимо решение вопроса о метропластике.

11. Алгоритм ведения пациенток высокой группы риска формирования вставания плаценты представлен на Рисунке 7.



**Рисунок 7.** Алгоритм ведения пациенток высокой группы риска формирования вставания плаценты

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лукашевич А. А., Аксененко В. А., Дубовой А. А., Нежданов И. Г., Можейко Л. Н., Васильев И. Г. Роль матричной металлопротеиназы-9 и её тканевого ингибитора (TIMP-1) в качестве сывороточных маркеров врастания плаценты. **Медицинский вестник Северного Кавказа**. 2019;14(1.1):45-48. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14046>
2. Милованов А.П., Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Фокина Т.В., Степанова И.П., Тихонова Н.Б. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с вросшими ворсинами. **Клиническая и экспериментальная морфология**. 2019;1(2):10-18. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18
3. Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Милованов А.П., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Можейко Л.Н. Прогнозирование врастания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии. **Доктор.Ру**. 2020;19(1):6–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11
4. Лукашевич А. А., Аксененко В. А. Некоторые аспекты диагностики и родоразрешения беременных с врастанием плаценты. **Медицинский вестник Северного Кавказа**. 2020;15(3):439-443. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15105>
5. Лукашевич А.А., Аксененко В.А., Можейко Л.Н. Дубовой, А.А. Способ прогнозирования риска врастания плаценты путем определения сывороточных концентраций маркеров врастания плаценты – матричных металлопротеиназ (ММР–2, ММР–9), их тканевых ингибиторов (TIMP–1, TIMP–2) и кисспептина. / Материалы научно-практической конференции с международным участием «XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине»; 21-24 января, 2019; Москва.
6. Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Дубовой А.А. Роль матричной металлопротеиназы-2 (ММР-2), её тканевого ингибитора (TIMP-2) и кисспептина в качестве сывороточных маркеров врастания плаценты. / Материалы научно-практической конференции с международным участием «XII Международный конгресс по репродуктивной медицине»; 16-19 января, 2018; Москва.
7. Aksenenko V.A., Lukashevich A.A., Dubovoi A.A. The role of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) and kisspeptin as serum markers of placenta accreta. / «2nd World congress on maternal fetal neonatal medicine»; 4-6 april, 2019; London.
8. Аксененко В.А., Лукашевич А.А., Дубовой А.А., Нежданов И.Г., Васильев И.Г. Роль матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и её тканевого ингибитора (TIMP-1) в качестве сывороточных маркеров врастания плаценты. / Материалы международного конгресса «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика»; 14-16 декабря, 2017; Санкт-Петербург.
9. Aksenenko V.A., Lukashevich A.A., Dubovoi A.A. The role of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) and kisspeptin as serum markers of placenta accreta. / “The Sixth International Congress of Jordanian Society of Russian-Speaking Doctors & the Second Jordanian-Russian Congress in collaboration with Stavropol Medical University”; 7-9 october, 2018; Amman.
10. Aksenenko V.A., Lukashevich A.A., Dubovoi A.A. The role of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) and kisspeptin

as serum markers of placenta accreta. / «XXVI European congress of Perinatal Medicine»; 5-8 September, 2018; St. Petersburg.

**По итогам диссертационной работы оформлен патент «Изобретение»:**

Способ прогнозирования врастания плаценты при беременности: пат. 2679641 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00 (2006.01) / А.А. Лукашевич, В.А. Аксененко, А.А. Дубовой; заявитель и патентообладатель ФГБОУ высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" МЗ РФ и Лукашевич Артём Алексеевич. – 2018113887; заявл. 16.04.2018; опубл. 12.02.2019, Бюл. № 5.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ФГБОУ ВО СтГМУ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет
ФГБНУ «НИИМЧ»	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно исследовательский институт морфологии человека»
ГБУЗ СК «СККПЦ»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края Ставропольский краевой клинический перинатальный центр
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
KISS-1	Кисспептин 1
MMP-2	матриксная металлопротеиназа 2 типа
MMP-9	матриксная металлопротеиназа 9 типа
MMPs	металлопротеиназы
TIMP-1	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
TIMP-2	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-2
TIMPs	тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ
ИЦТ	интерстициальный трофобласт
ДК	децидуальные клетки
АТ	антитела
МГК	многоядерные гигантские клетки
ИФА	иммуноферментный анализ
ОКС	операция кесарево сечение
УЗИ	ультразвуковое исследование
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ЦДК	Цветовое доплеровское картирование
РАI	Placenta accreta index
ОЦК	объем циркулирующей крови

**ЛУКАШЕВИЧ АРТЁМ АЛЕКСЕЕВИЧ**

**ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ**

3.1.4. — акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук