

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Ставропольский государственный медицинский
университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛУКАШЕВИЧ АРТЁМ АЛЕКСЕЕВИЧ

**ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ**

3.1.4. — акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Аксененко Виктор Алексеевич

Ставрополь-2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ, РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕЁ ПАТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Эпидемиология, классификация и особенности патогенеза при вращании плаценты.....	14
1.1.1. Эпидемиология	14
1.1.2. Классификация, патогенез вращания плаценты	15
1.1.3. Факторы риска вращания плаценты.....	18
1.1.4. Диагностика	19
1.2. Родоразрешение беременных с вращанием плаценты.....	22
1.2.1. Консервативное ведение пациенток.....	24
1.2.2. Активное ведение пациенток и методы хирургического гемостаза.....	26
1.2.3. Осложнения при родоразрешении.....	31
1.3. Биомаркеры вращания плаценты.....	32
1.3.1. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы.....	33
1.3.2. Киспептин	37
.....	
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Общая характеристика обследованного контингента женщин	42
2.2. Клинические, ультразвуковые методы исследования, способ родоразрешения.....	44
2.3. Исследование предикторов вращания плаценты.....	50
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....	54

2.5. Дизайн исследования.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин с предлежанием и вращением плаценты.....	57
3.2. Особенности течения и исход настоящей беременности при вращении плаценты.....	65
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	79
4.1. Результаты иммуноферментного анализа содержания MMPs, TIMPs, KISS-1 в сыворотке крови беременных исследуемых групп	79
4.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование..	99
4.2.1. Исследование плацент (гистоструктура миометрия, базального эндометрия) женщин с доношенной неосложненной беременностью (группа контроля).....	99
4.2.2. Патоморфология миометрия и маточно-плацентарной области при вращении предлежащей плаценты	106
4.2.3. Роль молекулярных механизмов, регулирующих функцию децидуальных и инвазивных клеток	122
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	132
ВЫВОДЫ.....	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВП	Врастание плаценты
ФГБОУ ВО	Федеральное государственное бюджетное
СтГМУ	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»
ГБУЗ СК «ГКБ СМП»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»
ГБУЗ СК КДКБ	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края краевая детская клиническая больница
ACOG	Американское общество акушеров и гинекологов
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
PAPP-A	Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А
GPR54	G-протеин-спаренного рецептора-54
VEGF-A	сосудистый эндотелиальный фактор роста-А
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ИЦТ	интерстициальный трофобласт
ДК	децидуальные клетки
АТ	антитела
МГК	многоядерные гигантские клетки
ИФА	иммуноферментный анализ
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ОКС	операция кесарево сечение
ЦНС	центральная нервная система
ДВС	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЗРП	задержка роста плода
МППК	маточно-плодово-плацентарный кровоток
УЗИ	ультразвуковое исследование
МРТ	магнитно-резонансная томография
ЭМА	эмболизация маточных артерий
ВПА	внутренние подвздошные артерии
ИМТ	индекс массы тела
НК-клетки	натуральные киллеры
ЦДК	Цветовое доплеровское картирование
РАI	Placenta accreta index
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПТВ	протромбиновое время

ТВ	тромбиновое время
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
МНО	Международное нормированное отношение
РДСН	Респираторный дистресс-синдром новорожденного

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время быстро увеличивается число публикаций, посвященных массивным акушерским кровотечениям, обусловленным вращанием плаценты (placenta accreta). Вращение плаценты – патология ее прикрепления, обусловленная патологической инвазией трофобласта за область базальной пластинки эндометрия, в миометрий, вплоть до мочевого пузыря [1, 52, 125, 142, 161, 172, 199]. За последние 40 лет частота вращания плаценты значительно возросла от 1:2510 в 1982 году до 1:272 в 2016 [157, 209].

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 кесаревых сечениях соответственно [157, 184].

Благополучное родоразрешение таких пациенток – одна из самых сложных и порой нерешаемых акушерских проблем. Пациентки должны родоразрешаться в стационарах 3 степени риска высококвалифицированными акушерами - гинекологами в связи с необходимостью быстрого выполнения качественного хирургического гемостаза (перевязка маточных сосудов, внутренних подвздошных артерий, возможно - экстирпации матки) с привлечением в операционную бригаду рентгенэндоваскулярных хирургов (с целью выполнения баллонной окклюзии общих подвздошных артерий или эмболизации маточных артерий для уменьшения кровопотери), урологов (при возможном прорастании плацентой стенки мочевого пузыря) трансфузиологов (в виду опасности массивной интраоперационной кровопотери) с использованием кровесберегающих технологий (Cell-Saver, аутоплазмотрансфузия) [52, 93, 142].

В связи с вышеизложенным чрезвычайно важной является этапность оказания помощи: формирование «групп риска» развития данной патологии

и своевременный перевод в стационар 3 уровня риска [193]. Подобный подход позволяет снизить число родоразрешенных женщин с вращанием плаценты в стационарах 1 и 2 уровня и служит резервом сохранения репродуктивной функции, снижения инвалидизации и материнской смертности от акушерских кровотечений. Реализация данного подхода затруднена в связи со сложностями диагностики *placenta accreta*. Учитывая трудности в антенатальной верификации вращающейся плаценты, представляется значимым изучить механизм вращающейся плаценты, а также определить возможность диагностики патологии на основе определения уровня предполагаемых биохимических предикторов вращающейся плаценты.

Степень разработанности темы. В исследованиях *in vitro* показано, что клетки цитотрофобласта при вращении плаценты обладают большей способностью к инвазии, чем в норме [12, 122]. Ключевыми факторами протеолиза при плацентации являются ферменты группы желатиназ – матриксные металлопротеиназы (MMPs) и их тканевые ингибиторы (TIMPs) [100, 144, 150, 170, 189, 219, 223]. В ряде работ показано, что уровень металлопротеиназ 2 и 9 типа (MMP-2, MMP-9) значительно выше в сыворотке крови женщин с вращением плаценты по сравнению с небеременными и при физиологически протекающей беременности [16, 84, 129]. Концентрация TIMPs зависит от концентрации MMPs в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном окологклеточном пространстве [16, 84, 158]. 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 [16, 170]. Известен еще один маркер активности цитотрофобластической инвазии – Kisspeptin, обладающий потенциальным свойством подавлять опухолевые метастазы. В нескольких исследованиях [82, 99, 168, 171, 196] сопоставили

уровни иммуноэкспрессии MMP- 9, MMP-2 и KISS – 1 в плацентарной ткани; была установлена способность KISS-1 подавлять цитотрофобластическую инвазию за счет снижения активности MMP-9, MMP-2. Феномен депортированного синцитиотрофобласта [26] приводит к повышению концентрации вышеописанных веществ в сыворотке крови, что позволяет предположить возможность их использования в качестве сывороточных предикторов вращающейся плаценты.

В ходе литературного поиска нами не найдено конкретной информации об уровнях содержания изучаемых факторов в крови беременных с placenta accreta, не определена их диагностическая значимость.

В соответствии с изложенным **цель** настоящего исследования - улучшить исходы родов при вращающейся плаценте путем усовершенствования методов прогнозирования плацентарной инвазии.

Задачи исследования, следующие:

1. Изучить современные особенности анамнеза, течения беременности, родоразрешения при вращающейся плаценте у беременных в Ставропольском крае.
2. Оценить у пациенток с вращающимся плацентой концентрацию биохимических предикторов хориальной инвазии в сыворотке крови.
3. Исследовать у беременных с вращающимся плацентой эффективность биохимических предикторов при использовании их совместно с ультразвуковым методом исследования.
4. Изучить у пациенток с вращающимся плацентой 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 исследования. В нашем исследовании были получены данные высокого приоритета, отражающие патоморфологические,

гистологические, иммуногистохимические особенности плацент при патологической плацентарной инвазии. Внесена ясность в некоторые особенности патогенеза врастания плаценты. Впервые изучены уровни содержания в крови KISS-1, MMP-2, TIMP-2 и MMP-9, TIMP-1 при врастании плаценты, уточнены их корреляционные взаимоотношения с иммуногистохимическими особенностями плацент при патологической плацентации. Выявлено значимое повышение уровня TIMP-1 и TIMP-2 в сыворотке крови пациенток с врастанием плаценты, коррелирующее в соответствие с феноменом депортированного синцитиотрофобласта, с их синтезом плацентарной тканью. Получены данные об уровне экспрессии KISS-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 инвазивными типами клеток при врастании плаценты. Определены критические значения изучаемых предикторов, а также оценены чувствительность, специфичность, точность нового метода диагностики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В Ставропольском крае на протяжении 5 лет отмечается четырехкратное увеличение частоты формирования врастания плаценты, связанное с увеличением частоты выполнения ОКС. У беременных с рубцом на матке после одной ОКС в сочетании с предлежанием плаценты вероятность формирования врастания – 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 врастания плаценты является нарушение баланса протеолитических факторов и их ингибиторов в процессе инвазии трофобласта. При врастании плаценты отмечается повышение содержания в сыворотке крови KISS-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 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 вращаения 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 вращаения плаценты.

Теоретическая и практическая значимость. Данные нашего исследования отражают факт значимого увеличения числа предлежаний плаценты и предлежаний плаценты в сочетании с ее вращаением в рубец на матке после ОКС, 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 вращаением плаценты, напрямую зависит от своевременной диагностики и этапной госпитализации беременных высокой группы риска формирования данной патологии. Полученные данные иммуноферментного, морфологического и иммуногистохимического анализа, дают возможность расширить понимание патогенеза вращаения плаценты, а также позволяют оптимизировать тактику ведения пациенток с подозрением на вращаение плаценты на амбулаторном и стационарном этапах.

Внедрение результатов исследования. 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».

Основные результаты исследования вошли в отчет по научно-исследовательской работе на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

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.).

Главные положения выполненной диссертационной работы опубликованы в 10 научных работах, 4 из которых – в изданиях перечня ВАК РФ («Доктор.ру», «Клиническая и экспериментальная морфология», «Медицинский вестник Северного Кавказа»).

По результатам проведенной работы получены:

1. Патент на «Изобретение»: Способ прогнозирования вращающейся 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; опубл. 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.

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.

Глава 1. ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ, РОЛЬ БИОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕЁ ПАТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, классификация и особенности патогенеза при вращании плаценты

1.1.1 Эпидемиология

В последние годы большое число публикаций посвящено placenta accreta и значимому повышению вклада акушерских кровотечений, обусловленных вращанием плаценты, в структуру причин материнской смертности. Частота встречаемости вращания плаценты повышается в последние годы: с 1980 года 1:4017 родов, до 1:272 родов в 2016 по данным многоцентрового исследования, проведенного в США [157]. Одной из основных причин повышения частоты возникновения вращания плаценты стал рост частоты операций кесарево сечение (ОКС) [63, 199]. Во многом проблема имеет ятрогенный характер [63, 151, 160].

Частота гистерэктомий при вращании плаценты возросла до 47%. По сообщениям Xiao-Yu Pan, Yu-Ping Wang [161], 2015 в Китае (где частота ОКС достигает 40,0%) показания к гистерэктомии в акушерстве в течение последних 10 лет изменились, и, если в начале 2000 годов атония матки становилась показанием для гистерэктомии в 50,0 % случаев (а сейчас лишь в 11,1%), то теперь в 77,8% случаев показанием к гистерэктомии служит вращание плаценты (тогда как в 2000 годах только 20,0%).

Частота операций кесарево сечение неуклонно возрастает и предпосылок для ее снижения в ближайшем будущем не предвидится, а, следовательно, будет расти и доля массивной акушерской кровопотери в структуре причин материнской смертности, связанная с вращанием плаценты.

1.1.2. Классификация, патогенез вращения плаценты

Вращение плаценты – патология её прикрепления, обусловленная патологической инвазией трофобласта на участке - частичное вращение плаценты - или на всей площади плацентарной площадки - полное вращение плаценты - с проникновением за область базальной пластинки в миометрий [1, 108]. Родоразрешение женщин с вращением плаценты сопровождается профузным, жизнеугрожающим кровотечением, часто (10-77%) заканчивается органоуносящей операцией [36, 151, 157, 161] экстирпации матки, требует переливания компонентов крови интраоперационно и в послеоперационном периоде. Placenta accreta – в англоязычной литературе термин, описывающий как собственно патологию – вращение плаценты, так и глубину её инвазии в миометрий до 1/2 его толщины; если же плацента вращается на глубину более 1/2 толщины стенки матки – то это placenta increta; прорастает серозный покров и соседние органы (мочевой пузырь) – placenta percreta [185, 199].

Согласно FIGO, 2019 г. [123] принята следующая классификация вращения плаценты:

- **1 степень: плотное прикрепление или вращение плаценты в миометрий (placenta adherenta или accreta) - отсутствие децидуального слоя.**
- **2 степень: поверхностная инвазия, прорастание миометрия (Placenta increta) – ворсины плаценты расположены межмышечно**
- **3 степень: плацента прорастает все слои матки, глубокая инвазия (Placenta percreta)**

Степень 3a: инвазия ограничена серозной оболочкой матки

Стадия 3b: инвазия мочевого пузыря

Стадия 3c: инвазия других тазовых тканей / органов

Изолированно от других акушерских патологий вращение плаценты не имеет никаких антенатальных клинических признаков. В родах клинически

врастание плаценты проявляется кровотечением в последовом или раннем послеродовом периоде, обусловленное задержкой частей плаценты в полости матки. Диагностика происходит при выполнении ручного обследования стенок полости матки, при попытке отделения участка вросшей плаценты, приводящее к профузному кровотечению, требующему проведения лапаротомии для выполнения хирургического гемостаза [92, 157, 185, 199].

Физиологические и патофизиологические тонкости процесса инвазии трофобласта до конца не ясны. Врастание плаценты происходит в результате патологической плацентации. При нормально протекающей беременности и нормальной плацентации инвазия трофобласта заканчивается на уровне слоя Нитабух (функциональный слой эндометрия) [53, 115, 185]. Цитотрофобласт, пролиферирует только в функциональном слое эндометрия. По достижении слоя Нитабух инвазия останавливается и начинается дифференцировка в ткань плаценты. При патологической плацентации основным патогенетическим фактором становится дефект decidua basalis [65, 138, 156]. Функциональная недостаточность децидуальной ткани значительно меняет инвазивные, пролиферативные, миграционные свойства трофобласта. Это, в свой черед, приводит к снижению экспрессии металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста- β [64, 104, 117, 181]. При этом проведенные *in vitro* эксперименты по определению инвазивной способности цитотрофобласта в условиях его активности при одном слое клеток decidua basalis не выявили существенного её повышения [134].

В процессе плацентации участвует большое количество как стимулирующих, так и ингибирующих факторов. Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типов (MMP-2, MMP-9), ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), kisspeptin (KISS-1), цитокератины, активатор и ингибитор активатора плазминогена, антиапоптозный белок bcl-2 оказывают выраженное влияние на процесс плацентации, дифференциации,

пролиферации, миграции, инвазии трофобласта [9, 11, 12, 28, 99, 129, 150, 204, 212].

Описанные выше факторы во многом определяют нормальный процесс плацентации. При разбалансировке их взаимодействия нарушается процесс регуляции плацентарной инвазии, что становится причиной патологии прикрепления плаценты и может привести к формированию врастания плаценты. Тем не менее, несмотря на множество изученных факторов, непосредственно участвующих в формировании врастания плаценты, точные причины развития патологии не изучены, патогенез патологической плацентации не уточнен.

По мнению большинства авторов, основным механизмом патогенеза полного предлежания плаценты в сочетании с ее врастанием явился первичный децидуально-миометриальный дефект в сочетании с отсутствием реэпителизации эндометрия в зоне рубца [65, 138, 156]. Дополнительным условием стали изменения децидуализации: недостаток децидуальных клеток, которые должны регулировать процесс нормальной цитотрофобластической инвазии в маточно-плацентарной области, становится причиной, отмечаемой морфометрически, избыточной продукции интерстициального цитотрофобласта из оснований якорных ворсин при слабой его активности в зоне рубцовой ткани [28].

Как уже было сказано, частота врастания плаценты возрастает пропорционально числу выполненных у беременной операций кесарева сечения, что обусловлено нарушением процесса репарации ткани матки после кесарева сечения. При последующей беременности цитотрофобласт, внедряясь в децидуальную ткань, не распознает функциональный слой в области рубца на матке после кесарева сечения, так как этого слоя там нет, и не получает сигналов, которые заставили бы его прекратить инвазию, что и ведет к дальнейшей неконтролируемой инвазии цитотрофобласта в ткань матки [140]. Гистологическое исследование срезов области врастания плаценты в ткань матки подтверждают эту теорию, так как при placenta

accreta в месте врастания не было найдено децидуальной оболочки [12, 164, 175, 185].

Также в патогенезе врастания плаценты немаловажную роль играет снижение кровообращения в рубце на матке после операции кесарево сечение, обусловленное нарушением репаративных процессов в рубце в связи с изменением функции фибробластов. Внедрение цитотрофобласта прекращается при достижении им спиральных артерий, которые реорганизуются в питающие матку мощные артерии с интенсивным кровотоком [12]. Гипоксия в рубце на матке ведет к увеличению инвазивной способности цитотрофобласта, что повышает риск формирования placenta accreta. Это подтверждается увеличением частоты врастания предлежащей плаценты при увеличении числа ранее проведенных операций кесарева сечения у беременной [52].

1.1.3. Факторы риска врастания плаценты

Одним из основных факторов риска патологии является операция кесарева сечения в анамнезе [52, 63, 75, 89, 95, 164]. В систематических обзорах указывается, что частота врастания повышается от 0.3% при одной ОКС в анамнезе до 6.74% при пяти ОКС [52, 202]. Второй наиболее значимый фактор риска – предлежание плаценты. Вростание плаценты при ее предлежании у пациентки, не имевшей ОКС в анамнезе, возникает в 3% случаев. При наличии предлежания и даже одного ОКС в анамнезе риск врастания значимо повышается. У женщин с предлежанием плаценты риск врастания плаценты 3%, 11%, 40%, 61%, 67% при одном, двух, трех, четырех и пяти операциях кесарево сечение в анамнезе [52, 183, 185]. Таким образом, наличие предлежания плаценты в сочетании с рубцом на матке после ОКС должно наводить врача на мысль о высокой вероятности врастания плаценты в рубец.

Стоит отметить, что вростание плаценты возникает не только при локализации плаценты в области рубца на матке после ОКС. К факторам

риска относятся: поздний репродуктивный возраст матери (более 35 лет), большой паритет, синдром Ашермана, оперативные вмешательства на матке, такие как миомэктомия, внутриматочные вмешательства, выскабливания стенок полости матки, гистерорезектоскопическая хирургия, изменяющие гистологическое строение стенок матки, что объективно играет значимую роль в формировании в последующем вращающейся плаценты [10, 24, 56, 70, 102, 127, 183, 185]. Статистический риск при данных вмешательствах до конца не изучен. Так же свою роль играют абляция эндометрия, эмболизация маточных артерий, облучение малого таза.

Можно выделить следующие, описанные в литературе, **клинические факторы риска** вращающейся плаценты [70, 122, 123, 169, 183, 215]:

- Предлежание плаценты
- Операция кесарево сечение в анамнезе (в особенности 3 и более)
- Абляция эндометрия в анамнезе
- Внутриматочные вмешательства (выскабливание стенок полости матки, рассечение внутриматочных синехий, удаление субмукозного миоматозного узла, аденомиоз)
- Высокий паритет
- Возраст женщины более 35 лет
- Эктопическая беременность «в рубце» на матке в анамнезе

1.1.4. Диагностика

Согласно мнению коллег из США [52, 185] основным методом диагностики ВП является гистологическое исследование ткани матки и плаценты, которое, естественно, может быть выполнено только после взятия материала уже интраоперационно при выполнении операции кесарева сечения. Интраоперационная диагностика заключается в выявлении патологической плацентации, видной невооруженным глазом - нижний сегмент матки представлен грыжевым выпячиванием плацентарной ткани

синюшно багрового цвета и крайне истонченной тканью матки - затрудненного отделения плаценты от стенки матки со значительным кровотечением после насильного ее отделения. Очевидно, что это запоздалый метод диагностики патологии, приводящий к большей кровопотере, большим объемам инфузионной терапии, более длительному пребыванию в стационаре, повышающий риск материнской смертности [52, 95, 185].

Диагностика врастания плаценты должна производиться антенатально для своевременной этапной госпитализации пациентки в стационар 3 уровня акушерского риска, что улучшает исходы беременности [183, 193]. В настоящий момент основным доступным методом антенатальной диагностики является УЗИ с доплерографией сосудов плаценты и области плацентарной площадки [66, 77, 179]. Чувствительность метода по данным разных авторов колеблется от 80-90% специфичность 90-98% [66, 217]. Возможна диагностика и в первом триместре, но, чаще всего, диагностируют патологию во втором и третьем триместре гестации. Внимательного обследования требуют беременные с факторами риска врастания, такими как предлежание плаценты, рубец на матке после ОКС и в особенности при их сочетании [217]. Основными ультразвуковыми признаками врастания являются множественные лакуны (чувствительность признака 77%, специфичность 96,5%); отсутствие гипоэхогенного пространства между миометрием и плацентой, отсутствие базальной пластинки (63,9%, 97,3%); уменьшение толщины миометрия в области плацентарной площадки менее 1 мм, появление цветковых локусов при цветовом доплер-картировании, уходящих в толщу миометрия и мочевого пузыря (91.2%, 91.9%) [62, 78, 126].

Ультразвуковые признаки врастания плаценты:

- Плацента располагается по передней стенке на рубце после ОКС
- Отсутствие базальной пластинки в области плацентации
- Повышенная васкуляризация в области плацентации:
 - турбулентный ток крови в области врастания

- лакунарный тип кровотока в области прикрепления плаценты
- расширение субплацентарного венозного комплекса
- ускорение кровотока при ЦДК
- гипо-, анэхогенные образования, распространяющиеся в толщу миометрия

На основании вышеперечисленных признаков американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) предложило определять Placenta Accreta Index (PAI) [169]. При общей сумме баллов 6 – вероятность врастания плаценты – 83%, 7 баллов-91%, 8 баллов – 96%.

При нормальной плацентации при выполнении УЗИ плацента гомогенна, между плацентой и мочевым пузырем обязательно визуализируется зона миометрия, тогда как при врастании плаценты – миометрий не визуализируется, а при врастании плаценты в мочевого пузыря на сонограмме видна инвазия ворсин плаценты в мочевого пузыря, стенка которого не визуализируется [169, 185, 197]. Placenta accreta не гомогенна, при УЗИ визуализируется повышенное количество лакун в ткани плаценты, которая приобретает вид «Швейцарского сыра» [62, 121, 169]. При доплерометрии отмечается турбулентный кровоток в лакунах плаценты, цветовые локусы распространяются до области мочевого пузыря [62, 121, 169]. Важно отметить, что при плацентации по задней стенке матки диагностика врастания плаценты, как показало проспективное исследование в 2014 году, чрезвычайно затруднена, и практически не осуществляется антенатально [62].

Также возможно применение еще одного метода диагностики врастания плаценты – МРТ. Как показали исследования чувствительность и специфичность метода варьируют от 90% и 98 % до 67 и 84% соответственно, что, по-видимому, связано с отсутствием выработанных диагностических критериев врастания плаценты и, во-многом, зависит от квалификации специалиста [91, 132, 167, 191]. Хотя при выполнении МРТ

визуализация топографии плаценты, области врастания, глубины врастания наилучшая, по данным статистических исследований в США прогностическая значимость в отношении врастания плаценты равноценна для УЗИ и МРТ [75, 91, 132].

Основные признаки врастания плаценты по МРТ: темные внутриплацентарные полосы, аномальное выпячивание плаценты или матки за пределы нормального контура, нарушение зоны между маткой и плацентой и аномальные или дезорганизованные плацентарные кровеносные сосуды [91, 106, 132, 139, 167, 180]. Чувствительность МРТ диагностики 94.4%, специфичность 84.0% [132, 139, 180]. Но к этим цифрам следует относиться с осторожностью, так как все пациентки, которым было проведено МРТ, уже были выделены в группу риска врастания плаценты на основании клинических данных и УЗИ. Изолированно МРТ-диагностика патологии плацентации показывала низкие результаты [55, 143]. Возможно применение МРТ для уточнения глубины инвазии плаценты или для визуализации предлежащей плаценты, расположенной по задней стенке матки [96, 132, 167].

1.2. Родоразрешение беременных с врастанием плаценты

Родоразрешение пациенток с placenta accreta – одна из самых сложных и широко обсуждаемых проблем современного акушерства. При своевременной верификации диагноза и тщательном амбулаторном ведении пациентки с врастанием плаценты должны в плановом порядке родоразрешаться в стационарах 3 степени акушерского риска высококвалифицированными акушерами - гинекологами в связи с необходимостью быстрого выполнения качественного хирургического гемостаза (перевязка маточных сосудов, внутренних подвздошных артерий, возможно - экстирпации матки) с возможным привлечением в операционную бригаду рентгеноэндоваскулярных хирургов (с целью выполнения баллонной окклюзии общих подвздошных артерий или

эмболизации маточных артерий для уменьшения кровопотери), урологов (при возможной инвазии плаценты в мочевого пузырь), трансфузиологов с использованием кровесберегающих технологий (аутоплазма, аппарат Cell-Saver) [65, 76, 95, 124, 127, 147, 183, 184, 187, 193, 199].

Для проведения своевременной этапной маршрутизации в стационары 3 уровня важным является формирование «групп риска» развития патологии, ранняя диагностика. Подобный подход позволяет снизить вероятность родоразрешения женщин с этой патологией в роддомах 1 и 2 уровня и служит резервом снижения материнской смертности от акушерских кровотечений. К сожалению, до сих пор не существует методов, позволяющих достоверно верифицировать диагноз «врастание плаценты» антенатально [24, 70, 76, 130, 147, 183, 187, 193, 215].

В классическом акушерстве основной операцией при врастании плаценты, позволяющей снизить кровопотерю и спасти жизнь пациентки, являлась экстирпация матки. В течение последних 20 лет отмечается значимый рост частоты встречаемости патологии. По сообщениям Xiao-Yu Pan с соавт. (2015 год) в Китае (где частота ОКС достигает 40%) показания к гистерэктомии в акушерстве в течение последних 10 лет изменились, и, если в начале 2000 годов лидирующим показанием к гистерэктомии служила атония матки (в 2000 году – 50% экстирпация матки, в 2015 году – 17.7%), то в настоящее время в 77,8% случаев показанием к гистерэктомии служит врастание плаценты [161]. При этом врастание плаценты вносит свой существенный вклад в рост уровня материнской смертности от акушерских кровотечений. В связи с этим внимание мирового акушерского сообщества сосредоточено на поиске новых методов снижения кровопотери при родоразрешении пациенток с placenta accreta. В литературе описаны методы по снижению кровоснабжения органов малого таза, как предваряющие экстирпацию матки, так и позволяющие выполнить органосохраняющую метропластику, а также консервативные методы ведения пациенток без

отделения плаценты интраоперационно [24, 65, 70, 76, 95, 127, 130, 183, 184, 215].

Сроки родоразрешения пациенток с вращением плаценты дискутабельны. По рекомендациям АСОГ оптимальным сроком родоразрешения следует считать 35-36 недель гестации [65].

1.2.1. Консервативное ведение пациенток

Существует несколько методов консервативного ведения пациенток при вращении плаценты. Первый метод - оставление плаценты *in situ* без отделения ее при проведении операции кесарева сечения, применение окситоцина, миролюта с последующей отсроченной экспульсией плаценты в послеоперационном периоде в условиях инволюции матки [98, 124, 130, 137, 177, 178, 186]. Однако, плацентарная ткань в полости матки часто не дает матке сократиться, нередко осложнения - эндометрит, сепсис, разрыв матки при последующей беременности [130].

Следующий метод - использование метотрексата. Не существует пока убедительных сведений о высокой эффективности этого препарата при лечении рожениц в послеоперационном периоде с оставлением вросшей плаценты *in situ*. Сомнительна также эффективность его воздействия на деградирующую ткань вросшей плаценты, так как наибольшее воздействие препарат оказывает на активно делящиеся клетки. Метод опасен в виду возможности септических осложнений, перитонита, поздних послеродовых маточных кровотечений [22, 42, 124, 176, 178]. Перечисленные осложнения возникали у 35% пациенток, у 92% из которых они привели к экстирпации матки [147, 176, 178]. По другим данным использование метотрексата привело к позднему послеродовому кровотечению у 22% пациенток, у 19% женщин развился сепсис, что во всех случаях закончилось удалением матки [176, 177].

М.А. Курцер описывает два случая успешной консервативной терапии вращающейся плаценты в рубец на матке после операции кесарево сечение при

предлежании плаценты. В первом случае беременная родоразрешена в 34-35 недель экстренно в связи с начавшимся кровотечением, во втором случае – в 36-37 недель планово. В обоих случаях плацента оставлена *in situ* после выполнения донного кесарева сечения, выполнена эмболизация маточных артерий, в первом случае дополнительно проводилась терапия метотрексатом. В 1-м случае экспульсия с последующим кюретажем стенок полости матки произошла на 69 сутки послеоперационного периода, кровопотеря во время кесарева сечения составила 650 мл, при кюретаже – 1000 мл. Во 2-м случае частичная экспульсия плаценты произошла на 52 сутки, остатки плацентарной ткани на 63 сутки удалены методом гистерорезектоскопии. Кровопотеря во время кесарева сечения составила 700 мл, 1500 мл во время экспульсии плаценты [22].

А.Н.Стрижаковым и А.И.Давыдовым выполнен анализ причин поздних послеродовых кровотечений (возникших в течение 3-4 недель после родоразрешения) 240 женщин [10]. В 10% случаев причиной кровотечения стала патологическая плацентарная инвазия. Авторы производили успешное удаление участков плаценты гистерорезектоскопически. Экстирпация матки не выполнена ни у одной пациентки [10, 177].

Существует мнение, что ДВС развивался реже (5%) у пациенток с врастанием плаценты после консервативной терапии в сравнении с теми женщинами, у которых была выбрана активная тактика ведения с удалением плаценты при операции кесарева сечения (39%) [76, 177].

Одна из значимых проблем консервативных методов терапии врастания плаценты в невозможности быть абсолютно уверенным в том, что у беременной действительно *placenta accreta*. Поэтому обоснованность консервативной терапии напрямую зависит от точности пренатальных методов диагностики [10, 22, 76, 124, 147].

1.2.2. Активное ведение пациенток и методы хирургического гемостаза

Большинство публикаций по родоразрешению пациенток с вращением плаценты посвящено именно активному ведению пациенток – удаление плаценты интраоперационно во время ОКС – и хирургическим методам гемостаза. Основная цель всех описанных в литературе способов – снижение объема циркулирующей крови в матке после извлечения плода и до отделения вросшей плаценты, что позволяет снизить риск профузного маточного кровотечения. После чего проводится или оргоуносящая операция – экстирпация матки, или органосохраняющее вмешательство – иссечение участка вращаения, выполнение метропластики с наименьшей возможной кровопотерей [6, 23, 41, 42, 43, 44, 67, 71, 72, 75, 137, 145, 154, 220].

Важным моментом, позволяющим улучшить исходы операции, а часто и спасти жизнь пациентки, является предоперационная подготовка: своевременно заготовленная аутоплазма и компоненты крови, препараты факторов свертывания крови, готовый к использованию аппарат Cell-Saver, катетеризация нескольких вен периферическим катетером диаметром не менее 16G [183].

Само родоразрешение можно разделить на три этапа [23, 44, 47, 61, 67, 68, 76, 86, 101, 136, 165, 193, 205]:

- 1) Извлечение плода;
- 2) Снижение кровоснабжения в области маточно-плацентарного комплекса;
- 3) Иссечение участка вращаения с выполнением метропластики или же гистерэктомия.

Для уменьшения кровопотери разрез на матке и извлечение плода должно проводиться в области, неskomпрометированной вращением плаценты. Предпочтительно донное или корпоральное кесарево сечение. Доступ из нижнесрединного разреза на коже с обходом пупка слева. После

извлечения плода, пуповина клепирруется и погружается в матку. Плацента не удаляется. Разрез на матке ушивается [23, 47, 67, 205].

К методам снижения объема циркулирующей крови в матке следует отнести:

- 1) Перевязка маточных, яичниковых артерий [23, 47, 61, 68, 86, 165, 205]
- 2) Перевязка внутренних подвздошных артерий [6, 44, 112, 116, 133, 159]
- 3) Наложение компрессионных швов на матку [54, 128, 137, 207]
- 4) Эмболизация маточных артерий [42, 131, 145, 155, 201, 203, 214]
- 5) Баллонная окклюзия внутренних или общих подвздошных артерий [43, 72, 80, 152, 154, 163, 173, 206, 213, 220]
- 6) Использование турникета (катетер Фолея), на шейечно-перешеечную область матки, основание широких связок матки, в сочетании с баллонной тампонадой полости матки – комплексный компрессионный гемостаз [6, 44].

Одним из наиболее простых, но недостаточно эффективных способов снижения кровопотери (на 20-25%) является перевязка маточных артерий. Классически при перевязке маточных артерий выкол иглы выполняется на 1 см ниже разреза на матке, но, учитывая особенности кровоснабжения матки, с целью перевязки и влагалищной ветви маточной артерии следует производить перевязку маточных артерий дважды – второй раз в области внутреннего зева. [61, 86, 165].

Следующим часто выполняемым методом снижения кровотока в матке считается двусторонняя перевязка внутренних подвздошных артерий. Перевязка внутренних подвздошных артерий не приводит к прекращению кровотока в артериях матки – изменяется его направление за счет функционирующей системы анастомозов. Кровоток движется в обратном направлении, что снижает пульсовое давление в матке [6, 44, 133].

Наложение компрессионных швов на матку, согласно найденной литературе, является одним из высоко эффективных способов остановки кровотечения при вращении плаценты при наложении компрессионных швов в области перерастянутого сегмента матки ниже разреза. Наиболее часто используют швы по Перейра – отдельные П-образные швы, накладываемые в теле, нижнем сегменте матки. Также используют компрессионный шов - по С. В-Lynch. Проведено исследование по использованию шва Б-Линч при предлежании и вращении плаценты [128], показавшее высокую эффективность шва – ни в одном случае не потребовалось выполнение гистерэктомии. Существуют и другие данные - после наложения шва по В-Lynch были описаны такие осложнения как некроз матки, пиометра, разрыв матки, требующие релапаротомии, гистерэктомии [41, 107].

Большое мультицентровое исследование выполнено в акушерских клиниках Аргентины. Из 539 пациенток с поздним послеродовым кровотечением у 67% женщин было вращение плаценты. Хирургическая тактика заключалась в выполнении перевязки маточных артерий и наложение компрессионных швов на матку. При этом у 7,5% пациенток (40) выполнена экстирпация матки, в виду профузного кровотечения и ДВС-синдрома. Летальность составила 0,3% (2 пациентки). В данном исследовании использовался компрессионный шов в нижнем сегменте матки по Cho. Авторы рекомендуют использовать перевязку a.uterina с двух сторон при необходимости остановки кровотечения из дна и верхних отделов тела матки, тогда как при кровотечении из нижних отделов тела матки, нижнего маточного сегмента эффективнее наложение компрессионных швов [160].

Эмболизация маточных артерий. Выполняется рентгенэндоваскулярными хирургами. Производится катетеризация бедренной артерии, и под рентгеноскопическим контролем катетер перемещается в переднюю ветвь внутренней подвздошной артерии и затем в маточную артерию. В просвет артерии вводится вещество, окклюзирующее ее просвет, кровоток по артерии прекращается. Основа эмболизирующих

веществ – абсорбируемый желатин. Описаны осложнения: занос эмболов в коллатерали, что может привести к некрозу, гангрене матки, окклюзии почечных артерий и острой почечной недостаточности [194].

Баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (общих подвздошных артерий). Смысл операции заключается, также как и эмболизации маточных артерий, в проведении к окклюдизируемому сосуду через бедренную артерию катетера со специальным окклюдером, расширяющимся в требуемом месте. Операцию производит рентгенэндоваскулярный хирург, под рентген-контролем.

Как эмболизация маточных артерий, так и баллонная окклюзия производится во время операции кесарево сечение после извлечения плода. В литературе достаточно противоречивые данные об эффективности данных методов [42, 43]. Цхай В.Б. проведены исследования, не позволяющие рекомендовать ЭМА в качестве кровесберегающего метода при родоразрешении пациенток с вращением плаценты [42]. Величина средней кровопотери в группе пациенток, которым была произведена ЭМА, была в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе пациенток. Также не установлена разница по частоте массивной кровопотери, кровопотери более 3000 мл, снижению частоты экстирпаций матки у пациенток с выполненной ЭМА и без неё. При этом описан случай выполнения экстирпации матки у беременной с выполненной ЭМА при кровопотере 12 литров. [42].

Mai-lian Long, Chun-xia Cheng [146] описывают способ уменьшения объема кровопотери при родоразрешении беременных с вращением плаценты путем временной турникетной окклюзии жгутом брюшной аорты. Брюшная аорта перетягивалась ниже отхождения от нее почечных артерий, между бифуркацией аорты и 4 поясничным позвонком, время, требовавшееся для перевязки – 30 минут. После передавливания аорты выполнялась гистерэктомия, объем кровопотери составил 400 мл.

По данным международного общества акушеров и гинекологов при оценке органосберегающих методов лечения послеродовых кровотечений

при вращении плаценты эффективность их следующая: эмболизация маточных артерий – 90,7%, маточный компрессионный шов – 91,7%, перевязка внутренних подвздошных артерий – 84,6% [177].

Профессором Шмаковым Р.Г. предложена **методика комплексного компрессионного гемостаза**, заключающаяся в использовании туго затягивающихся турникетов (катетер Фолея) на области собственных связок яичников через «окна» в широкой маточной связке, перешеек матки, с предварительным введением гемостатического баллона в полость матки. Описываемая кровопотеря при данной методике 700-1300 мл [6, 44].

Третий этап: иссечение участка с вросшей плацентой, на 1.5-2.0 см захватывая область здоровой ткани, метропластика, ушивание дефекта матки [3, 23]. При продолжающемся профузном кровотечении, а также в ситуациях, когда осуществление 2 этапа невозможно в виду отсутствия навыка, аппаратуры (в том числе аппарата Cell-saver), специалистов, при родоразрешении на этапе стационаров 1 и 2 уровня – вопрос должен быть незамедлительно решен в пользу экстирпации матки. По рекомендациям АСОГ – родоразрешение пациенток с вращением плаценты должно заканчиваться гистерэктомией во всех случаях; решение об оставлении матки должно приниматься консилиумом после детальной оценки всех рисков и согласия пациентки [65].

В литературе представлено множество публикаций из разных стран, описывающих успешное иссечение плацентарной площадки при патологии прикрепления плаценты [47, 61, 67, 68, 86, 165, 205]. Еще в 2006 году был описан клинический случай: у пациентки в третьем периоде родов при потягивании за пуповину произошел выворот матки. При выполнении лапаротомии было диагностировано вращение плаценты в заднюю стенку матки. Плацентарная площадка была резецирована, ушита двумя рядами отдельных швов. Общая кровопотеря составила 2500 мл. [48].

1.2.3. Осложнения при родоразрешении

Наиболее частыми осложнениями родоразрешения являются: массивная кровопотеря (более 30 % ОЦК), повреждение стенки мочевого пузыря, травма мочеточников [65, 112, 116, 133, 159, 177].

Наиболее частое осложнение при родоразрешении женщин с вращением плаценты - массивная кровопотеря, ведущая к ДВС-синдрому, гиповолемическому шоку и, впоследствии, при их неадекватном лечении, к полиорганной недостаточности. По данным проспективного мультикогортного исследования в США переливание компонентов крови – эритроцитарной массы или взвеси потребовалось у 80% родоразрешенных женщин с вращением плаценты. В 28% случаев развился ДВС синдром, средний объем кровопотери составил 3 литра. Возможная длительная иммобилизация, в виду продленной ИВЛ, опасна с точки зрения тромбоземболических осложнений [65, 95, 183].

При вращении плаценты в мочевой пузырь возможна непреднамеренная ятрогенная его травма, а также травма мочеточников. Риск травматизации мочевого пузыря при вращении плаценты достигает 17%, а риск пересечения мочеточников при гистерэктомии 10-15 %, в связи с чем некоторыми авторами предлагается проведение предварительной катетеризации мочеточников перед выполнением экстирпации матки [108, 183]. Длительное использование постоянного мочевого катетера после ушивании ятрогенного повреждения стенки мочевого пузыря ведет к повышению числа инфекционных осложнений со стороны мочевыводящей системы – цистита, пиелонефрита [65, 108, 183].

Следует отметить, что в настоящее время не существует обширных мультицентровых рандомизированных исследований, позволивших бы с уверенностью утверждать, что применение методов баллоной окклюзии маточных артерий, внутренних подвздошных артерий, общих подвздошных артерий является безопасным и эффективным кровесберегающим способом при родоразрешении пациенток с вращением плаценты. По данным авторов

[108] применение окклюдующих методов в 92,5% случаев позволило не проводить гистерэктомию. Bishop S. описан случай формирования двусторонней псевдоаневризмы после баллонной окклюзии, с разрывом одной из внутренних подвздошных артерий и последующим восстановлением целостности артерии сосудистым хирургом [60]. Описан также случай тромбоза внутренних подвздошных артерий у пациентки после выполнения их баллонной окклюзии с последующим успешным выполнением тромболиза [218].

В некоторых источниках описано позднее осложнение гистерэктомии при вращении плаценты – формирование пузырно-влагалищного свища [108, 183].

Материнская смертность родоразрешенных женщин с вращением плаценты достигает 7%, напрямую коррелирует с тем, в медицинском учреждении какого уровня родоразрешена женщина [81]. Наивысшие цифры смертности в учреждениях 1-2 уровня, при экстренном родоразрешении в сроке гестации 37 недель и выше [65, 108, 183].

Перинатальная смертность наиболее высока в группе беременных у которых произведено экстренное родоразрешение в сроках беременности 32 недели и меньше в связи с возникшим кровотечением, и достигает 25% [65, 183].

1.3. Биомаркеры вращающейся плаценты

Большой интерес представляет выявление биомаркеров вращающейся плаценты, позволяющее спрогнозировать формирование патологической плацентарной инвазии, что перспективно с точки зрения простоты, доступности, раннего прогнозирования патологии. В настоящий момент проводится исследование чувствительности и специфичности таких диагностических маркеров как: альфа-фетопротеин, плацентарная ДНК, плацентарная м-РНК, хорионический гонадотропин человека, PAPP-A, креатинин киназа, матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9), их

ингибиторы (TIMP-1, TIMP-2), кисспептин, E-CAD (cadgerin), про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа, фибронектин – 1, релаксин, инсулиноподобный пептид – 4 и др. [53, 57, 88, 89, 90, 94, 103, 135, 222].

По данным проанализированной литературы, большую роль в процессе формирования плаценты играют матриксные металлопротеиназы (2 и 9 типа), по всей видимости, усиливающие инвазивную активность трофобласта, что в сочетании с недостаточной подавляющей активностью ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2), составляет одно из ключевых звеньев патогенеза формирования placenta accreta [12, 57, 88, 89, 90, 135, 222]. В последнее время большое внимание уделяется изучению функции белка кисспептина, подавляющего инвазию трофобласта посредством ингибирования активности матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типа, и, возможно, играющего значимую роль в процессе врастания плаценты [82, 99, 114, 150, 171].

В виду того, что до сих пор не создано диагностических тест-систем, позволяющих проводить лабораторную диагностику врастания плаценты, представляет большой интерес изучение возможности использования биомаркеров в качестве предикторов патологической плацентарной инвазии и формирования placenta accreta.

1.3.1. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы

Формирование плаценты – один из самых сложных процессов в эмбриологии. Имплантация бластоцисты и, в последующем, плацентация – инвазивный процесс, в основном зависящий от интерстициального цитотрофобласта, многоядерных гигантских клеток и эндоваскулярного цитотрофобласта. Первая волна инвазии трофобласта начинается с третьей недели формирования эмбриона и заканчивается к 12 неделям гестации: образуются третичные ворсины, формируются котиледоны, происходит дифференцировка хориона на ворсинчатый и лысый. Цитотрофобласт из внешней оболочки бластоцисты, из якорных ворсин продвигается в

эндометрий, лизируя эндотелий спиральных и радиальных маточных артерий специфичными ферментами матриксными металлопротеиназами (MMPs), что в итоге приводит к увеличению просветов маточно-плацентарных артерий, установлением маточно-плацентарного кровообращения [105]. Формирование плаценты заканчивается к 20-й недели гестации. После этого начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта, клетки которого проникают в спиральные маточные артерии, за счет чего происходит прирост маточно-плацентарного кровообращения, увеличивается диаметр спиральных артерий, возникает их автономность [7, 33, 105].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) – семейство внеклеточных цинковых (содержат в активном центре Zn^{2+}) протеиназ, способные специфически гидролизировать основные белки внеклеточного матрикса [34, 46, 79, 118]. Металлопротеиназы активно участвуют в эмбриогенезе, в первую и вторую волны инвазии трофобласта. Их полноценное воздействие напрямую определяет эффективность функционирования системы плово-плацентарного комплекса [8, 35]. Металлопротеиназы играют значимую роль в процессах дифференцировки тканей, морфогенезе, пролиферации, лизировании, деструкции тканей [35, 79]. Известна также роль MMPs в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, в заживлении ран, формировании новых сосудов. Металлопротеиназы становятся участниками многих звеньев патогенеза опухолевого процесса, формирования метастатических опухолевых очагов, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит), диспластических изменений стенок сосудов (аневризматических расширений), язвы желудка, глаукомы [141, 153]. Выработка матриксных металлопротеиназ во многом зависит от уровня половых гормонов, при обратной корреляции их уровня и уровня прогестерона [35].

В литературе описано более 20 типов MMPs. В зависимости от субстрата воздействия MMPs можно разделить на 6 подсемейств [50, 79, 118]: Коллагеназы (MMP: 1, 8, 13); Желатиназы (MMP: 2, 9); Стромелизины

(MMP: 3, 10, 12); Матрилизины (MMP: 7, 26); Мембраносвязанные MMPs (№ 14, 15, 16, 17, 24, 25); Неклассифицируемые MMPs (№18, 19, 20, 21, 23 А и В, 27, 28).

В проанализированных источниках говорится, что за процесс инвазии отвечают первые две группы MMPs. При этом в формировании плаценты, протеолизе коллагена базальных мембран, во-многом решающую роль играет группа желатиназ (ферментов 2 и 9 типов) [46, 83, 115]. Именно адекватная активность ферментов MMP-2 и MMP-9 обуславливает нормальное формирование плаценты, а, в последующем, физиологическое течение беременности [8, 38, 58, 135, 158].

Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2, желатиназа А) экспрессируется в мезенхимальных клетках, синтезируется нейтрофилами, моноцитами, макрофагами [73]. В литературе не существует однозначных данных, позволяющих предположить повышение или же снижение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов при развитии патологической плацентарной инвазии и формировании врастания плаценты. При это есть данные об обратной корреляционной связи между содержанием MMP-2, MMP-9 и уровнем фибробластов в ткани, что позволяет предположить большую инвазивную способность цитотрофобласта за счет большей активности MMP-2, MMP-9 в области неудовлетворительно сформированного рубца на матке после оперативных вмешательств (кесарево сечение, миомэктомия) [14, 15, 16, 46, 158]. Это в какой-то степени подтверждается данными о том, что MMP-2 и MMP-9 участвуют в деградации коллагена IV типа - одного из основных компонентов «несостоятельного» рубца на матке, чем способствуют патологической плацентарной инвазии [16, 46, 109, 189].

В исследованиях *in vitro* показано, что клетки цитотрофобласта при врастании плаценты обладают большей способностью к инвазии, чем в норме [12, 109, 123, 129]. В результате избыточной плацентации клетки цитотрофобласта проникают глубже базального слоя эндометрия, внедряясь

в миометрий. В ряде работ показано, что уровень MMP-2 значительно выше в сыворотке крови женщин с вращением плаценты по сравнению с небеременными и при физиологически протекающей беременности [135, 150, 223].

Матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9, желатиназа В) секретируется в качестве профермента массой 92 кДа, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами [211]. MMP-9 активно лизирует коллагены I, IV, V, VII, X и XI типов, фибриноген, витронектин, IL-1 и коллаген IV типа. Считается, что в реализации волн инвазии трофобласта принципиальное значение оказывает попадание MMP-9 в decidua basalis. Существует прямая корреляционная связь между уровнем MMP-9 и уровнем нейтрофилов в месте воспаления [166]. Бесплодие и невынашивание беременности, обусловленные хроническим эндометритом, во многом связаны со снижением активности MMP-2 и MMP-9 в сыворотке крови [19]. Гены, экспрессирующие металлопротеиназы, играют определяющую роль в регуляции функций данных ферментов. Активность металлопротеиназ зависит от активности их генов, а также от наличия каталитических и ингибирующих их функции факторов в среде [188].

Существуют биологические антагонисты матриксных металлопротеиназ, секретируемые клетками стромы в результате аутокринной регуляции процессов протеолиза - тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs) – деактивирующие MMP за счет формирования нефункциональных комплексов [8, 14, 15, 19, 46]. Концентрация TIMPs находится в прямой корреляционной связи с концентрацией MMPs в тканях, тем самым уменьшая ферментную активность в окологлеточном матриксе. Выделяют 4 типа ингибиторов MMPs [46, 210]. TIMP специфически воздействуют на определенные типы металлопротеиназ. Так TIMP-2 ингибирует активность MMP-2, TIMP-1 ингибирует MMP-9. По мнению Клишо Е. В. с соавт. [21], для оценки влияния металлопротеиназ на развитие той или иной патологии требуется изучение уровня как самих желатиназ, так

и их ингибиторов, так как причины патологических процессов чаще всего связаны с нарушением баланса их взаимодействия.

Основными источниками TIMP-2 являются НК-клетки децидуальной ткани и клетки вневорсинчатого трофобласта [97].

Концентрация MMP-9 и TIMP-1 наиболее высока до 8 недель гестации в первую волну инвазии цитотрофобласта, а затем снижается. Данных же о концентрации MMP-2 и TIMP-2 на этих сроках не найдено. При этом описываются данные об их малоизменяемых концентрациях в течение дальнейшей гестации, что, по всей видимости, свидетельствует о стабильном характере деградации коллагенов базальной мембраны при формировании плацентарного комплекса [8, 12, 14, 15, 16, 34, 35, 50, 58].

Важным аспектом является описанная в ряде источников прямая корреляционная связь уровня MMPs и TIMPs в сыворотке крови с уровнем экспрессии в тканях при некоторых патологиях (ревматоидный артрит, остеоартрит, периодонтит, аутоиммунные заболевания), что позволяет предположить возможность использования MMPs и TIMPs в качестве сывороточных маркеров вращаения плаценты [38, 73, 79, 118, 129, 135, 141, 150, 153, 223].

Роль MMPs, а также взаимоотношения их с TIMPs несомненна в патогенезе ряда заболеваний. При этом корреляция экспрессии MMPs и TIMPs в сыворотке крови в зависимости от активности ферментов в месте патологического процесса дает надежду на возможность их применения в диагностике различных заболеваний в качестве лабораторных биомаркеров с тем или иным уровнем чувствительности и специфичности. Возможность более точного прогнозирования тяжелых акушерских осложнений позволит улучшить перинатальные исходы, снизит уровень перинатальной и материнской смертности.

1.3.2. Кисспептин

Белок кисспептин (метастин) кодируется геном KISS-1, первоначально известным как ген, супрессирующий метастазирование меланомы [74, 114,

174, 208, 216, 221]. Название белка не связано с его свойствами, его открытие состоялось в Пенсильвании, где производят знаменитые конфеты «Kisses». Кисспептин не экспрессируется или его экспрессия низка при меланоме с метастазами в сравнении с неметастазирующими типами [114, 216, 221]. Предполагают, что это действие связано с индукцией апоптоза в опухолевых клетках. Далее он был идентифицирован как лиганд для G-протеин-спаренного рецептора-54 (GPR54) [114, 119, 198, 200, 216]. Кисспептин и рецептор GPR54 (гистохимическое исследование биопсийных образцов опухолей) могут предсказать положительный исход заболевания раком яичников для женщины [114, 198, 216]. Ген, экспрессирующий кисспептин, найден в спинном мозге, гипофизе, плаценте, поджелудочной железе, гипоталамусе [110, 114, 198, 200, 208]. При взаимодействии кисспептина и его рецептора GPR-54 активируется гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось, и, в связи с чем, начинается половое созревание. [114, 198, 200, 208]. В некоторых исследованиях описывается воздействие кисспептина на его рецептор GPR-54 в нейронах головного мозга с выработкой последними гонадолиберина, изменяющего секрецию лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к овуляции. [74, 114, 119, 200]. При нарушении взаимоотношений кисспептина и его рецепторов овуляция становится невозможна. [74, 114, 119]. Мутации гена GPR54, связанные с потерей функции, обнаружены у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом; также идентифицирована мутация GPR54, связанная с преждевременным половым созреванием [74, 114, 119, 198, 200]. В эксперименте введение неполовозрелым животным кисспептина приводило к выработке половых гормонов [110, 208]. Опубликованы доказательства роли кисспептина в стимулировании и увеличении уровня лютеотропного и фолликулостимулирующего гормонов у женщин с аменореей, которым вводился кисспептин, по сравнению с данными контрольной группы [85]. Авторы вышеприведенного исследования предлагают использовать кисспептин или разработать на его основе

препараты для стимуляции овуляции с наименьшими побочными эффектами в отличие от прямой гормональной стимуляции яичников. Кисспептин, по выражению профессора Ричарда Андерсона (Richard Anderson) из Эдинбургского университета, позволяет мягко «разбудить» репродуктивную систему. В перспективе разработка лекарственных средств на основе кисспептина, активизирующих половое созревание при его задержке и, наоборот, ингибирующих процесс преждевременного полового созревания.

Kiss1 ДНК кодирует 154 аминокислоты – препептида, которые собираются в 4 известных вида кисспептина (KISS-1) – kisspeptin – 54 (metastin), kisspeptin -10, kisspeptin-13, Kisspeptin-14 [74, 82, 99, 114, 119, 171, 198, 200].

Kisspeptin (KISS-1) активирует рецептор KISS1R, экспрессия их описана во многих тканях: плацента, центральная нервная система, гипоталамус, гипофиз, ствол мозга, кора больших полушарий мозга, мозжечок, а также в адипоцитах, ткани поджелудочной железы, печени, тонком кишечнике, периферических лимфоцитах крови, тестикулах, лимфатических узлах, в аорте, коронарных артериях [74, 82, 99, 114, 119, 171, 198, 200, 208].

Активация рецептора KISS1R – стимулирует фосфолипазу С и посредством нее играет ключевую роль в нейроэндокринном контроле гонадатропной стимуляции. Кисспептин стимулирует секрецию гонадотропинов посредством активации гонадотропин-рилизинг гормона. Доказана роль рецептора KISS1R в регуляции времени начала полового созревания, в регуляции фертильности, так как мутации, инактивирующие KISS1R ассоциированы со сниженной фертильностью или тяжело поддающемуся лечению бесплодием [74, 114, 119, 198, 200].

Некоторые работы посвящены изучению роли кисспептина в обмене глюкозы, развитии метаболического синдрома, ожирения [111, 162, 195].

По заявлению Vilban M. уровень экспрессии кисспептина и рецептора KISS1R в плаценте наивысший в 1 триместре гестации, в момент инвазии

трофобласта, на которую кисспептин оказывает ингибирующее влияние [59]. У человека кисспептин продуцируется синцитиотрофобластом, тогда как KISS1R экспрессируется на трофобласте при инвазии, что свидетельствует о паракринном механизме регуляции инвазирующегося трофобласта синцитиотрофобластом [59, 99, 110, 114, 168, 171]. Среди всех известных видов кисспептина наиболее сильное подавление инвазии трофобласта за счет ингибирования активности MMP-2, MMP-3, 7, 9, 10, 14 оказывает кисспептин – 54 (KISS-1), что может свидетельствовать о его чрезвычайно значимой роли в регуляции процесса нормальной плацентации [59, 99, 114, 150, 168].

При этом, по сообщению Taylor J., кисспептин посредством воздействия на KISS1R рецептор, активирующего специфические эффекторы PKC и ERK 1\2, повышает адгезию человеческого вневорсинчатого трофобласта к коллагену 1 типа [192].

Ramaesh T., Antonia K. Roseweir провели исследование, показывающее роль кисспептина в регуляции ангиогенеза при плацентации. Описана ингибирующая роль кисспептина на плацентарный ангиогенез, в связи с регуляцией кисспептином синтеза сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). При этом локальная концентрации кисспептина в плаценте точно неизвестна, но предположительно выше чем в сыворотке крови, в виду аутокринной и паракринной регуляции, оказываемой кисспептином на пролиферирующий эндотелий [148, 171].

По данным Sullivan-Pyke C. кисспептин следует рассматривать как новый биомаркер ранних гестационных потерь, уровень которого снижался при патологическом течении беременности, завершившейся самопроизвольным абортom [190]. По сообщению ряда авторов, возможно использование кисспептина в качестве предиктора развития преэклампсии при настоящей беременности, при этом отмечается повышенная экспрессия гена KISS1R в плаценте, но снижение уровня свободного кисспептина в материнском кровотоке [49, 69, 149, 224].

М. Matjila отмечает возможную роль кисспептина в патофизиологии placenta accreta, ссылаясь на его ингибирование инвазии клеток трофобласта за счет снижения им активности матриксных металлопротеиназ. При нормально протекающей беременности экспрессия KISS1, KISS1R и MMP-9 выше в плаценте, нежели в плацентарной площадке, децидуальной ткани, тогда как уровень экспрессии VEGF-A и VEGFR2 выше в области плацентарного ложа [114, 150]. Исходя из этого, можно предположить изменение количества рецепторов KISS1R и экспрессии KISS-1 в плаценте, плацентарной площадке и децидуальной оболочке. Интересен описываемый в некоторых исследованиях антагонизм в эффекторном влиянии кисспептина и матриксных металлопротеиназ на процесс нормальной и избыточной плацентации, поддерживающий баланс ангиогенеза при нормальной плацентации [82, 99, 114, 150, 168, 171, 196]. Следовательно, можно предположить нарушение этого баланса при вращении плаценты.

Таким образом, можно считать, что роль кисспептина в патологической инвазии изучена еще мало и требует проведения дополнительных исследований.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованного контингента женщин

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования работа проводилась с использованием когортного проспективного метода.

Работа выполнена в период с 2015 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой – д.м.н. Аксененко В.А.), 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 врастания плаценты.

Второй этап заключался в обследовании 50 беременных, составивших основную группу, с врастанием плаценты. Трое беременных были исключены из второго этапа исследования, в виду наличия соматической патологии – аутоиммунный тиреоидит, артериальная гипертензия – предположительно оказывающей влияние на уровень исследуемых биомаркеров в сыворотке крови. Использовался пакет Microsoft Excel 2015 (серийный номер YC7DK-G2NP3-2QQC3-J6H88-GVGXT).

Критериями включения пациенток в основную группу были:

1. Наличие клинических и ультразвуковых диагностических критериев врастания плаценты до проведения операции кесарево сечение;
2. Одноплодная беременность;

3. 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.

4. Информированное согласие пациентки о включении в исследование.

В группу сравнения вошли беременные с доношенным сроком гестации с предлежанием плаценты без рубца на матке (n=50), а в контрольную группу – здоровые беременные женщины (n=50). Критериями включения в группу сравнения были:

1. Отсутствие рубца на матке после операции кесарево сечение при предлежании плаценты.

2. Отсутствие признаков вставания плаценты по данным ультразвукового исследования, интраоперационно и после проведения патогистологического исследования.

3. Одноплодная беременность.

4. 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.

5. Информированное согласие пациентки о включении в исследование.

Критериями включения в контрольную группу были:

1. Нормальная локализация плаценты

2. 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, варикозное расширение вен, заболевания крови, псориаз, аутоиммунная патология, эндометриоз, синдром склерополикистозных яичников, миома матки.

3. Одноплодная беременность.

4. Информированное согласие пациентки о включении в исследование.

Абдоминальное родоразрешение женщин из контрольной группы осуществлялось в плановом порядке по следующим показаниям: тазовое предлежание плода при относительно крупных его размерах (15 случаев); ножное предлежание плода (15 случаев); косое или поперечное положения плода (15 случаев); тазовое предлежание плода при анатомическом сужении таза (5 случаев).

Проводимое исследование соответствовало этическим стандартам этического комитета ГБОУ ВПО СтГМУ, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения медицинских исследований, включающих людей в качестве испытуемых» (Хельсинки, 1964 г., с исправлениями Эдинбург, 2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г. Все лица, участвующие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в нем.

2.2 Клинические, ультразвуковые методы исследования, способ родоразрешения

При обследовании пациенток внимание уделялось следующим характеристикам: возраст, место жительства, соматическая патология, гинекологический анамнез (нарушения менструального цикла, эндометриоз, бесплодие, его тип, длительность и причины; хронический эндометрит, наличие миомы матки, миомэктомия в анамнезе, ее особенности). Особое

внимание уделялось репродуктивному анамнезу, сроку и способу предыдущего родоразрешения, особенности родоразрешения путем операции кесарева сечения, течению послеродового, послеоперационного периодов, количеству медицинских или самопроизвольных прерываний беременности в анамнезе, паритету родов. Оценивались особенности течения настоящей беременности: срок постановки на учет в женской консультации, срок верификации диагноза «предлежание плаценты», наличие рецидивирующих кровянистых выделений из половых путей за период беременности, сроки стационарного лечения и показания к нему.

Объективное исследование включало: осмотр, определение характера рубца на коже, определение массы тела, роста, индекса массы тела (ИМТ); подсчет срока беременности, измерение окружности живота и высоты стояния дна матки, предлежания плода, частоты сердечных сокращений плода.

Общее лабораторное обследование перед родоразрешением заключалось в проведении общего анализа крови (уровень гемоглобина (г\л), гематокрит (%), количество эритроцитов, тромбоцитов до операции, интраоперационно, через 3 часа, сутки и 3 суток после родоразрешения), биохимического анализа крови, общего анализа мочи, коагуллограммы: фибриноген, международное нормированное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое и тромбиновое время (ПТВ и ТВ). Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 1800 (Abbott Diagnostics, США).

Отдельное внимание уделялось данным УЗИ, проведенных в стационаре перед родоразрешением: локализация плаценты, характер предлежания плаценты, состояние маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК), предполагаемая толщина миометрия в области послеоперационного рубца на матке, однородная или неоднородная структура рубца, контур рубца, четкость базальной мембраны.

Использовался аппарат УЗИ экспертного класса Logiq 7 CRT (General Electric, США) с трансабдоминальными датчиками (длина волны 3,5-5,0 МГц) и конвексным датчиком (длина волны 3,5 МГц). При проведении доплерографического УЗИ оценивалось: количество и распространенность цветных локусов, исходящих из области плаценты, в толщу миометрия, переход их на мочевой пузырь, наличие лакунарного типа кровотока в области рубца, ускорение кровотока при цветном доплер-картировании, индексы резистентности, пульсовые индексы, систоло-диастолическое отношение в артериях пуповины, средней мозговой артерии плода, маточных артериях.

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) [1].

При постановке диагноза «Врастание плаценты» использовался Placenta Accreta Index [169]. (Таблица 1)

Таблица 1

Placenta accreta index

Признаки	<u>Баллы</u>
2 операции кесарево сечение и более	<u>3 балла</u>
Лакуны	
Градации 3	<u>3.5 баллов</u>
Градации 2	<u>1.0 балл</u>
Толщина миометрия в области нижнего маточного сегмента	
<1 мм	<u>1.0 балл</u>
1-3 мм	<u>0.5 баллов</u>
3-5 мм	<u>0.25 баллов</u>
Предлежание плаценты, локализация преимущественно по передней стенке матки	<u>1.0 балл</u>

При общей сумме баллов 6 (вероятность вставания 83%) и более выставлялся диагноз: «Подозрение на вставание плаценты в области послеоперационного рубца».

Во всех случаях родоразрешения использовался аппарат для реинфузии аутокрови – Cell-Saver. Операция проходила в три этапа:

- 1) Извлечение плода через донный или корпоральный разрез на матке (Рисунок 1) при локализации плаценты по передней стенке матки. Выполнялась нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева. После извлечения плода пуповина клепировалась, погружалась в матку. При локализации плаценты по задней стенке матки (в 20%) проводился доступ по Джоел-Коен, поперечный разрез на матке в области нижнего маточного сегмента.



Рисунок 1 – Разрез на матке при донном кесаревом сечении

2) Наложении сосудистых атравматичных зажимов типа Dieffenbach (Диффенбах) на собственные связки яичников (Рисунок 2), круглые маточные связки для уменьшения кровоснабжения участка врастания плаценты. Использование сосудистых зажимов продиктовано их атравматичностью – после снятия зажима, в дальнейшем не возникает нарушения кровотока. Выполнение двусторонней перевязки маточных артерий дважды: по общепринятой методике и на уровне внутреннего зева для лигирования влагалищной ветви *a. uterina*.

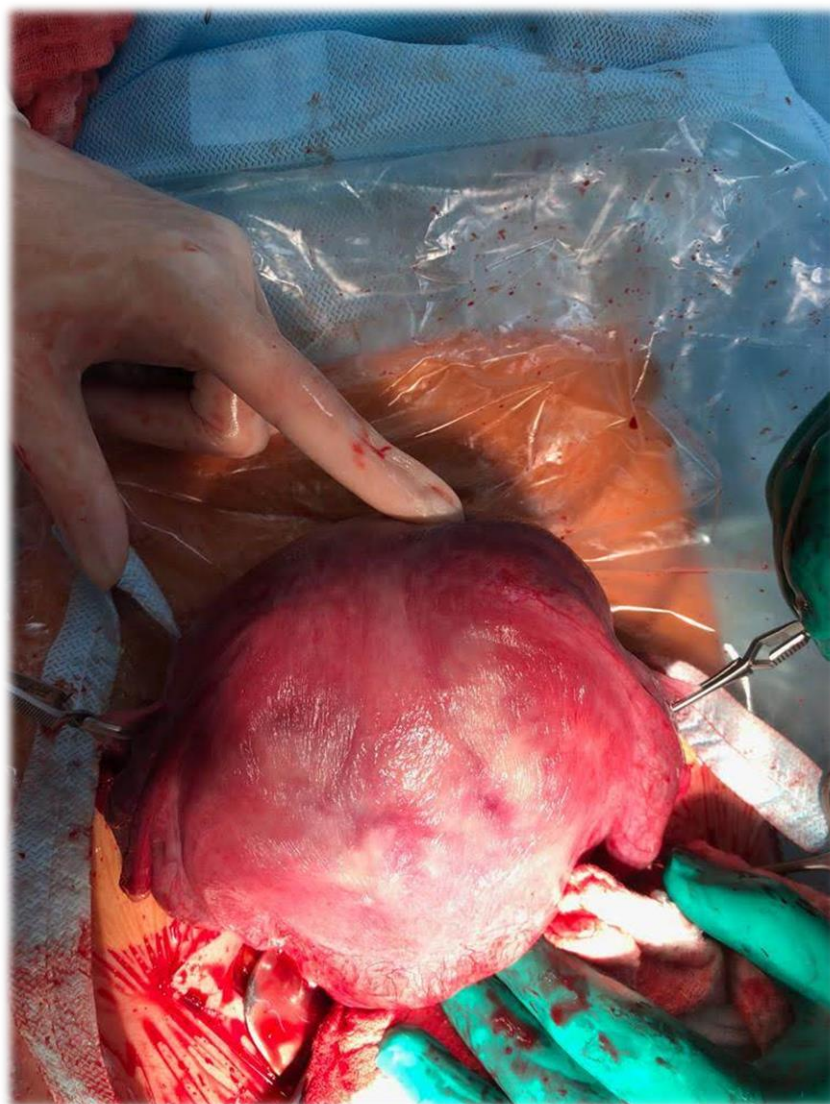


Рисунок 2 – Наложение сосудистого зажима на собственную связку яичника

3) Ушивание донного разреза на матке двурядным швом. Иссечение участка врастания с выполнением метропластики.

При родоразрешении оценивалось:

- Срок родоразрешения
- Характер родоразрешения – плановое или экстренное – показания к экстренному родоразрешению, объем кровопотери перед экстренной операцией при предлежании плаценты.
- Вид анестезии – нейроаксиальная или эндотрахеальный наркоз,

- Объем проведенной операции: перевязка маточных сосудов, перевязка внутренних подвздошных артерий, объем аутокрови для аппаратной реинфузии (аппарат Cell-Saver), хирургическая стерилизация, экстирпация матки, дренирование брюшной полости, метропластика, ушивание ятрогенного ранения мочевого пузыря.

- Интраоперационно оценивалось вращение плаценты: глубина, вовлеченность мочевого пузыря

- Кровопотеря, признаки гипокоагуляции (ВС ДК, АЧТВ) при кровопотере, близкой к массивной, длительность операции. Оценка кровопотери проводилась по гравиметрическому методу, и, более точно, по объему реинфузии, используя аппарат “Cell-Saver”.

Оценивался объем инфузионно-трансфузионной программы: объем инфузируемых коллоидов, кристаллоидов, аутоплазмы, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы или взвеси.

В послеоперационном периоде оценено: вид осложнений и методы их лечения, число проведенных в стационаре после операции койко-дней.

Отдельное внимание уделялось состоянию новорожденного: масса, рост, состояние по Апгар на 1 и 5 минуте после рождения, общее состояние после рождения, наличие гипоксического поражения ЦНС, внутриутробного инфицирования, задержки роста плода, длительность аппаратной оксигенации, исход госпитализации – выписка, перевод в отделение патологии новорожденных ГБУЗ СК КДКБ, на какие сутки.

2.3. Исследование предикторов вращаения

Имуноферментный анализ (ИФА) проводился на базе лаборатории Научно-диагностического и лечебного ветеринарного Центра Ставропольского Государственного Аграрного университета (г. Ставрополь) под руководством руководителя Центра д.б.н., профессора Криворучко А.Ю. С помощью ИФА проводилось определение факторов плацентарной инвазии: MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, KISS-1. Тип исследования - гетерогенный

ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Принцип ELISA - взаимодействие исследуемого антигена в сыворотке крови с антителом (АТ), нанесенным на твердый носитель (первичные АТ) с последующим взаимодействием конъюгата специфических АТ с ферментом (вторичные АТ). Цветовой субстрат, реагирующий с ферментом, позволяет идентифицировать количество связанного конъюгата. Идентификация проводится по интенсивности окрашивания, которая прямо пропорциональна количеству АТ, а, следовательно, и количеству исследуемого антигена в исследуемом образце.

Кровь для исследования бралась с утра, в 07:00, в течение 24 часов до родоразрешения. Образцы набирались из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки Vacutainer (Becton Dickinson, США) с активатором свертывания (кремнезем). Материалом для исследования являлась сыворотка крови. В течение 30 минут при комнатной температуре и в вертикальном положении пробирки дожидались завершения процесса свертывания крови. Затем производилось центрифугирование со скоростью 2500 оборотов в минуту в течение 10 минут. После этого супернатантная сыворотка переливалась в пробирки Eppendorf объемом 0,5 мл и замораживалась при температуре -20°C . Хранение пробирок с материалом проводилось не более чем 2 месяца. Образцы медленно размораживались при комнатной температуре (24-26 C) перед анализом и перемешивались.

В соответствии с инструкциями к тест-системам фирмы Cloud-Clone Corp. (США) стандарты, контроли и разведенные образцы сыворотки инкубировались в лунках планшета с антителами к MMP-9, MMP-2, TIMP-1, TIMP-2 и KISS-1 в течение 1 часа при температуре 37 C. В результате инкубации образовывался комплекс антиген-антитело. Носитель отмывался троекратно от несвязанных антигенов. После этого добавлялись меченые антитела – конъюгат моноклональных антител, проводилась инкубация в течение 30 минут при температуре 37 C. Затем снова выполнялось пятикратное промывание для удаления несвязанных антител.

Для проведения реакции окрашивания раствора в лунках в каждую лунку добавлялся раствор ферментного субстрата, что приводило к изменению цвета конъюгата. Интенсивность окрашивания раствора прямо коррелировало с концентрацией изучаемого антигена. Инкубация в течение 20 минут в защищенных от света условиях. Добавление стоп-раствора для остановки реакции (желтый цвет конъюгата). Оптическая плотность проводилась иммуноферментным анализатором CHEM WELL (Awareness Technology, США). Согласно инструкциям к используемым наборам строилась стандартная кривая, на которой по шкале X – отображалась оптическая плотность полученного конъюгата, по шкале Y – концентрация исследуемого антигена. Используя построенную кривую вычислялась концентрация исследуемого антигена в образце.

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 фрагментов миометрия через всю стенку матки и по пять частей базальной оболочки, из центра плаценты; в основной группе из удаленной выбухающей стенки матки вырезали полоску (всего 25 полосок) длиной 3–5 см и шириной 1,5–2 см вместе с подлежащей плацентарной тканью. Эти полоски прикрепляли нитками к плотной бумаге с обязательным обозначением эндо- и миометрия и целиком фиксировали в нейтральном формалине. Весь материал был доставлен в ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Полоски укладывали и заливали в парафин так, чтобы в микропрепаратах были видны ворсины и переход эндометрия в миометрий. 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:

1) против цитокератина 8 («Novocastra», клон TS1, США) – маркер инвазивного цитотрофобласта;

2) против виментина («Novocastra», клон SRL33, США) – маркер клеток мезенхимальной природы, в том числе децидуальных клеток и эндотелиоцитов микрососудов.

3) металлопротеиназы – MMP- 2 (клон 17B11) и MMP- 9 (клон 15W2) фирмы «Novocastra», США - маркеры активности инвазивных клеток;

4) KISS – 1 (клон ab55384) фирмы «Abcam», Великобритания - ингибитор инвазивных клеток;

5) TIMP- 1 (клон EPR18352) и TIMP- 2 (клон 3A4) фирмы «Abcam», Великобритания - ингибиторы металлопротеиназ, маркеры децидуальных клеток.

Для демаскировки антигенов использовали высокую температуру (печь СВЧ, 20 минут) и единую систему выявления (Thermo Scientific UltraVision Detection), а также соответствующие контроли. 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.

Иммуногистохимическое исследование срезов в основной группе и контрольной группе проводилось одновременно в строго идентичных условиях.

2.4. Статистическая обработка полученных данных

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США) (серийный номер AXAR306F596204FA-J), 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. При превышении уровня значимости статистического критерия - принималась нулевая гипотеза.

С использованием критериев Шапиро-Уилка, Дарбина-Уотсона, Колмогорова-Смирнова проверялась нормальность распределения количественных признаков в группах обследуемых.

Параметрические и непараметрические методы дисперсионного анализа, такие как медианный критерий, критерий Ван Дер Вардена, критерии Краскела –Уоллиса, использовались для сравнения центральных параметров исследуемых групп [20, 40].

Количественные признаки исследуемых групп оценивались с помощью средних арифметических значений (в тексте – M), стандартных ошибок среднего ($\pm m$ в тексте).

Для анализа связей между качественными признаками, прогнозирования вероятности возникновения зависимого признака использовалась модель логистической регрессии, с пошаговым включением предикторов. Для количественного описания тесноты связи признаков использовалась характеристика – отношение шансов (ОШ или англ. OR) с доверительным интервалом 95% (ДИ). Для оценки носителей признака использовалось построение ROC-кривой с исчислением AUC, при значении которой 0,75 и выше классификация признаков признавалась качественной.

Для оценки влияния отдельных независимых переменных – предикторов - на зависимую использовался регрессионный анализ с оценкой линейных коэффициентов корреляции по методу Пирсона. Для оценки влияния отдельных качественных признаков на разделение исследуемых групп использовался пошаговый дискриминантный анализ с включением переменных для оценки их наибольшего влияния на разделение совокупностей. Производилась сортировка предикторов по модулю стандартизированных коэффициентов регрессии для ранжирования степени их связи с зависимой переменной [25, 113].

Дискретные качественные признаки анализировались с использованием парных таблиц сопряженности, оценкой критерия Пирсона Хи-квадрат. При обнаружении статистически значимых связей между несколькими исследуемыми качественными признаками использовались таблицы сопряженности для анализа распределения частот для уточнения структуры взаимосвязи.

Анализ взаимосвязи между двумя подмножествами количественных признаков, отражающими различные аспекты анализируемого массива данных, проводился методом канонических корреляций [25, 113]. В том случае, когда коэффициент канонической корреляции оказывался статистически значимым, массив данных пополнялся двумя каноническими осями первого решения, и в них строились двумерные диаграммы рассеяния анализируемых наблюдений. При этом для идентификации отдельных наблюдений использовались основные качественные признаки, отражающие основные анализируемые группировки.

2.5. Дизайн исследования представлен на Рисунке 3.

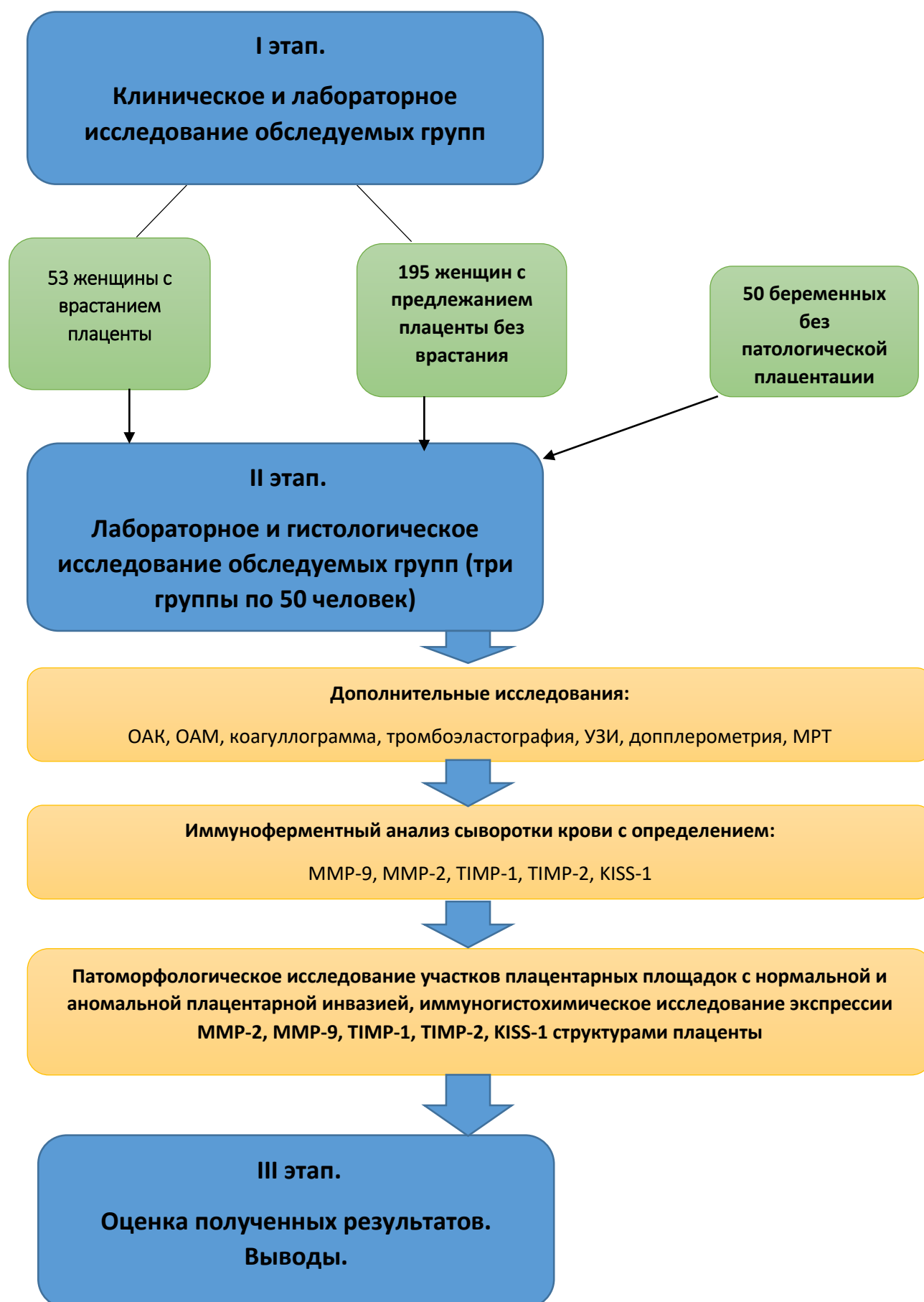


Рисунок 3 - Дизайн исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных женщин с предлежанием и вращением плаценты

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. Вращений плаценты (все вращения были при предлежащей плаценте) было 53, что составляет 0,2% от общего числа родоразрешенных, и 21% от родоразрешенных с предлежанием плаценты. (Таблица 2)

Таблица 2

Частота выявления предлежания и вращения 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 вращением плаценты (% от предлежания)	4 (7.7%)	0.0 8	4 (10.5%)	0.0 7	10 (23.8%)	0.2 0	16 (31.3%)	0.3 2	19 (29.2%)	0.3 9

Возраст беременных находился в пределах от 20 до 45 лет (средний возраст 32,2; SD 4,4) (Рисунок 4)

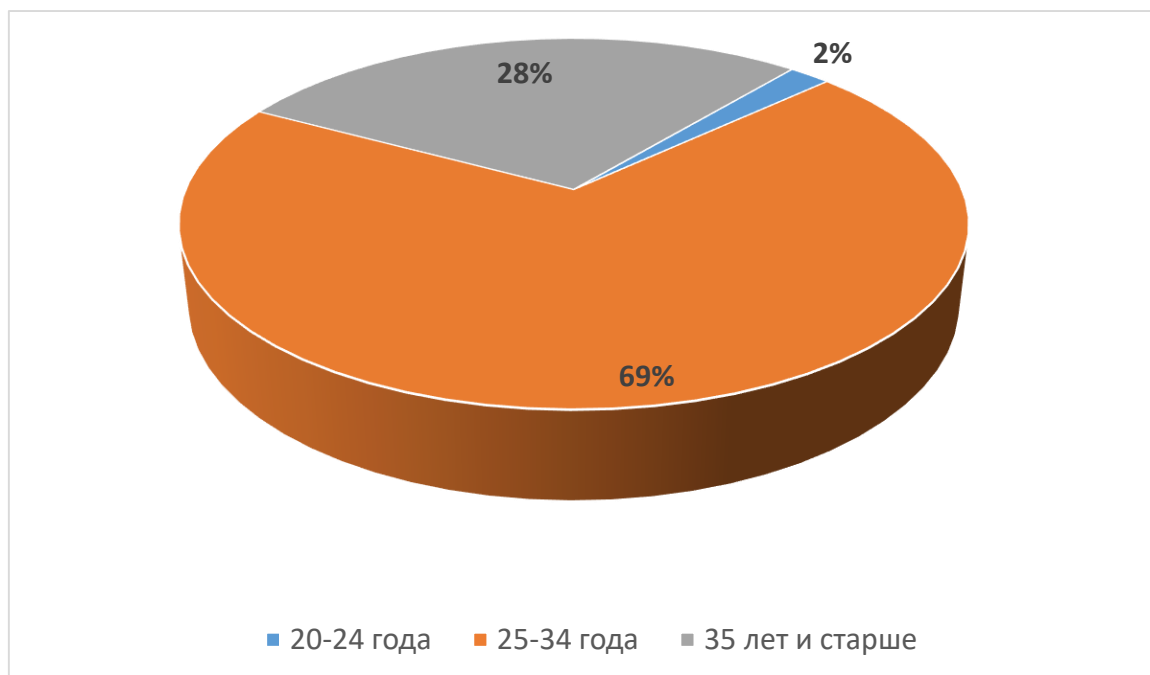


Рисунок 4 - Распределение пациенток по возрасту

Большая часть обследуемых - беременные от 25 до 34 лет (69%), то есть женщины, не относящиеся к позднему репродуктивному возрасту.

В городе проживало 47% пациенток, в сельской местности – 53%. (Рисунке 5)

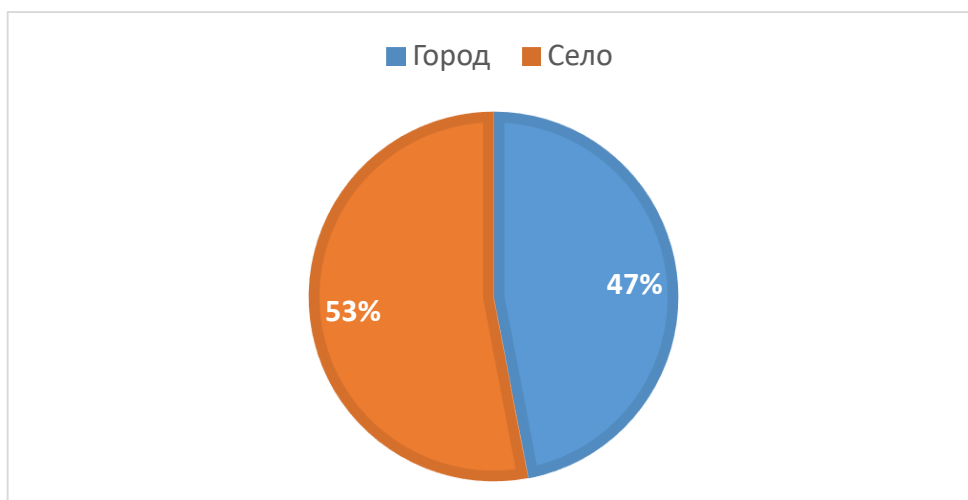


Рисунок 5 - Распределение пациенток по месту жительства

Ни одна пациентка не имела привычных интоксикаций (наркомания, алкоголизм, курение).

С точки зрения соматического статуса, у 1 (2%) пациентки – выявлена артериальная гипертензия 1 степени 1 стадии, у 2 (4%) - аутоиммунный тиреоидит, проявляющийся гипотиреозом (не выше чем в популяции), у 5 (10%) пациенток - хронический пиелонефрит, в стадии ремиссии. Также у 6 (12%) пациенток выявлена миопия (у 5 пациенток - 10% - легкой степени, у 1 - 2% - высокой степени). У 5 (10 %) пациенток – ожирение 1 степени, у 1 (2%) - 3 степени. В остальном у беременных с вращением плаценты соматический анамнез был неотягощен.

У большинства пациенток 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 вращающейся 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 (двурогая матка). (Таблица 3)

Таблица 3

Особенности гинекологического анамнеза обследуемых женщин

Заболевание	n=53	
	абс.	%
Гинекологический анамнез		
I. Анамнез не отягощен	17	32,1
II. Отягощенный анамнез:	36	67,9
- хронический сальпингоофорит	5	9,4
- миома матки	6	11,3
- эндометриоз	4	7,5
- доброкачественные опухоли яичников	5	9,4
- аномалия строения матки	2	3,7
- медицинские аборт	17	32,1
- самопроизвольные аборт	16	30,2
- количество выскабливаний стенок полости матки (аборт медицинские или самопроизвольные)		
- 1 выскабливание	19	35,8
- 2 выскабливания	9	16,9
- 3 выскабливания	2	3,7
- 4 выскабливания	1	1,9
- бесплодие	7	13,2
• первичное	0	0
• вторичное	7	13,2

Особенности акушерского анамнеза обследованных женщин с вращением плаценты представлены на рисунке (Рисунке 6)



Рисунок 6 - Распределения пациенток по паритету

Как следует из данной диаграммы, большинство вращаний плаценты возникает у повторнородящих беременных, особенно у беременных, имеющих рубец на матке после операции кесарево сечение. Это подтверждается данными, приведенными на следующем рисунке (Рисунок 7)

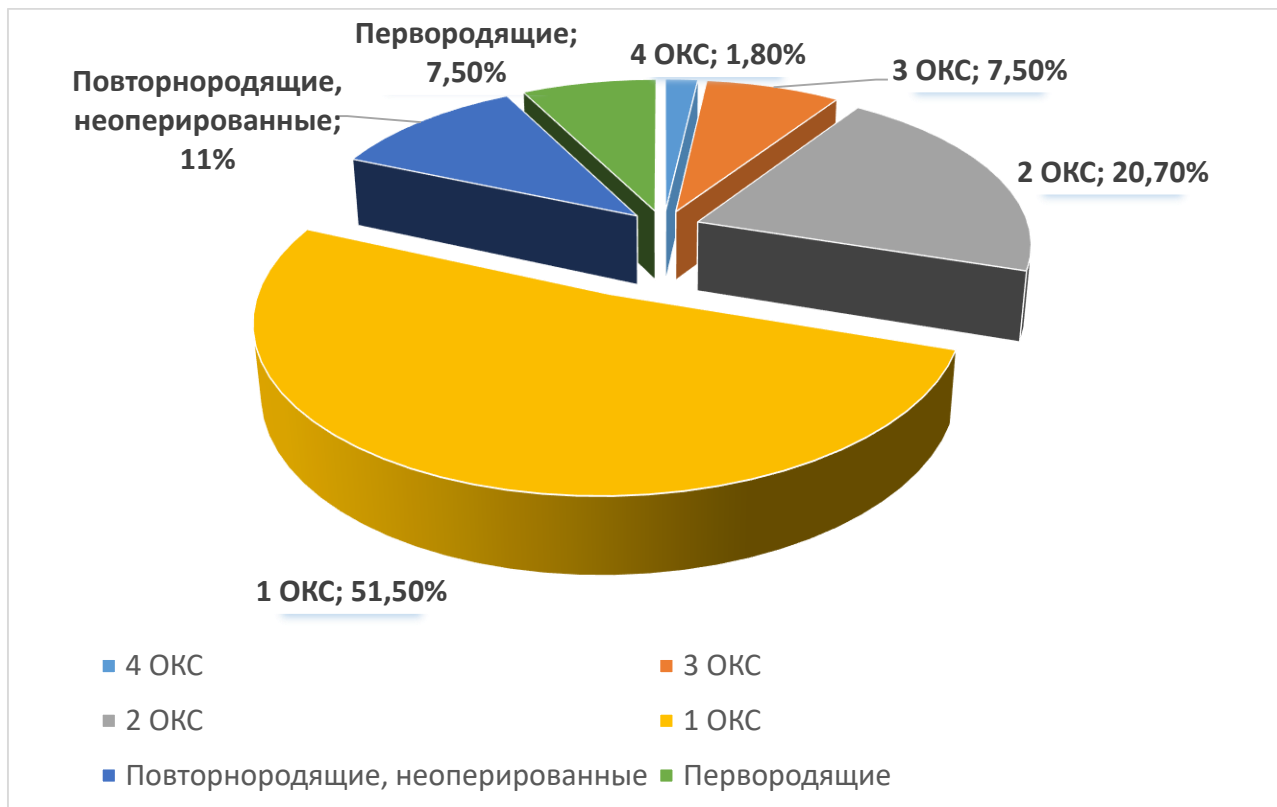


Рисунок 7 - Распределение пациенток по числу выполненных операций кесарево сечение

18.5% (10 обследуемых) не имели рубца на матке. При этом у 8 выполнялось выскабливание стенок полости матки (1 искусственный аборт – у пяти беременных – 9,4%, 2 аборта у двух беременных – 3,77%, 3 аборта у одной – 1,88 %). 1 первобеременная, которой не выполнялось выскабливания стенок полости матки, имела отягощенный гинекологический анамнез - наружный генитальный эндометриоз – эндометриоидные кисты яичников. 1 беременная, повторнородящая, без отягощенного гинекологического и акушерского анамнеза.

За весь исследуемый промежуток времени - с 2015 по 2019 года - нами не отмечено ни одного документированного в истории родов случая вращающейся плаценты без ее предлежания, т.е. все случаи вращающейся плаценты произошли

при предлежании плаценты. Таким образом, предлежание плаценты рассматривается как основной фактор риска формирования этой патологии. Значение этого фактора риска многократно возрастает в совокупности с рубцом на матке после операции кесарево сечение, в прямой пропорциональности от количества выполненных у данной пациентки операций кесарево сечение.

На следующих рисунках (Рисунки 8, 9) приведены данные, которые иллюстрируют частоту выявления вставания плаценты при её предлежании в зависимости от количества выполненных операций кесарево сечение в анамнезе.

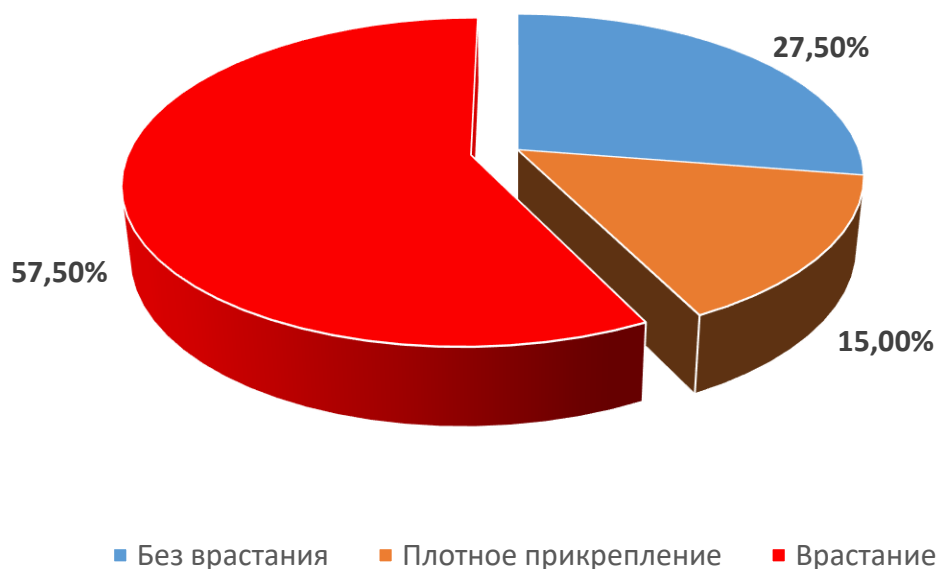


Рисунок 8 – Распределение по частоте вставаний и плотных прикреплений плаценты при предлежании и рубце на матке после одной ОКС в анамнезе

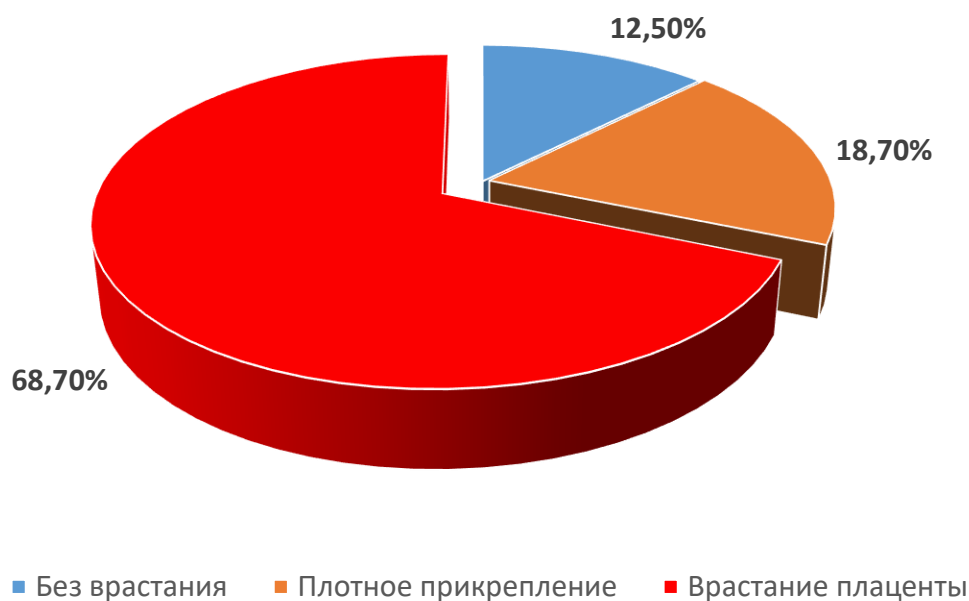


Рисунок 9 - Распределение по частоте вращаний и плотных прикреплений плаценты при предлежании и рубце на матке после двух ОКС в анамнезе

При рубце на матке после 3 операций кесарево сечение (4 случая) и 4 операций кесарево сечение (1 случай) в сочетании с предлежанием плаценты вращение плаценты было диагностировано в 100% случаев.

В следующей таблице приведены данные по исходу предыдущих беременностей у пациенток с ВП (Таблица 4)

Таблица 4

Исходы предыдущих беременностей у пациенток с вращением плаценты

Исход беременностей	n=53	
	абс.	%
Естественные роды (от 1 до 2, среднее количество 1,38; ME = 1 SD=0.51)	13	24,5
Операция кесарево сечение, показания:		
- не проводилось	10	18,86
- неправильное положение плода	9	6,98
- аномалии родовой деятельности	11	20,74
- тяжелая преэклампсия	4	7,54
- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	8	15,09
- Тяжелая экстрагенитальная патология	4	7,54
- Предлежание плаценты	0	0

- Функционально узкий таз	1	1,88
- Острая интранатальная гипоксия плода	6	11,32

Лидирующее место среди всех показаний к предыдущей операции кесарево сечение занимают аномалии родовой деятельности. Следует отметить, что ни у одной беременной при предыдущей беременности не было предлежания плаценты.

В следующей таблице (Таблица 5) представлены данные по срокам выполнения предыдущей операции кесарево сечение у беременных с ВП.

Таблица 5

Распределение по срокам выполнения предыдущей операции кесарево сечение у пациенток с вращением плаценты

Срок выполнения операции кесарево сечение:	n=43	
	абс.	%
- до 28 недели	4	9,3
- 28-34 недели	4	9,3
- 34-37 недель	6	14,0
- 37-41 неделя	27	62,7
-более 41 недели	2	4,7

У большинства беременных - 29 (62,7%) предыдущая операция кесарево сечение выполнена в доношенном сроке гестации.

В следующей таблице (Таблица 6) представлены данные о характере течения послеоперационного периода у пациенток с ВП.

Таблица 6

Распределение по характеру течения послеоперационного периода

Течение послеоперационного периода	n=43	
	абс.	%
- Без осложнений	35	81,4
- Послеоперационный эндометрит	8	18,6

Из вышеприведенной таблицы (табл. 6) следует вывод, что у большинства беременных женщин - 35 (81,4%) - были нормальные условия

заживления рубца на матке, и, тем не менее в настоящую беременность у них возникло вращение плаценты.

3.2. Особенности течения и исход настоящей беременности при вращении плаценты

Данные об особенностях течения настоящей беременности представлены в таблице (Таблица 7).

Таблица 7

Особенности течения настоящей беременности

	Вращение (n=53)	
	абс.	%
Без особенностей	8	15,1
Осложнения:		
- ранний токсикоз	3	5,66
- угроза прерывания	39	73,6
- Кровянистые выделения из половых путей за период беременности	19	35,84
Срок диагностики предлежания плаценты	ME – 22.6 недель; SD = 5.3	
Взята на учет в ЖК:		
- в 1 триместре	46	86,8
- во 2 триместре	5	9,5
- в 3 триместре	2	3,7
Госпитализация в СККПЦ, срок нед. (от 21 до 39 недель)	ME 34 недели; SD = 2.84	

Примечательным является тот факт, что в 34 (64,2%) случаях кровянистых выделений из половых путей при вращении предлежащей плаценты не было. (Рисунок 10)

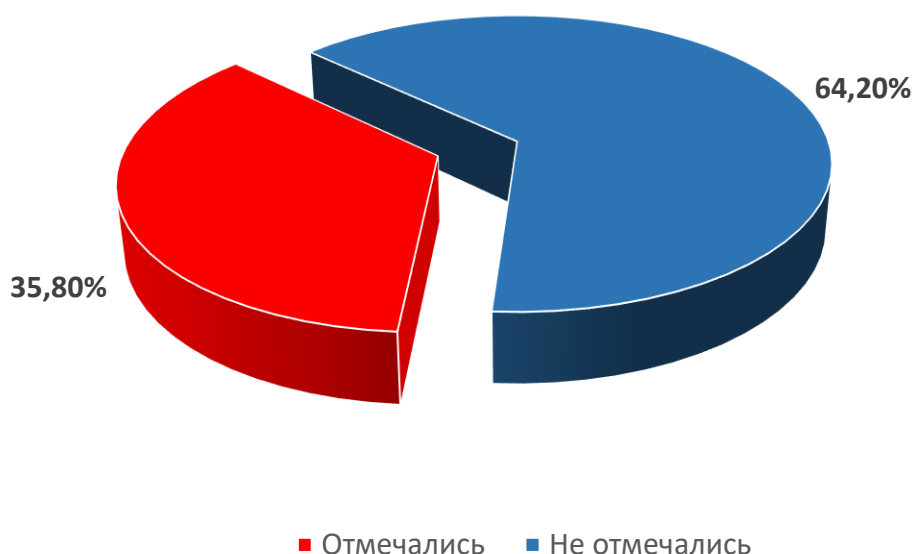


Рисунок 10 - Распределение пациенток с вращением плаценты по наличию или отсутствию кровянистых выделений из половых путей при настоящей беременности

Большинство пациенток - 39 (73,6%), в течение беременности хотя бы однократно, получали стационарное лечение в связи с угрожающим самопроизвольным абортom или угрожающими преждевременными родами. У большинства женщин имело место ранняя постановка на учет (до 12 недель беременности) – 46 (86,8%). Средний срок первой явки составил 11,5 недель. Госпитализированы в стационар 3 степени риска пациентки в положенном по приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в сроке (33-35 недель гестации) в 62% (33 пациентки) случаев (ME=34, SD=2,8). Общее состояние всех пациенток при госпитализации изначально оценено как удовлетворительное (100% случаев).

При объективном исследовании отмечается следующее:

Рост пациенток (ME=162,79, SD=6,19) от 150 до 178 см.

Вес пациенток (ME=74,03, SD=12,75) от 53 кг до 153 кг.

Ожирение у пациенток отмечалось в 28,5 % случаев (15 человек).

Оценка степени ожирения:

- В 34% случаев (18 человек) пациентки имели нормальную массу тела
- в 37,7% случаев (20 человек) повышенную массу тела,
- в 24,5% случаев (13 человек) – ожирение 1 степени
- в 1,88% случаев (1 человек) - ожирение 2 степени
- в 1,88% случаев (1 человек) – ожирение 3 степени (ИМТ =41)

Индекс массы тела пациенток в пределах 21-41 (ME=27,9, SD=4,2)

Узнать характер предыдущей операции кесарево сечение не представляется возможным в виду отсутствия у всех обследуемых пациенток паспорта операции. В связи с этим интересна оценка вида рубца на коже (Рисунок 11), так как часто при нижнесрединной лапаротомии выполняется корпоральное кесарево сечение. Среди обследуемых беременных с рубцом на матке у 81,39% (35 беременных) – поперечный рубец на коже, а у 18,61% - продольный (8 беременных).



Рисунок 11 - Распределение пациенток по характеру рубца на коже

Ниже приведены данные ультразвукового исследования беременных при госпитализации.

В 20,75% (11 беременных) случаев плацента локализовалась большей частью по задней стенке матки, а в 79,24% случаев (42 беременные) - по передней стенке матки (Рисунок 12). Интраоперационно, в последующем, в

месте преимущественной локализации плаценты в 100% случаев отмечалось врастание. При этом в 81,4% (чувствительность метода) случаев при локализации плаценты по передней стенке матки по УЗИ признаки врастания плаценты (нечеткость базальной мембраны, повышение количества цветочных локусов в области врастания) были положительными. При локализации по задней стенке лишь в 45% случаев. При этом у всех беременных с интраоперационно и гистологически подтвержденным врастанием плаценты, не имевших рубца на матке после кесарева сечения, по УЗИ признаки врастания не описываются (10 пациенток, 18,5% от всех пациенток с врастанием плаценты, 58,3% от общего количества ложноотрицательных результатов УЗИ исследования).

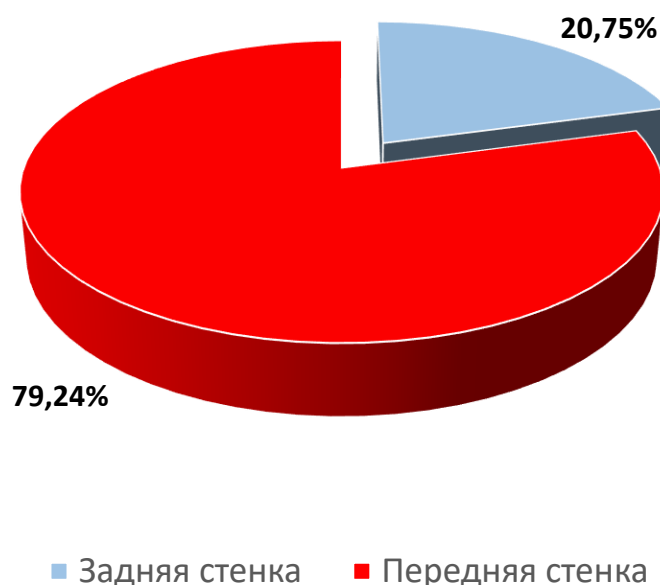


Рисунок 12 - Распределение пациенток по локализации плаценты (передняя или задняя стенка матки)

В 16,9% случаев по данным УЗИ описывалось неполное предлежание плаценты (в 100% случаев с локализацией по передней стенке матки), в 83,1% случаев – полное предлежание плаценты (рисунок 13).

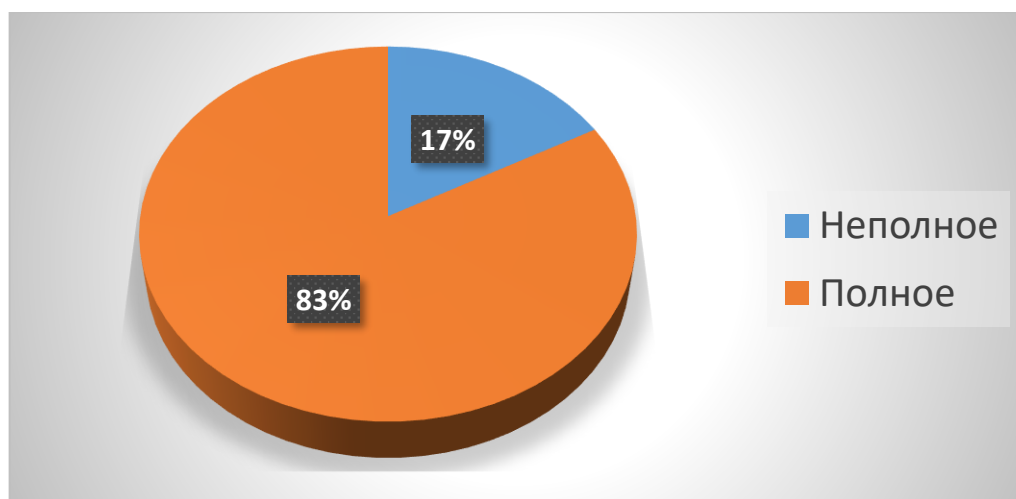


Рисунок 13 - Распределение пациенток по типу предлежания плаценты (неполное, полное предлежание плаценты)

В 79,2% случаев отсутствовало нарушение МППК при ультразвуковом доплер исследовании. В 18,9% случаев отмечалось нарушение 1Б степени, в 1,9% случаев (1 пациентка) – нарушение МППК 2 степени.

Толщина послеоперационного рубца по УЗИ (Рисунок 14) была от 0,1 мм до 5,5 мм (ME=1,58 мм, SD=1,435)

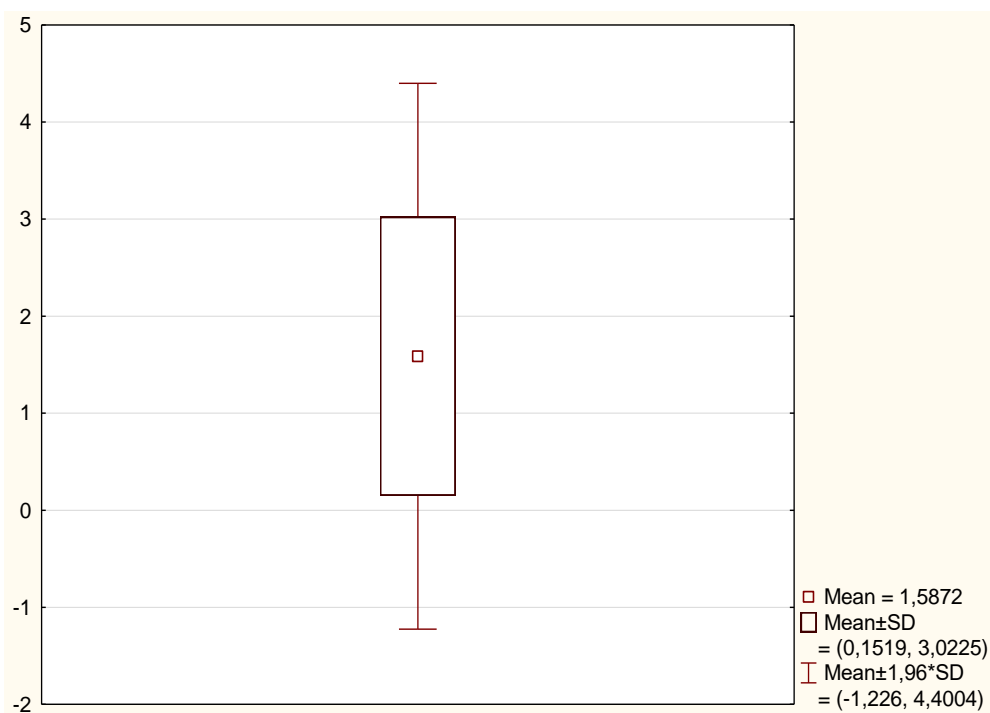


Рисунок 14 - Показатели толщины послеоперационного рубца на матке по УЗИ

При этом в 28,3% случаев (15 пациенток) толщина рубца на матке по УЗИ была более 2 мм.

Срок родоразрешения 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 в 75,4% (40 случаев) выполнялась регионарная анестезия, в 24,6% (13 случаев) – эндотрахеальный наркоз. При экстренном родоразрешении в 50% случаев выполнялся эндотрахеальный наркоз, в 50% - регионарная анестезия (Рисунок 15).

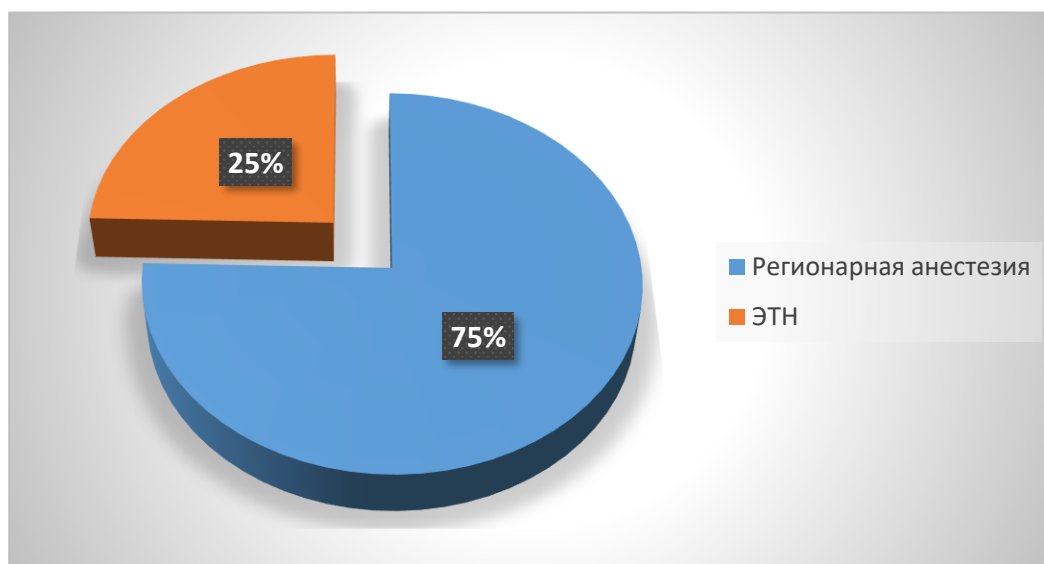


Рисунок 15 - Распределение пациенток по способу обезболивания при плановом родоразрешении

Кровопотеря до операции при экстренном родоразрешении от 100 до 200 мл (ME=166.6 мл, SD=40.8).

При родоразрешении пациенток с вращением плаценты в 100% случаев с целью снижения кровопотери выполнялось наложение сосудистых атравматичных зажимов типа Dieffenbach (Диффенбах) на собственные связки яичников (Рисунок 16), круглые маточные связки, выполнялась перевязка маточных артерий, дважды: первый раз в типичном месте, второй раз – на уровне внутреннего зева. В 9,4% случаев (5 пациенток) выполнялась

перевязка внутренних подвздошных артерий.

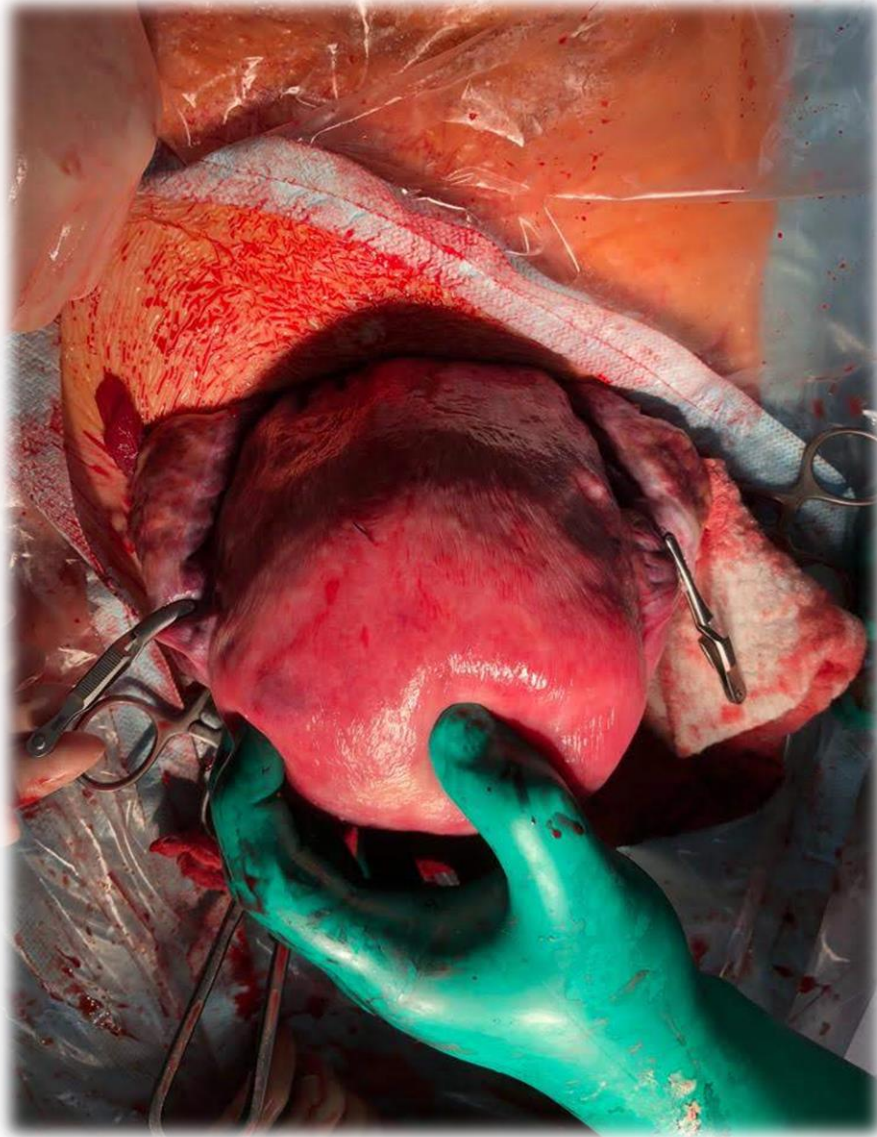


Рисунок 16 – Наложение сосудистых зажимов на собственные связки яичников с обеих сторон

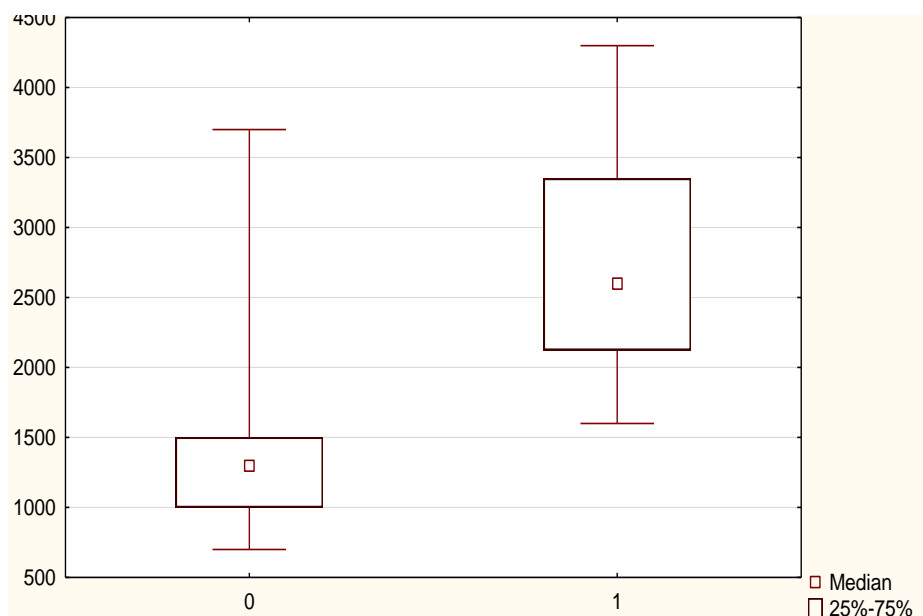


Рисунок 17 - Показатели объема кровопотери при перевязке ВПА (1) и не выполнении перевязки ВПА (0)

При этом кровопотеря интраоперационно при перевязке ВПА составляла от 1600 мл до 4300 мл (ME=2600 мл, SD=600 мл). Как следует из вышеприведенного рисунка (Рисунок 17) кровопотеря при перевязке ВПА больше нежели при невыполнении её, что связано с возникновением профузного кровотечения, требующего проведения дополнительного гемостаза, а также затратой времени на выполнение перевязки ВПА.

В подавляющем большинстве случаев использованы кровесберегающие технологии – аппарат для реинфузии аутокрови Cell-Saver (96,3% - 51 пациентка, не использовался лишь в 2 случаях при кровопотере 700 и 1000 мл), заготовленная заранее аутоплазма (66,03% - 35 пациенток).

В 64,1% случаев (34 пациентки) по согласию пациенток выполнялась хирургическая стерилизация (Рисунок 18) в связи с выполненной репродуктивной функцией (у пациенток двое и более здоровых детей). 2 пациентки, у которых возникла необходимость выполнения экстирпации матки, также давали письменное согласие до родоразрешения на выполнение хирургической стерилизации. При этом в 35,9% случаев (19 пациенток) хирургическая стерилизация не выполнена в связи с отказом женщины. У 11

пациенток с сохраненной фертильностью была одна операция кесарево сечение в анамнезе, а у двух пациенток – две операции кесарево сечение.



Рисунок 18 – Распределение пациенток с вращением плаценты по выполнению хирургической стерилизации

Экстирпация матки выполнена в 3,7% случаев (2 пациентки). В первом случае экстирпация матки выполнена в связи с прорастанием стенки матки в области шейки матки (*placenta percreta*) и невозможностью остановить профузное кровотечение. Кровопотеря 3200 мл (45% ОЦК). Во втором случае экстирпация матки выполнена при релапаротомии в связи с гипотоническим кровотечением, возникшим после операции кесарева сечения, при котором было произведено перевязки маточных артерий, внутренних подвздошных артерий, метропластика. Общая кровопотеря – 4300 мл (89% ОЦК). В обоих случаях пациентки поступили в стационар 3 уровня риска с запозданием в 37-38 недель гестации, в связи с поздней постановкой на учет. В обоих случаях было экстренное родоразрешение в связи с начавшимся кровотечением из половых путей.

Дренирование брюшной полости производилось в 24,5% случаев.

В зависимости от глубины инвазии, подтвержденной гистологически, пациентки разделены следующим образом (Рисунок 19): *placenta accreta* –

26,4% (14 случаев), placenta increta – 41.5% (22 случая), placenta percreta – 32.1% (17 случаев).

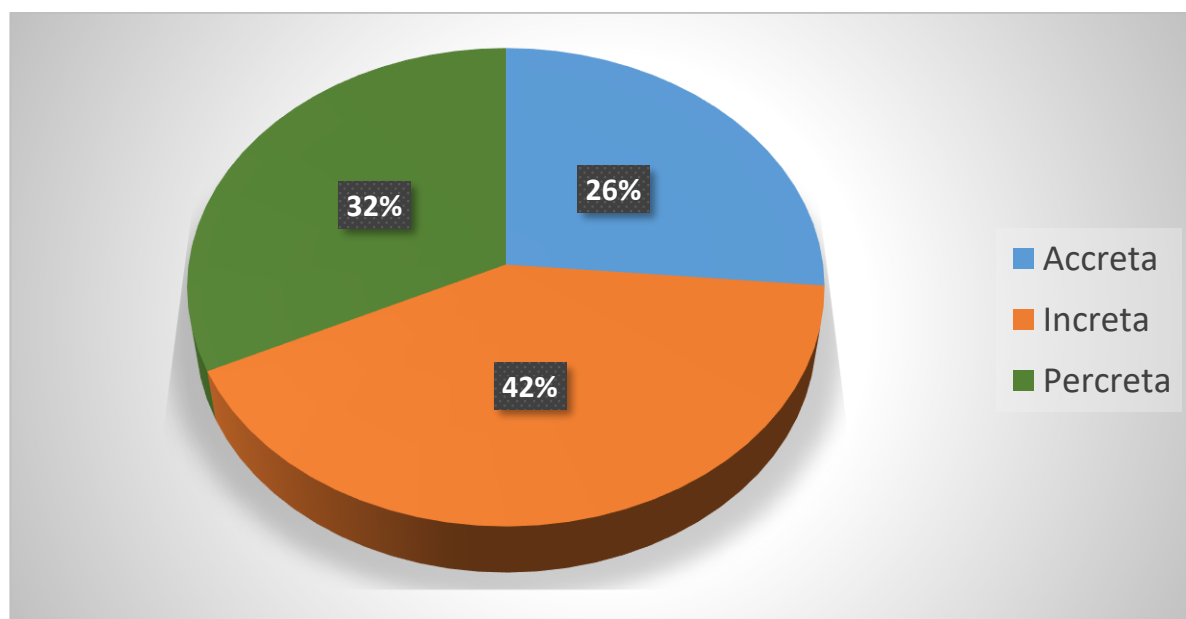


Рисунок 19 - Распределение пациенток по глубине инвазии вросшей плаценты в стенку матки

Объем кровопотери был в пределах от 400 до 4300 мл (ME=650,5 мл, SD -587 мл). (Рисунок 20)

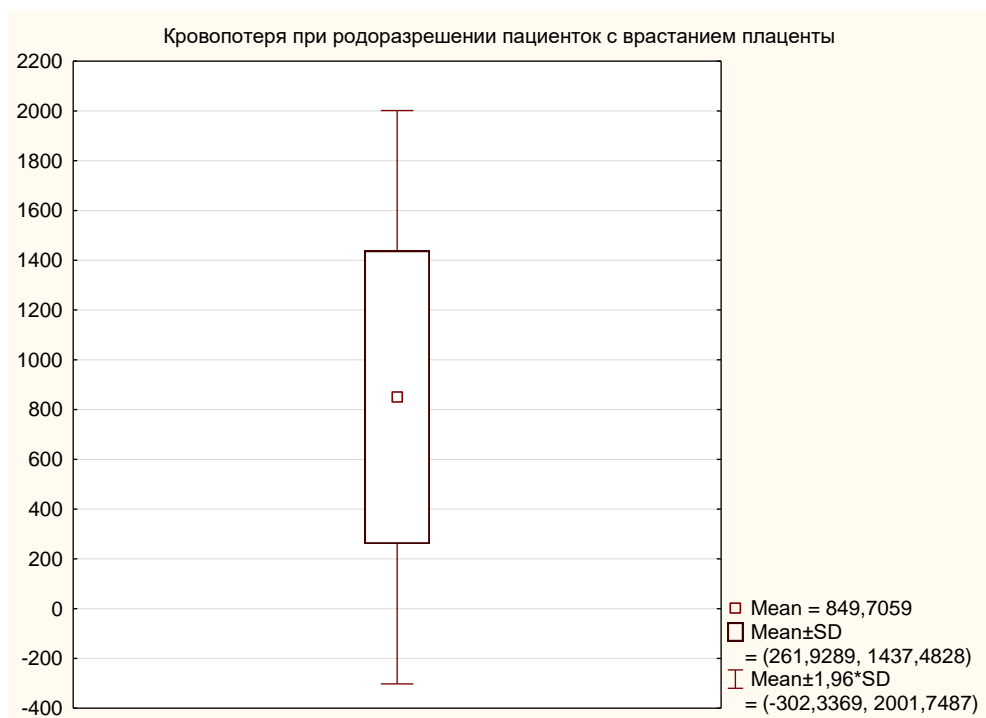


Рисунок 20 - Показатели кровопотери при вращении плаценты

Процент потерянного объема циркулирующей крови был в пределах от 6 до 89 (ME=30,6; SD=16,98). Общая длительность операции составляла от 35 до 180 минут (ME=80,1 минут, SD=35.13). Данные по абдоминальному родоразрешению с использованием сосудистых зажимов Диффенбах в зависимости от срока родоразрешения приведены в таблице (Таблица 8).

Таблица 8

Сводные данные по родоразрешению пациенток с вращением плаценты с использованием сосудистых зажимов типа Диффенбах в зависимости от срока родоразрешения

<i>Показатель</i>	<i>Плановое родоразрешение (36-36⁶ недель беременности), ME-медиана, SD. n=45</i>	<i>Экстренное родоразрешение с началом родовой деятельности, кровотечением (35-35⁶ недель гестации), ME-медиана, SD. n=7</i>
<i>Время операции, мин</i>	<i>50.1±10.2</i>	<i>82.1±35.13</i>
<i>Кровопотеря, мл</i>	<i>625 ±187</i>	<i>1820±586</i>
<i>Кровопотеря, % ОЦК</i>	<i>10.1±6,4%</i>	<i>30,1±7</i>
<i>Гемоглобин интраоперационно, г/л</i>	<i>98±14,9</i>	<i>80±15,8</i>
<i>Гемоглобин через 6 часов после родоразрешения, г/л</i>	<i>108±17,1</i>	<i>102±18,2</i>
<i>Переливание эр. взвеси, средний объем, мл</i>	<i>--</i>	<i>523±120</i>
<i>Объем инфузии кристаллоидов (NaCl 0.9%), мл</i>	<i>1000,0±500,0</i>	<i>1500±620</i>
<i>Объем инфузии коллоидов («Волювен»), мл</i>	<i>500,0±463,0</i>	<i>1000,0±654,0</i>
<i>Объем реинфузии аутокрови по аппарату Cell-Saver, мл</i>	<i>520,0±398,6</i>	<i>1600,0±408,4</i>
<i>Общий объем инфузионно-трансфузионной программы, мл</i>	<i>2130,0±1340,1</i>	<i>4068±482,1</i>

Таблица 8 (продолжение)

<i>Показатель</i>	<i>Плановое родоразрешение (36-36⁶ недель беременности), МЕ-медиана, SD. n=45</i>	<i>Экстренное родоразрешение с началом родовой деятельности, кровотечением (35-35⁶ недель гестации). МЕ-медиана, SD. n=7</i>
<i>Послеоперационный эндометрит, случаев</i>	3 (6,6%)	2 (28,6%)

Варианты ушивания матки на участке проводимой метропластики (Рисунок 21): В 80.2% случаев (37 случаев) проводилось ушивание разреза матки непрерывным однорядным швом по Шмидену, в 10 случаях (20.4%) – отдельными швами, в 6 случаях (12.2%) – непрерывным швом в модификации Галимовой И.В., Фаткуллина И.Ф. [39] с последующей перитонизацией.

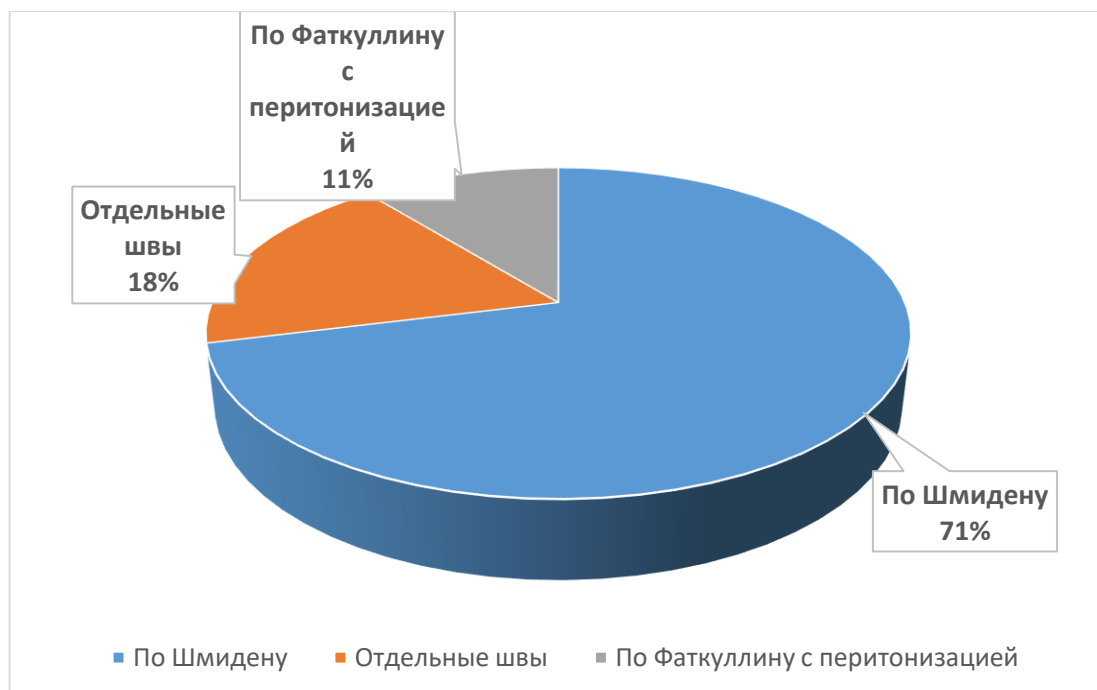


Рисунок 21- Распределение пациенток по способу ушивания разреза на матке при метропластике

Послеоперационный период у 48 женщин (90,6%) протекал без осложнений (Рисунок 22). У 5 женщин (9,4%) в послеоперационном периоде развился эндометрит, всем пяти проводилась вакуум-аспирация содержимого полости матки, антибиотикотерапия.

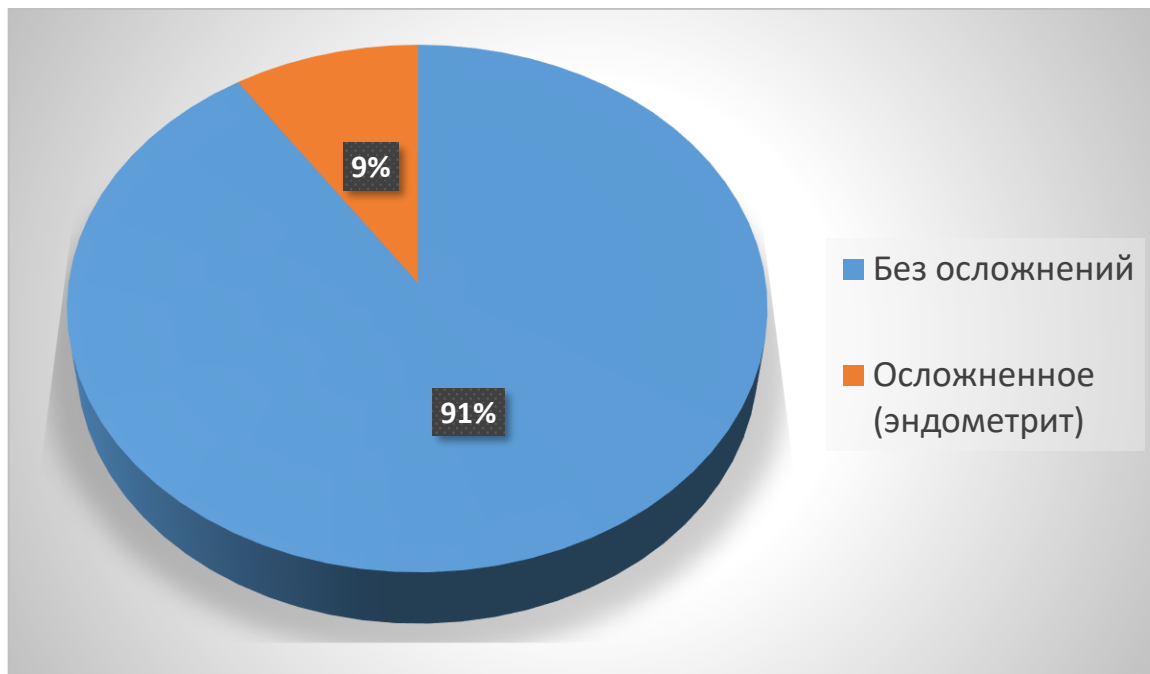


Рисунок 22 - Распределение пациенток по характеру течения послеоперационного периода

В стационаре пациентки с вращением плаценты после родоразрешения находились в среднем 7 дней (ME=7.36, SD=2.36, от 6 до 21 дня).

Масса новорожденных (Рисунок 23) была от 2270 гр. до 3950 гр. (ME=3088,8 гр., SD=348,7). Рост новорожденных был в пределах от 40 до 53 см (ME=50, SD=2.4)

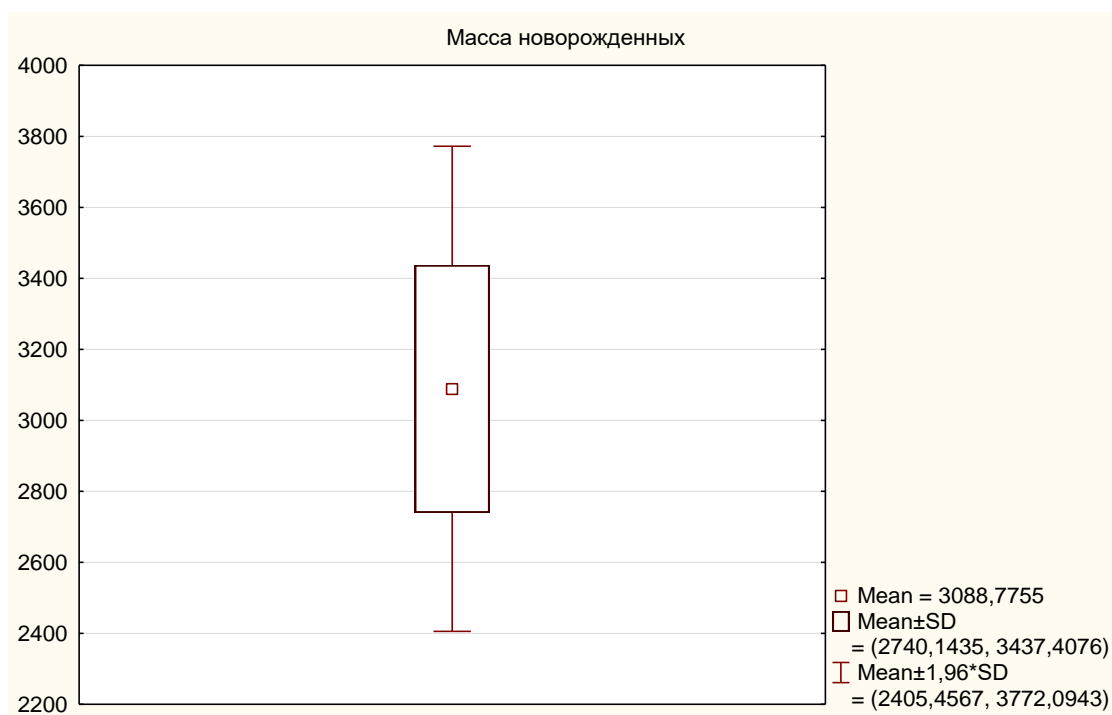


Рисунок 23 - Показатели массы новорожденных

В 5.6% новорожденные оценены после рождения по шкале Апгар 6/8 баллов (3 случая) в состоянии асфиксии. В остальных случаях (50 случаев) оценка по шкале Апгар составляла от 7 до 10 баллов.

В 66.0% случаев (35 новорожденных) выписаны домой с диагнозом: «здоров». В 34,0% случаев (18 новорожденных) – гипоксическое поражение ЦНС, из них в 33% в сочетании с внутриутробным инфицированием и РДСН, переведены на второй этап выхаживания, и, в конечном счет, выписаны домой.

**ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ
МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

4.1. Результаты иммуноферментного анализа содержания MMPs, TIMPs, KISS-1 в сыворотке крови беременных исследуемых групп.

Средние значения со средними ошибками среднего (m) рассматриваемых показателей – представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Содержание матричных 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	Kiss-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: (*) – $p < 0,05$; (**) – $p < 0,01$

У беременных с вращением плаценты отмечается значимое повышение уровней TIMP-1 и TIMP-2 при сравнении распределения средних значений концентраций биомаркеров в сыворотке крови с таковыми в контрольной группе, сильно коррелирующее с формированием патологической плацентарной инвазии. (Рисунок 24)

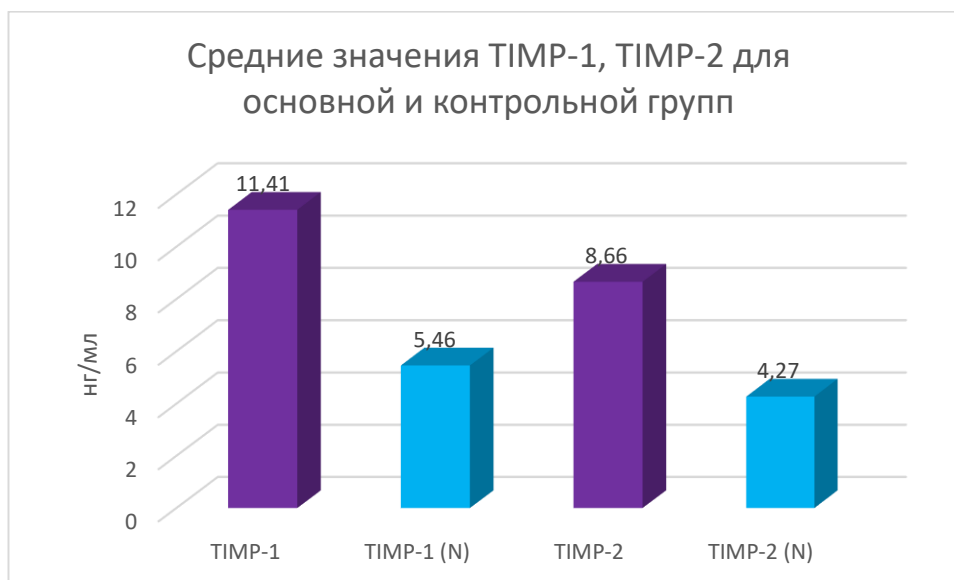


Рисунок 24 - Средние значения (mean) ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-1 и TIMP-2 в основной группе и группе контроля (N), при оценке различий средних по t-критерию – $p < 0,05$

Отмечается двукратное повышение как факторов, способствующих инвазии плаценты (MMP-2, MMP-9), так и ингибирующих её (TIMP-1, TIMP-2, KISS-1), что говорит о выраженном нарушении регуляции процесса плацентации, последствия которого выявляются и в третьем триместре беременности за счет феномена депортированного синцитиотрофобласта.

В следующей таблице представлены данные о взаимокорреляция исследуемых факторов у пациенток основной группы исследуемых. (Таблица 10)

Таблица 10

Взаимокорреляция исследуемых сывороточных факторов в основной группе

Факторы	MMP-2	MMP-9	Kisspeptin-1	TIMP-1	TIMP-2
MMP-2	1,000000	0,444907	-0,728193*	0,729586*	-0,66026*
MMP-9	0,444907	1,000000	-0,107101	0,352677	-0,503557
Kisspeptin	-0,728193*	-0,10710	1,000000	-0,493466	0,735775*
TIMP-1	0,729586*	0,352677	-0,493466	1,000000	-0,335383
TIMP-2	-0,660266*	-0,5035	0,735775*	-0,335383	1,000000

Знаком (*) отмечены статистически значимые отличия – $p < 0,05$

Исходя из вышеприведенных данных таблицы 10 отмечается значимая сильная обратная корреляция между уровнем концентрации MMP-2 и KISS-1, что, по всей видимости, свидетельствует о существующей взаимосвязи между данными факторами. Также интересна сильная значимая прямая корреляция между уровнем KISS-1 и TIMP-2. TIMP-2, как известно, является специфическим антагонистом MMP-2, и, по всей видимости, разделяет свою роль с KISS-1 в однонаправленном воздействии на процесс плацентации.

Проведен поиск связей концентраций исследуемых факторов с данными ультразвукового исследования, ультразвуковыми признаками вставания плаценты, данными объективного обследования, гинекологическими заболеваниями в анамнезе, течением настоящей беременности, сроком и характером родоразрешения, объемом оперативного вмешательства, глубиной вставания плаценты, данными клинко-лабораторного обследования до родоразрешения и после него, состоянием новорожденных. Ниже приведены наиболее значимые взаимоотношения изучаемых факторов из множества проанализированных данных.

При анализе указанных выше взаимосвязей было найдено несколько значимых сильных связей сывороточного уровня TIMP-2, MMP-2 (Таблица 11, 12).

Таблица 11

Корреляция сывороточного уровня TIMP-2 с анализируемыми параметрами

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
	TIMP-2					
Кровопотеря при родоразрешении, мл	-0,57	=0.038	0,47	0,056	0,28	0,31
Срок родоразрешения, нед	-0,48	0,0254	-0,54	<0,001	-	-
Характер родоразрешения (плановое или экстренное)	0,24	0,34	0,15	0,31	-	-
Кровопотеря до родоразрешения (экстренное ОКС)	0,17	0,32	0,21	0,03	-	-
Длительность родоразрешения	-0,25	0,06	-0,14	0,002	0,12	0,07
Глубина врастания плаценты	-0,21	0,08	-	-	-	-
Уровень гемоглобина интраоперационно	-0,33	0,04	-0,26	0,002	0,17	0,2
Уровень гематокрита интраоперационно	-0,27	0,036	-0,01	0,005	0,21	0,032
Уровень тромбоцитов интраоперационно	-0,11	0,06	-0,14	0,24	0,25	0,51
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	-0,06	0,045	-0,05	0,62	-0,028	0,3
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	-0,12	0,04	-0,21	0,47	-0,21	0,14
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	-0,07	0,25	-0,18	0,68	-0,21	0,72
Длительность пребывания в стационаре	-0,02	0,34	-0,11	0,24	0,24	0,31
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,02	0,29	0,03	0,57	-	-
Масса новорожденного при рождении	-0,31	0,04	-0,11	0,08	0,02	0,34
Состояние новорожденного при рождении	0,001	0,32	-0,2	0,46	0,19	0,54

Таблица 12

Корреляция сывороточного уровня MMP-2 с анализируемыми параметрами

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
MMP-2						
Кровопотеря при родоразрешении	0,51	0,05	0,26	0,03	0,006	0,32
Срок родоразрешения, нед	-0,87	0,002	0,44	0,02	0,02	0,24
Характер родоразрешения (плановое или экстренное)	0,13	0,21	0,32	0,01	-	-
Длительность родоразрешения	0,02	0,33	0,2	0,41	0,36	0,047
Глубина врастания плаценты	0,52	0,04	-	-	-	-
Уровень гемоглобина интраоперационно	-0,16	0,21	-0,36	0,08	0,42	0,36
Уровень гематокрита интраоперационно	-0,25	0,31	-0,2	0,25	0,49	0,65
Уровень тромбоцитов интраоперационно	-0,11	0,54	-0,54	0,22	0,13	0,3
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	-0,47	0,28	-0,28	0,368	0,22	0,21
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	-0,53	0,06	-0,25	0,36	0,214	0,45
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	-0,21	0,54	-0,41	0,7	0,34	0,048
Длительность пребывания в стационаре	0,09	0,27	0,38	0,04	0,27	0,31
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,18	0,36	0,025	0,09	0,32	0,068
Масса новорожденного при рождении	0,02	0,29	0,27	0,01	0,68	0,14
Состояние новорожденного при рождении	0,16	0,68	0,26	0,05	0,012	0,06

Найдена отрицательная корреляционная сильная значимая связь между уровнем TIMP-2 ($r=-0,57$, $p=0,038$) и положительная корреляционная сильная значимая связь между уровнем MMP-2 ($r=0,51$, $p=0,05$) и объемом кровопотери при родоразрешении беременных с врастанием плаценты. При этом сильная значимая положительная связь между глубиной врастания

плаценты, являющейся причиной большего объема кровопотери, отмечается только с уровнем MMP-2 и ($r=0,52$, $p=0,04$).

Ниже представлены данные о корреляции сывороточного уровня KISS-1 с исследуемыми параметрами (Таблица 13)

Таблица 13

Корреляция сывороточного уровня KISS-1 с анализируемыми параметрами

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
	KISS-1					
Кровопотеря при родоразрешении, мл	-0,25	0,062	0,18	0,74	0,24	0,12
Срок родоразрешения, нед	0,77	0,035	-0,58	0,27	-	-
Характер родоразрешения (плановое или экстренное)	0,11	0,26	0,28	0,04	-	-
Кровопотеря до родоразрешения (экстренное ОКС)	0,17	0,31	0,37	0,58	-	-
Длительность родоразрешения	-0,03	0,28	-0,26	0,36	0,05	0,35
Глубина врастания плаценты	-0,51	0,04	-	-	-	-
Уровень гемоглобина интраоперационно	-0,05	0,27	-0,56	0,27	0,47	0,36
Уровень гематокрита интраоперационно	0,06	0,31	-0,01	0,001	-0,44	0,64
Уровень тромбоцитов интраоперационно	-0,09	0,81	0,18	0,2	0,27	0,46
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	0,21	0,05	0,07	0,94	0,54	0,21
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	0,31	0,04	-0,21	0,34	-0,32	0,29
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	-0,03	0,16	-0,27	0,37	-0,23	0,001
Длительность пребывания в стационаре	-0,04	0,22	-0,11	0,02	0,43	0,004
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,015	0,31	0,015	0,38	0,46	0,007
Масса новорожденного при рождении	-0,54	0,032	-0,62	0,003	0,32	0,74
Состояние новорожденного при рождении	0,29	0,09	-0,26	0,5	0,24	0,06

Отмечается положительная сильная значимая корреляция сывороточного уровня KISS-1 со сроком родоразрешения пациенток с

врастанием плаценты ($r=0,77$; $p=0,035$). Также отмечалась сильная значимая отрицательная корреляция уровня KISS-1 с глубиной инвазии плаценты ($r=-0,51$; $p=0,04$) и массой новорожденных при рождении ($r=-0,54$; $p=0,032$) в группе женщин с врастанием плаценты и сильная значимая отрицательная корреляция с массой новорожденных в группе сравнения у беременных с предлежанием плаценты без врастания ($r=-0,62$; $p=0,003$).

Проведен анализ корреляционной связи пары MMP-9, TIMP-1, и показавший некоторые значимые корреляции исследуемых признаков. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14

Корреляция сывороточного уровня TIMP-1, MMP-9 с анализируемыми параметрами

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
	TIMP-1					
Кровопотеря при родоразрешении, мл	0,44	0,041	0,24	0,01	0,11	0,26
Срок родоразрешения, нед	-0,61	0,032	0,14	0,23	-	-
Характер родоразрешения (плановое или экстренное)	0,04	0,25	0,48	0,04	-	-
Кровопотеря до родоразрешения (экстренное ОКС)	0,05	0,003	0,02	0,11	-	-
Длительность родоразрешения	-0,14	0,07	-0,36	0,03	0,25	0,31
Глубина врастания плаценты	0,31	0,14	-	-	-	-
Уровень гемоглобина интраоперационно	0,14	0,17	0,37	0,022	0,12	0,35
Уровень гематокрита интраоперационно	0,06	0,32	0,17	0,006	0,25	0,85
Уровень тромбоцитов интраоперационно	0,01	0,08	-0,32	0,37	0,11	0,69
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	-0,37	0,014	0,29	0,02	0,64	0,23
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	-0,44	0,03	-0,34	0,51	-0,41	0,33

Таблица 14 (продолжение)

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	0,02	0,51	0,04	0,56	-0,21	0,51
Длительность пребывания в стационаре	0,09	0,94	0,51	0,02	0,35	0,27
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,34	0,21	0,47	0,15	-	-
Масса новорожденного при рождении	0,05	0,34	0,27	0,78	0,31	0,37
Состояние новорожденного при рождении	-0,001	0,02	-0,09	0,03	0,07	0,28
ММР-9						
Кровопотеря при родоразрешении	-0,37	0,54	0,28	0,04	0,021	0,09
Срок родоразрешения, нед	-0,51	0,002	0,32	0,24	0,14	0,08
Характер родоразрешения (плановое или экстренное)	0,29	0,18	0,51	0,06	-	-
Длительность родоразрешения	-0,59	0,31	0,4	0,7	0,09	0,25
Глубина врастания плаценты	-0,02	0,54	-	-	-	-
Уровень гемоглобина интраоперационно	-0,03	0,26	-0,31	0,05	0,003	0,91
Уровень гематокрита интраоперационно	-0,08	0,95	-0,36	0,04	0,04	0,63
Уровень тромбоцитов интраоперационно	-0,10	0,24	-0,51	0,08	0,37	0,06
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	-0,86	0,001	0,31	0,9	0,28	0,64
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	-0,88	0,003	-0,64	0,04	0,32	0,06
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	-0,12	0,27	-0,39	0,04	0,03	0,54
Длительность пребывания в стационаре	-0,51	0,002	0,35	0,87	0,57	0,6
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,13	0,23	0,28	0,07	0,25	0,03
Масса новорожденного при рождении	0,07	0,69	0,44	0,1	0,07	0,32
Состояние новорожденного при рождении	0,62	0,05	0,67	0,03	0,015	0,23

Исходя из данных таблицы, выявлена сильная значимая отрицательная связь сывороточного уровня TIMP-1 и срока родоразрешения у беременных с врастанием плаценты ($r=-0,61$; $p=0,032$). Также отмечена сильная значимая положительная связь уровня TIMP-1 и длительности пребывания в

стационаре в группе сравнения у пациенток с предлежанием плаценты без вращаения.

Выявлена сильная значимая положительная связь сывороточного уровня MMP-9 и состояния новорожденного после рождения ($r=0,62$; $p=0,05$). Также обнаружены сильные значимые отрицательные связи сывороточного уровня MMP-9 и срока родоразрешения ($r=0,51$; $p=0,002$), уровней гемоглобина и гематокрита через 8 часов после родоразрешения ($r=-0,86$ и $-0,88$; $p=0,001$ и $0,003$), а также длительности пребывания в стационаре ($r=-0,51$; $p=0,002$), что, очевидно, свидетельствует о высокой роли нарушения взаиморегуляции факторов в усугублении патологической плацентарной инвазии, определяющей объем кровопотери при родоразрешении и, соответственно, осложненное течение послеоперационного периода, характеризующееся изменением лабораторных данных у пациенток.

Проведен анализ корреляционной связи введенного нами соотношения сывороточных уровней MMP-9/TIMP-1, и показавший значимые сильные корреляции в основной группе с кровопотерей при родоразрешении, длительностью родоразрешения, глубиной плацентарной инвазии, длительностью пребывания в стационаре. Данные представлены в Таблице 15. Таким образом, соотношение MMP-9/TIMP-1 указывает на значимую роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в механизме вращаения плаценты, а, следовательно, в реализации такого грозного осложнения как маточное кровотечение.

Таблица 15

Корреляция значения соотношения сывороточных уровней MMP-9/TIMP-1 с анализируемыми параметрами (представлены только значимые сильные корреляции).

Признак	Врастание плаценты n=50		Предлежание плаценты, без врастания n=50		Беременные без патологической плацентации n=50	
	r	p	r	p	r	p
Кровопотеря при родоразрешении, мл	MMP-9/TIMP-1					
	-0,58	0,03	-0,47	0,06	0,03	0,27
Длительность родоразрешения	-0,53	0,051	-0,36	0,03	0,25	0,31
Глубина врастания плаценты	-0,62	0,043	-	-	-	-
Длительность пребывания в стационаре	-0,69	0,041	0,31	0,87	0,041	0,36

Из остальных признаков следует отметить сильные значимые ($p < 0,05$) корреляции: для MMP-2 - с паритетом ($r=0,75$), с наличием кровянистых выделений за период настоящей беременности ($r=-0,76$); для KISS-1 – со сроком диагностики врастания плаценты ($r=-0,67$); для TIMP-1 – с варикозным расширением вен нижних конечностей ($r=0,79$); для TIMP-2 – с нарушениями менструального цикла ($r=0,93$) и количеством искусственных абортов в анамнезе ($r=0,79$), сроком выполнения первой операции кесарева сечения в анамнезе ($r=-0,74$), сроком постановки диагноза «предлежание плаценты» в основной группе исследуемых ($r=0,78$).

Для определения различий между группами был проведен дискриминантный анализ, позволивший определить признаки, по которым максимально отличаются группы обследуемых. Далее представлены стандартизированные коэффициенты для двух дискриминантных осей (Таблица 16) а также график распределения в дискриминантных осях по основным клинико-лабораторным признакам (объем кровопотери, уровень гемоглобина, тромбоцитов и т.д.) и маркеров патологической плацентации в основной группе, группе сравнения, контрольной группе (Рисунок 25).

Оценка степени вклада отдельных признаков в формирование
дискриминантных функций

Признак	Стандартизованные коэффициенты для канонических переменных	
	Ось 1	Ось 2
Кровопотеря при родоразрешении	1,54323	7,6148
Срок родоразрешения, нед	-1,1478	-13,5687
Длительность родоразрешения	-1,1259	0,2879
Длительность пребывания в стационаре после родоразрешения	-1,00596	-0,71534
Глубина вставания плаценты	1,1124	0,5178
Уровень гемоглобина через 8 часов после ОКС	1,2684	-0,1879
Уровень гематокрита через 8 часов после ОКС	0,79654	0,6327
Уровень тромбоцитов через 8 часов после ОКС	-0,71692	1,2271
Длительность пребывания в стационаре	-0,49532	-0,05691
Инфекционные осложнения в послеоперационном периоде	0,5268	0,6824
Масса новорожденного при рождении	0,44796	0,71532
Состояние новорожденного при рождении	-0,3589	0,2695
MMP-2	-0,37086	-0,4675
MMP-9	-0,32546	0,04328
TIMP-1	0,22534	0,2189
TIMP-2	-0,4796	-0,5962
KISS-1	-0,28946	4,3612
<i>Межгрупповая дисперсия</i>	<i>23,5942</i>	<i>15,2378</i>
<i>Суммарная межгрупповая вариация</i>	<i>0,5364</i>	<i>1,0000</i>

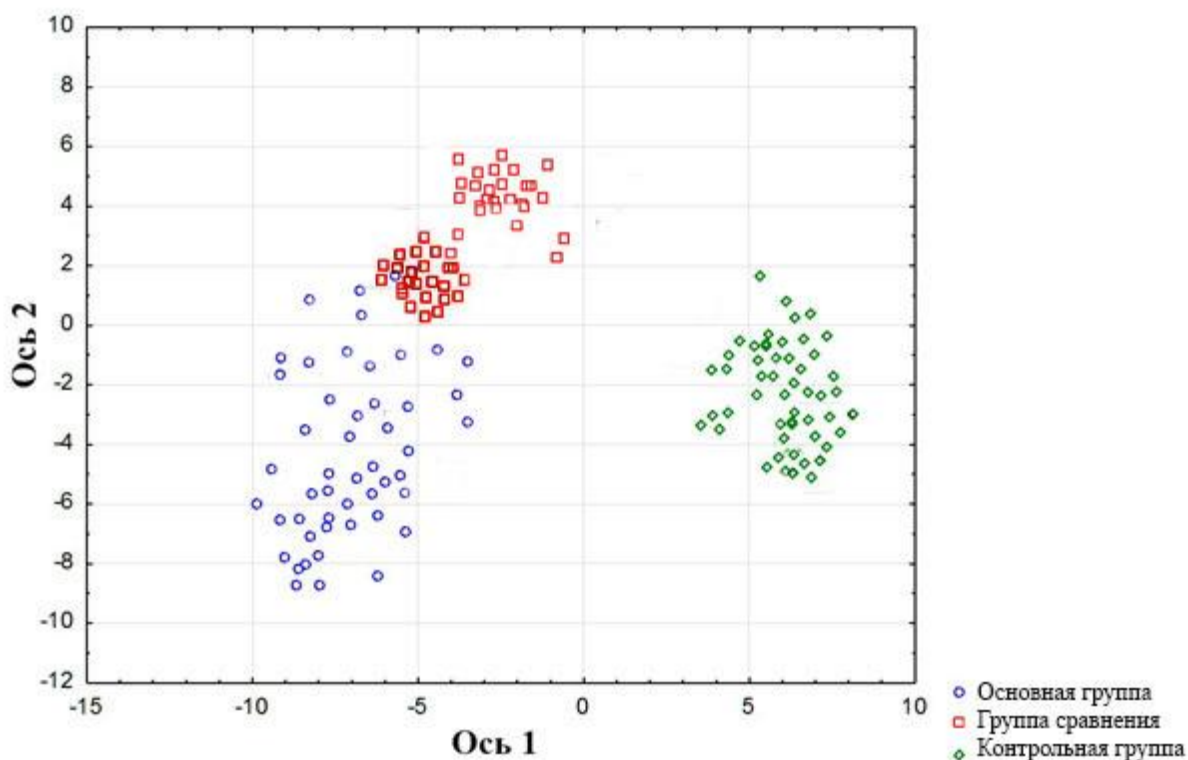


Рисунок 25 – Распределение в дискриминантных осях проанализированных наблюдений

Проведенный анализ позволил определить маркеры, по которым наибольшим образом отличаются группы исследуемых – TIMP-1, TIMP-2. На следующем рисунке продемонстрировано различие между исследуемыми группами только на основании сравнения групп по маркерам патологической плацентарной инвазии (Рисунок 26). В Таблице 17 приведена степень вклада отдельных маркеров патологической плацентации в формирование дискриминантных функций.

Таблица 17

Оценка степени вклада отдельных маркеров патологической плацентации в формирование дискриминантных функций

Признак	Стандартизованные коэффициенты для канонических переменных	
	Ось 1	Ось 2
TIMP-1	-0,78546	-0,63459
TIMP-2	0,62547	-0,87632
MMP-9/TIMP-1	0,28963	0,364596
MMP-2	0,211661	-0,324963
MMP-9	-0,345213	0,281868
KISS-1	0,26597	0,46983
<i>Межгрупповая дисперсия</i>	<i>3,59631</i>	<i>0,56987</i>
<i>Суммарная межгрупповая вариация</i>	<i>0,896214</i>	<i>1,000000</i>

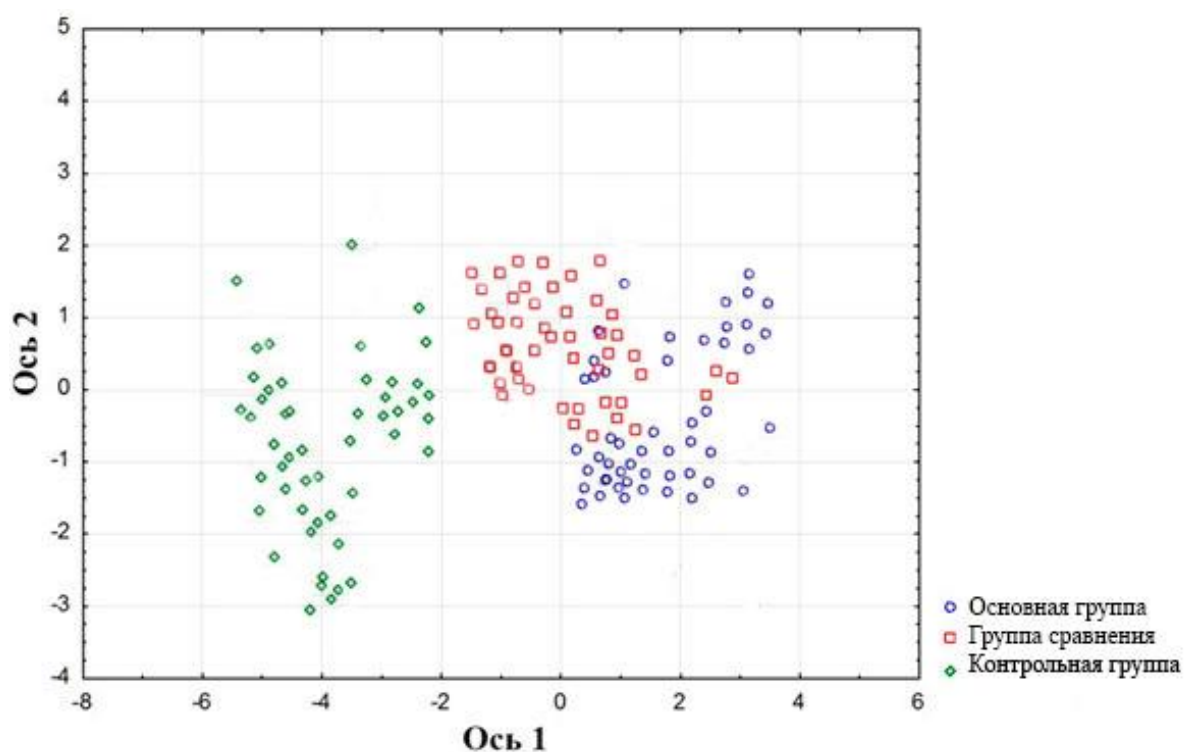


Рисунок 26 - Распределения в дискриминантных осях проанализированных наблюдений (маркеры патологической плацентации)

Также нами была поставлена задача оценить взаимосвязь между группой клинико-лабораторных признаков и показателями концентраций сывороточных предикторов вращаения плаценты. Наибольшая связь была выявлена между объемом кровопотери при родоразрешении пациенток основной группы и маркерами патологической плацентации. (Рисунок 27)

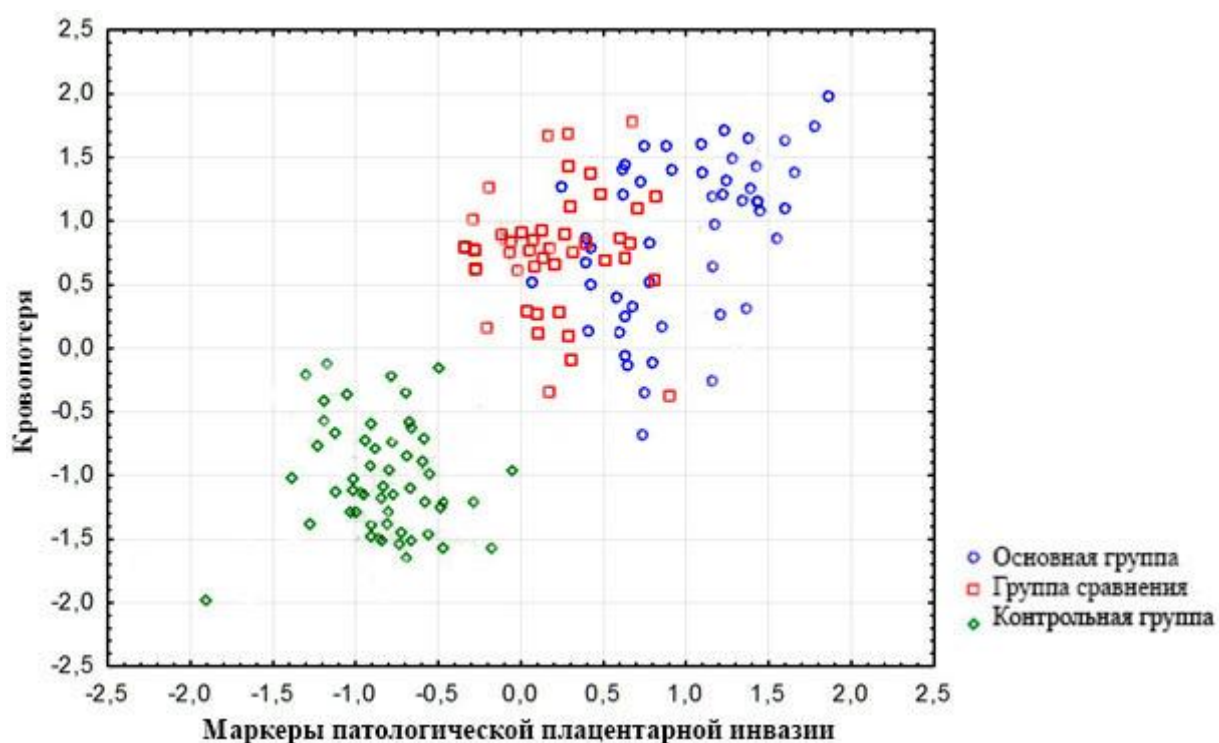


Рисунок 27 - Взаимосвязь маркеров патологической плацентации и объема кровопотери при родоразрешении.

Как показывает вышеприведенный рисунок, существует достаточно тесная корреляция между объемом кровопотери и концентрацией маркеров нарушения плацентации в основной группе, что, по всей видимости, отражает процесс патологической плацентарной инвазии. Чем больше глубина врастания, тем больше кровопотеря. Таким образом, по общему сывороточному уровню маркеров, возможно оценить глубину врастания плаценты.

При дальнейшем анализе полученных данных нами проведена оценка корреляций сывороточного уровня исследуемых маркеров с ультразвуковыми признаками, а также с критериями диагностики врастания плаценты, включенными в Placenta accreta index. Ниже представлены данные о корреляции сывороточного уровня исследуемых факторов с данными ультразвуковых исследований. (Таблицы 18 и Таблица 19)

Таблица 18

Корреляция сывороточного уровня MMP-2, TIMP-2, KISS-1, и ультразвуковых критериев диагностики вращающейся плаценты.

Признак	MMP-2		TIMP-2		KISS-1	
	r	p	r	p	r	p
Локализация плаценты (передняя, задняя стенка матки)	0,18	0,03	-0,39	0,06	0,17	0,27
Нарушение МППК	0,44	0,06	-0,08	0,14	0,36	0,05
Толщина миометрия в области рубца на матке после ОКС	0,16	0,04	-0,28	0,31	0,11	0,08
Невизуализируемость базальной мембраны в области плацентации	0,58	0,005	-0,05	0,23	-0,53	0,05
Наличие лакун в области плацентации	0,32	0,31	-0,2	0,07	-0,39	0,05
Ускорение кровотока в области нарушенной плацентации при ЦДК, появление цветковых локусов	0,75	0,001	-0,19	0,03	-0,63	0,001
Постановка диагноза «Подозрение на вращающуюся плаценту» по УЗИ (сумма баллов PAI – 6)	0,68	0,001	-0,19	0,004	-0,66	0,004

Таблица 19

Корреляция сывороточного уровня MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, и ультразвуковых критериев диагностики вращающейся плаценты.

Признак	MMP-9		TIMP-1		MMP-9/TIMP-1	
	r	p	r	p	r	p
Локализация плаценты (передняя, задняя стенка матки)	0,01	0,21	-0,21	0,28	0,4	0,05
Нарушение МППК	0,06	0,04	-0,54	0,05	0,55	0,06
Толщина миометрия в области рубца на матке после ОКС	0,32	0,03	0,52	0,001	-0,27	0,09
Невизуализируемость базальной мембраны в области плацентации	0,33	0,05	-0,07	0,17	0,02	0,36
Наличие лакун в области плацентации	0,41	0,05	-0,03	0,14	-0,28	0,15
Ускорение кровотока в области нарушенной плацентации при ЦДК, появление цветочных локусов	0,46	0,001	0,69	0,001	-0,59	0,005
Постановка диагноза «Подозрение на вращающуюся плаценту» по УЗИ (сумма баллов PAI – 6)	0,43	0,01	0,62	0,001	-0,52	0,001

Следует отметить сильные значимые корреляции сывороточного уровня исследуемых факторов и следующих ультразвуковых признаков: толщина миометрия в области рубца на матке с TIMP-1 ($r=0,52$; $p=0,001$), невизуализируемость базальной мембраны в области плацентации с MMP-2 ($r=0,58$; $p=0,005$) и KISS-1 ($r=-0,53$; $p=0,05$); появление цветочных локусов при ЦДК в области нарушенной плацентации - для всех факторов (максимальная корреляция для MMP-2, $r=0,75$; $p=0,001$), за исключением MMP-9, а также с постановкой диагноза «вращающаяся плацента» на основании совокупности ультразвуковых критериев - для всех факторов (максимальная для KISS-1, $r=-0,66$; $p=0,004$), за исключением MMP-9.

Исходя из вышеприведенных данных, свидетельствующих о сильной корреляции сывороточного уровня исследуемых факторов и

высококочувствительных и специфичных ультразвуковых критериев вращания плаценты, нам представилось необходимым оценить критические концентрации предикторов, позволяющие прогнозировать вращание плаценты, с последующей оценкой чувствительности, специфичности, точности метода прогнозирования.

Для выявления критических пороговых концентраций предикторов использовался метод множественной регрессии, дискриминантного анализа, кластерного анализа. Измерение чувствительности, специфичности и точности производилось путем построения ROC-кривой.

По нашим данным (Таблица 20), критическим следует считать превышение уровня TIMP-1 в сыворотке крови беременной женщины более 8,5 нг/мл ($p = 0,018$; $AUC = 0,872$; 95%-ный ДИ: 7,62–18,7; $r = 0,82$), который имеет статистически значимую корреляцию с вероятностью возникновения placenta accreta, а также уровня TIMP-2 более 6,1 нг/мл ($p = 0,008$; $AUC = 0,865$; 95%-ный ДИ: 4,24–17,16; $r = 0,88$). Чувствительность диагностики вращания плаценты методом ИФА концентрации в сыворотке крови совместно TIMP-1 и TIMP-2 составляет 75%, специфичность— 80%, точность— 77%.

Меньшую диагностическую значимость показало изолированное определение содержания MMP-9, MMP-2 и KISS-1. Исходя из полученных нами данных, критическими уровнями MMP-9, MMP-2 и кисспептина-1 следует признать 240,1 нг/мл ($p = 0,0063$; $AUC = 0,763$; 95%

-ный ДИ: 239,4–583,54; $r = 0,61$), 380,8 пкг/мл ($p = 0,0084$; $AUC = 0,628$; 95%-ный ДИ: 303,7–663,1; $r = 0,58$) и 145,2 пкг/мл ($p = 0,0078$; $AUC = 0,678$; 95%-ный ДИ: 135,6–318,5; $r = 0,61$) соответственно. При превышении этих значений отмечается статистически значимая корреляция с вероятностью патологической инвазии плаценты и формированием ее вращания. (Таблица 20)

Таблица 20

Корреляция порогового уровня исследуемых веществ с вращанием плаценты

Маркер	Пороговая концентрация	p	r
MMP-9	>240,1 нг/мл	0,0063	0,61
MMP-2	>380,8 пкг/мл	0,0084	0,58
KISS-1	>145,2 пкг/мл	0,0078	0,61
TIMP-1	>8,5 нг/мл	0,018	0,82
TIMP-2	>6,1 нг/мл	0,008	0,88

Но при совместном определении содержания всех пяти сывороточных маркеров отмечено повышение чувствительности (до 78,8%), специфичности (до 84,0%) и точности (до 81,4%) метода прогнозирования вращающейся плаценты (Рисунок 28)

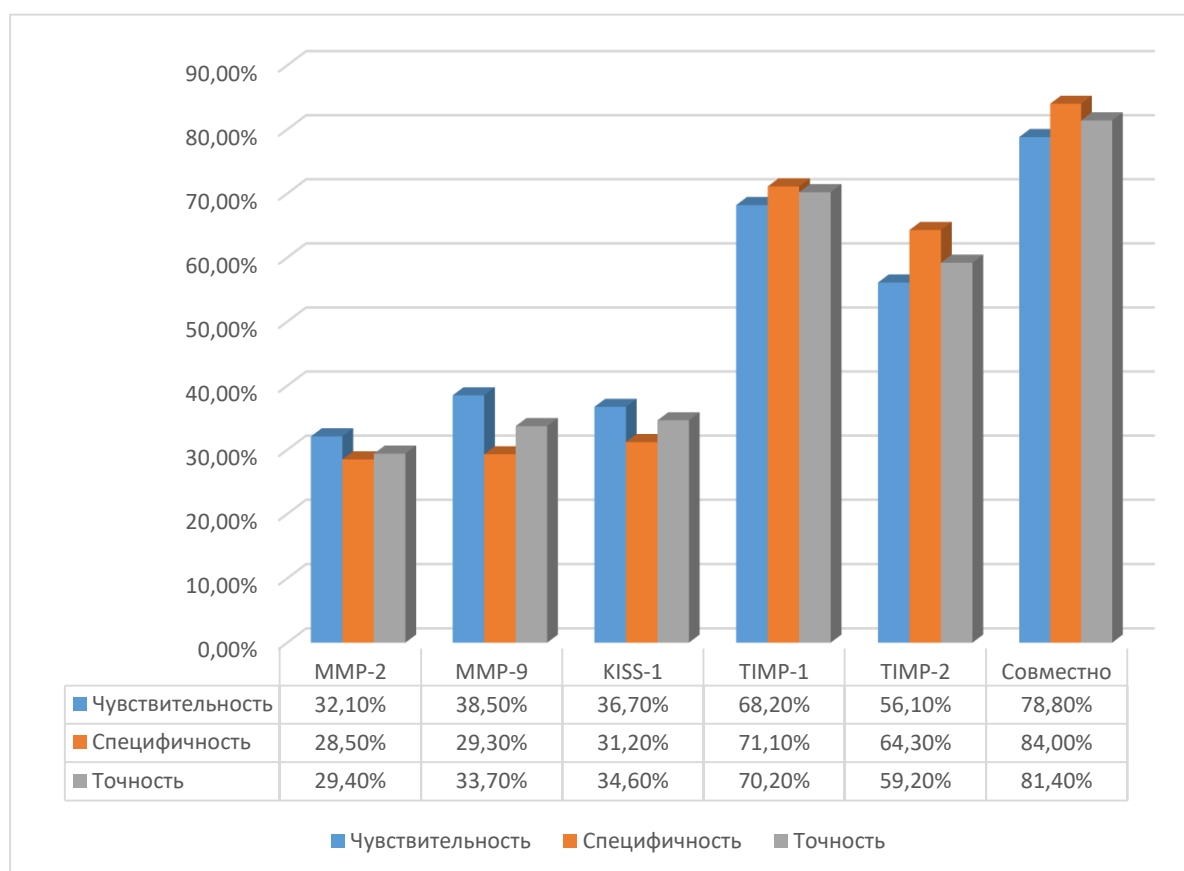


Рисунок 28 - Чувствительность, специфичность, точность диагностики вращающейся плаценты при определении сывороточных концентраций исследуемых факторов

Для выявления различий между основной группой (предлежание с вращением плаценты) и группой сравнения (предлежание плаценты без вращения) мы провели статистический анализ введенного нами условного маркера, выражающегося в соотношении сывороточных концентраций ММР-9 и TIMP-1. При сравнении средних значений мы выявили значимое ($p = 0,01$) отличие основной группы от группы сравнения. Соотношение ММР-9/TIMP-1 оказалось ниже у беременных основной группы, чем у пациенток с группой сравнения. Критической величиной, значимо коррелирующей ($p = 0,01$; AUC = 0,713; $r = 0,69$) с вращением плаценты при ее предлежании стало соотношение менее 49,9.

Исходя из наших данных, чувствительность, специфичность и точность ультразвуковой диагностики вращения 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 вращения плаценты и сывороточных концентраций изучаемых предикторов, отмечалась повышение уровня прогнозирования патологии, особенно заметное при локализации плаценты по задней стенке матки. При локализации плаценты по передней стенке матки значения чувствительности, специфичности и точности при совместном определении маркеров вращения 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 29)

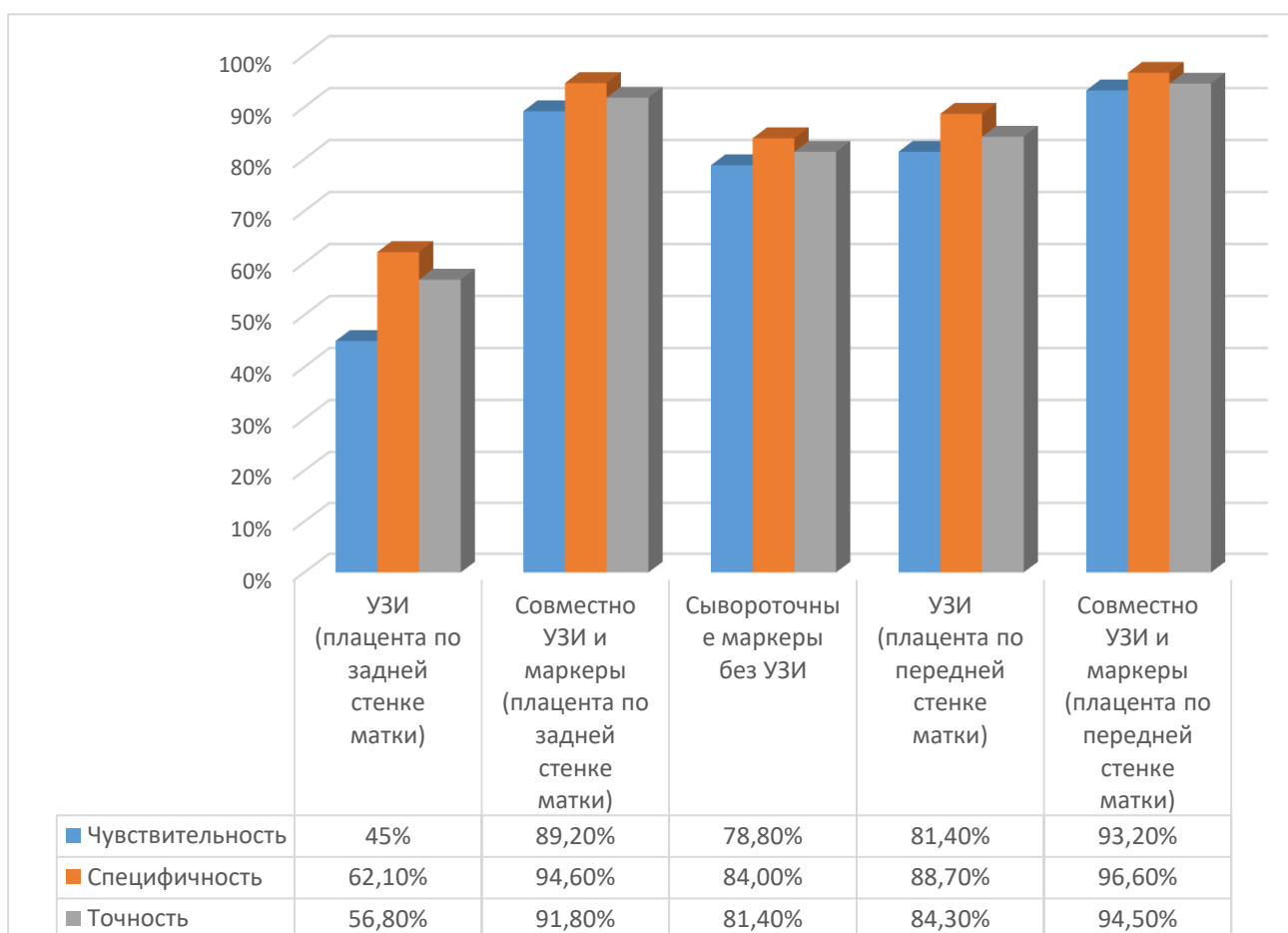


Рисунок 29 - Чувствительность, специфичность, точность диагностики вращающейся плаценты для УЗИ и сывороточных маркеров

Таким образом, из всех изученных факторов, наиболее демонстративные отличия между нормой и патологией показали TIMP-1 и TIMP-2. Наиболее ярким клиническим признаком, сильно коррелирующим с концентрацией маркеров патологической плацентации, стал объем кровопотери при родоразрешении пациенток с вращающейся плацентой. Использование MMP-2, MMP-9, KISS-1, TIMP-1 и TIMP-2, особенно совместно с УЗИ, значительно повышает эффективность прогнозирования вращающейся плаценты при беременности.

4.2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

4.2.1. Исследование плацент (гистоструктура миометрия, базального эндометрия) женщин с доношенной неосложненной беременностью (группа контроля)

Стенка нижнего сегмента матки, взятая во время первого кесарева сечения в контрольной группе беременных женщин, представлена тремя разного объема слоями или оболочками.

Наружная, тонкая оболочка (serosa) состояла из одного слоя мезотелиальных клеток на небольшой прослойке рыхлой соединительной ткани, в которой были расположены крупные и средние по калибру маточные артерии и вены.

Срединная, толстая мышечная оболочка – собственно миометрий, состоящий из разнонаправленных пучков гладких мышц (миоциты). Их строение и пространственная ориентация соответствовали биомеханической концепции А.Г. Савицкого, Г.А. Савицкого [37] о том, что пучки миоцитов в нижнем сегменте матки явились концевыми отделами функциональных модулей тела матки и не обладали строго циркуляторной направленностью. Для них характерны продольное и поперечное направления пучков, заметное на малых увеличениях (Рисунок 30а), при небольшом объеме рыхлой соединительной ткани. Эти соотношения сохранены и на большом увеличении при окраске по Маллори (Рисунок 30б), где видны крупные пучки из гипертрофированных миоцитов красного цвета. Голубые, тонкие прослойки соединительной ткани окаймляли или разделяли пучки, но редко проникали в их толщу. Небольшого объема соединительной ткани достаточно для формирования каркаса для будущих активных сокращений миометрия в родах. В срединной зоне миометрия концентрировались мелкие артерии и венулы. Они хорошо видны при использовании маркера виментина, который иммуновизуализировал эндотелиоциты и, отчасти, миоциты в стенках этих сосудов (Рисунок 31а). Но главным сосудистым

компонентом миометрия считаются тонкостенные сосуды лакунарного типа. Они состояли из тонкого слоя эндотелия и граничили непосредственно с миоцитами (Рисунок 31б), что подтверждало их тесное взаимодействие с будущими сокращениями миометрия. Последние пучки миометрия переходили в тонкую децидуальную оболочку.

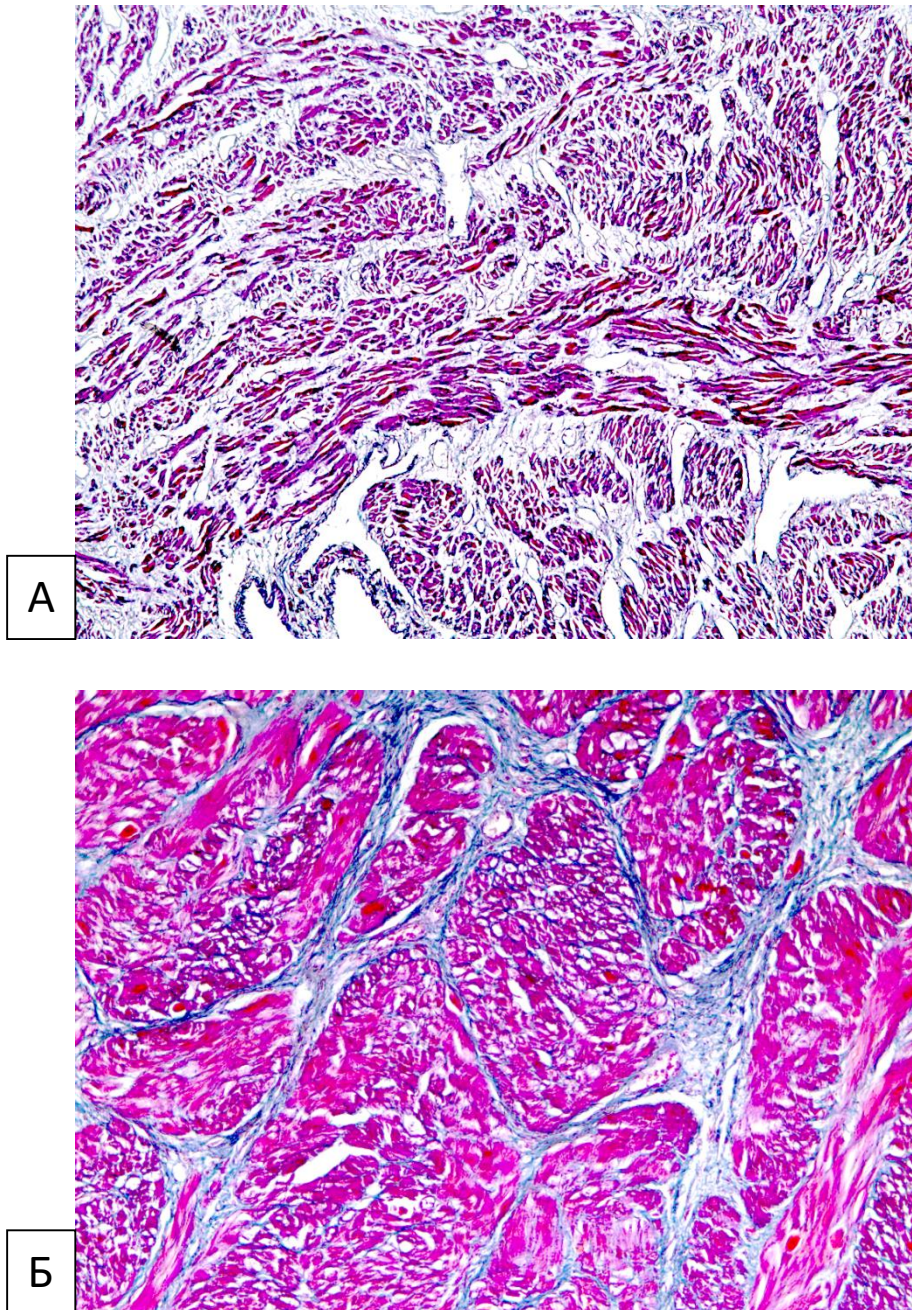


Рисунок 30 - Контрольная группа женщин. Строение средней оболочки миометрия, соотношение пучков миоцитов и рыхлой соединительной ткани (окраска по Маллори): а) разнонаправленные пучки, х 50; б) голубые прослойки соединительной ткани между пучками миоцитов, окрашенных в красный цвет, х 200.

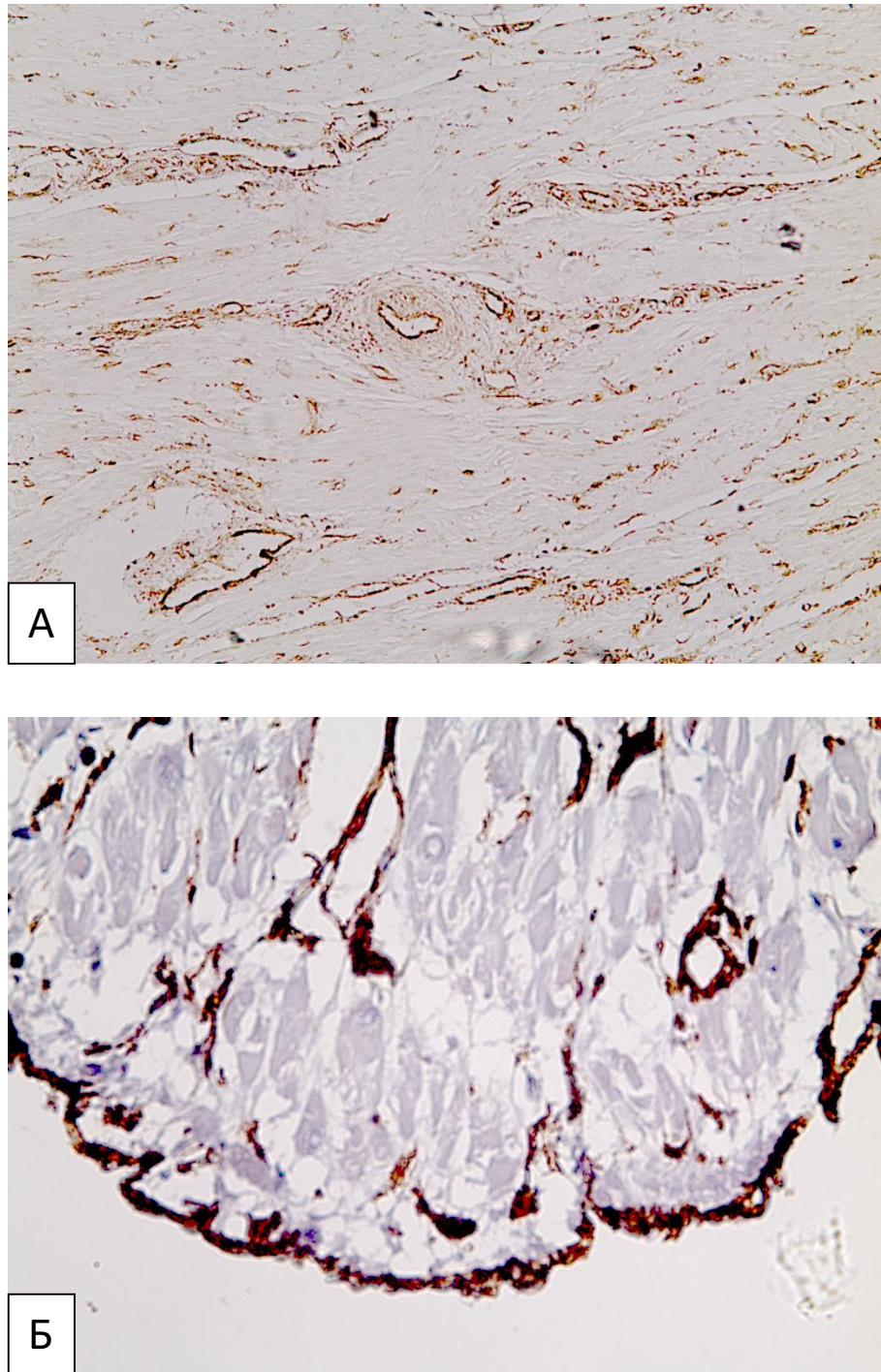


Рисунок 31 - Контрольная группа женщин. Сосудистый слой в толще миометрия, иммуновизуализация маркером виментином эндотелиоцитов: а) мелкие артериолы, венулы и лакуны, x 50; б) стенка лакуны из слоя эндотелиоцитов (→), контактирующих с подлежащими миоцитами, они не экспрессировали этот маркер, x 400.

В целом, сосудистая система миометрия способна депонировать до 70 - 90 см³ венозной крови [37] и составляла важный сосудистый слой (*stratum vasculare*).

У женщин контрольной группы изучены базальные пластины удаленных плацент (*decidua basalis*) после ОКС, поэтому возможны лишь частичные сведения о состоянии маточно-плацентарной области, поскольку прилежащий миометрий остается в матке. Важные сведения получены при окраске по Маллори, которая четко выявила пограничный слой фибриноида Рора, отделяющий межворсинчатое пространство плаценты от стенки матки (Рисунок 32а). Он обнаружен в 100% базальных пластин и представлен сплошной, неравномерной по толщине полосой ярко-красного цвета с разным поверхностным рельефом: от спиралевидного до линейных участков. Иногда там видны фрагменты другого, более глубокого слоя фибриноида Нитабух, такой же окраски (Рисунок 32а). Оба слоя состояли из материнской плазмы, матриксного фибриноида, фибриновых нитей, коллагена IV типа и других компонентов, осуществляющих разделительную, иммунопротекторную и гемостатическую функции [30].

Сразу ниже видны единичные эндометриальные железы с десквамированными эпителиоцитами и остатками секрета, то есть в состоянии атрофии и инволюции, свойственным железам в конце беременности. Более важными явились децидуальные клетки, их максимальное количество фиксируется возле слоя фибриноида; многие из них явно гипертрофированы. Другие децидуальные клетки, напротив, были малых размеров, с отростками. Характерный иммуномаркер децидуальных клеток – виментин – подчеркивал их разное функциональное состояние в конце беременности (Рисунок 32б). В контрольной группе женщин сохранилось достаточное количество децидуальных клеток с формированием рыхлой прослойки между слоем фибриноида и миометрием. Морфометрическая их оценка представлена далее, в специальном разделе.

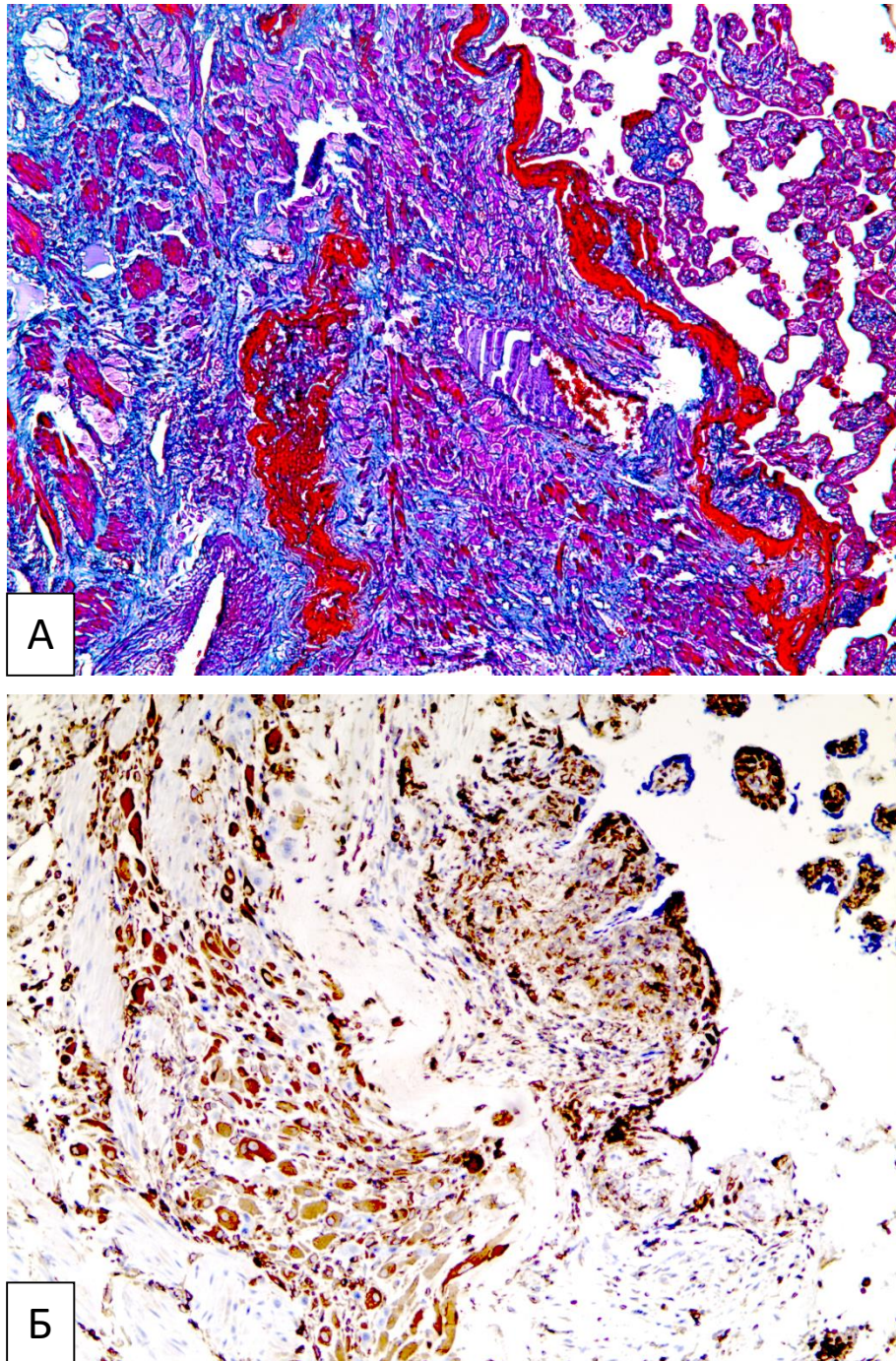


Рисунок 32 - Контрольная группа женщин. Морфофункциональные особенности слоя фибриноида и децидуальных клеток: а) слой фибриноида Рора на границе с ворсинами и слой Нитабух - ниже, окраска по Маллори, х 50; б) коричневые виментин-положительные децидуальные клетки, образующие рыхлый слой между ворсинами и миометрием, иммуногистохимия, х 50.

Инвазивные способности интерстициального цитотрофобласта (ИЦТ) и многоядерных гигантских клеток (МГК) в родившейся плаценте можно оценить только в пределах базальной пластины. Из 40 исследованных таких объектов в 15% удалось выявить широкие просветы спиральных артерий. Использованный иммуномаркер – цитокератин 8 позволил визуализировать ИЦТ в виде темнокоричневых клеток в строме эндометрия с концентрацией их вокруг широких сечений спиральных артерий (Рисунок 33а). Вместо эндотелия в них определялись остатки внутрисосудистого цитотрофобласта. Полнота гестационной перестройки стенок эндометриальных артерий хорошо прослеживалась при окраске по Маллори, где видно полное замещение эластомышечного каркаса спиральной артерии массами фибриноида розоватого цвета (Рисунок 33б). Представленные находки в базальной пластине свидетельствовали о полноте первой волны цитотрофобластической инвазии в течение I триместра беременности, но не позволили судить о степени проникновения инвазивных клеток в пределах миометрия, то есть о второй волне инвазии (II триместр).

Следовательно, операционный материал миометрия и удаленных плацент в контрольной группе женщин после ОКС с неосложненной беременностью дал достаточную информацию о гистоструктуре миометрия, включая его сосудистый слой, и лишь частичные данные о глубине проникновения инвазивных клеток в пределах базальной пластины.

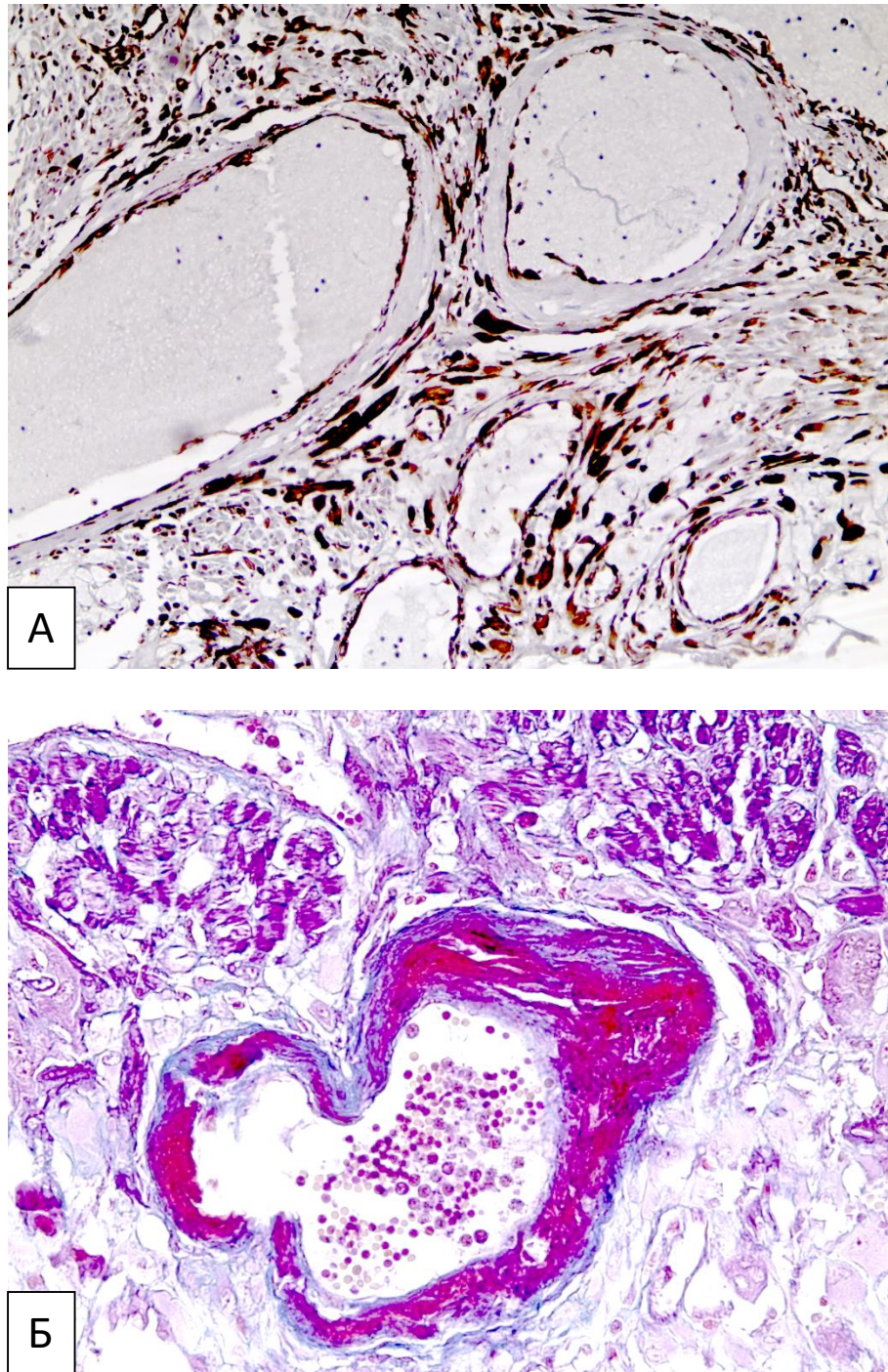


Рисунок 33 – Контрольная группа женщин. Полноценная гестационная перестройка спиральных артерий эндометрия: а) широкие просветы спиральных артерий с остатками внутрисосудистого цитотрофобласта вместе эндотелия, ИЦТ вокруг артерий, иммуногистохимия, маркер- цитокератин 8, х 50; б) полное замещение стенки артерии фибриноидом, окраска по Маллори, х 50.

4.2.2. Патоморфология миометрия и маточно-плацентарной области при вращении предлежащей плаценты

В основной группе пациенток с полным предлежанием плаценты и вросшими ворсинами во время операции выявлено тотальное истончение передней стенки нижнего сегмента матки в зоне расположения плаценты, с обеих сторон от внутреннего зева шейки. Пораженный сегмент по толщине достигал от тонкого (3-5 мм) до резко истонченного выпячивания (1-2 мм) с возможностью визуального обзора подлежащей плаценты. Операция - метропластика – заключалась в иссечении истонченного сегмента в пределах сохранного миометрия. При гистологическом исследовании материала была обнаружена выраженная дезорганизация маточно-плацентарной области и миометрия в результате присутствия обширного рубцового компонента.

В отличие от тонких соединительнотканых прослоек в контрольной группе, в основной группе женщин при окраске по Маллори рубцовая ткань окрашивалась преимущественно в темно-синие или фиолетовые цвета, пронизывая все слои стенки. Отмечено чередование участков ячеистой соединительной ткани с выраженным отеком межмышечных прослоек, хаотичным расположением коллагеновых волокон и разобщением миоцитов в составе пучков (Рисунок 34а) и явного фиброзирования, гиалиноза рубцов (Рисунок 34б). Разные по плотности поля склероза занимали всю тонкую базальную оболочку, концентрировались вокруг оставшихся элементов среднего сосудистого слоя и в адвентиции крупных сосудов в составе наружной оболочки матки. Попытка сопоставить рубцы рыхлого строения и более плотные участки соединительной ткани с количеством операций кесарева сечения и временем между ними не увенчалась успехом из-за мозаичности картин.

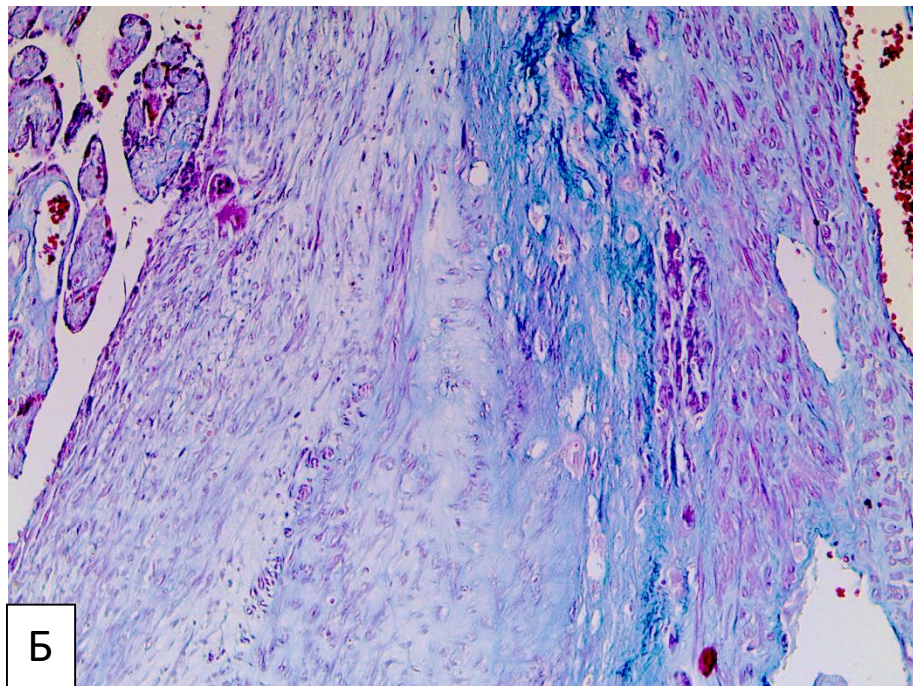
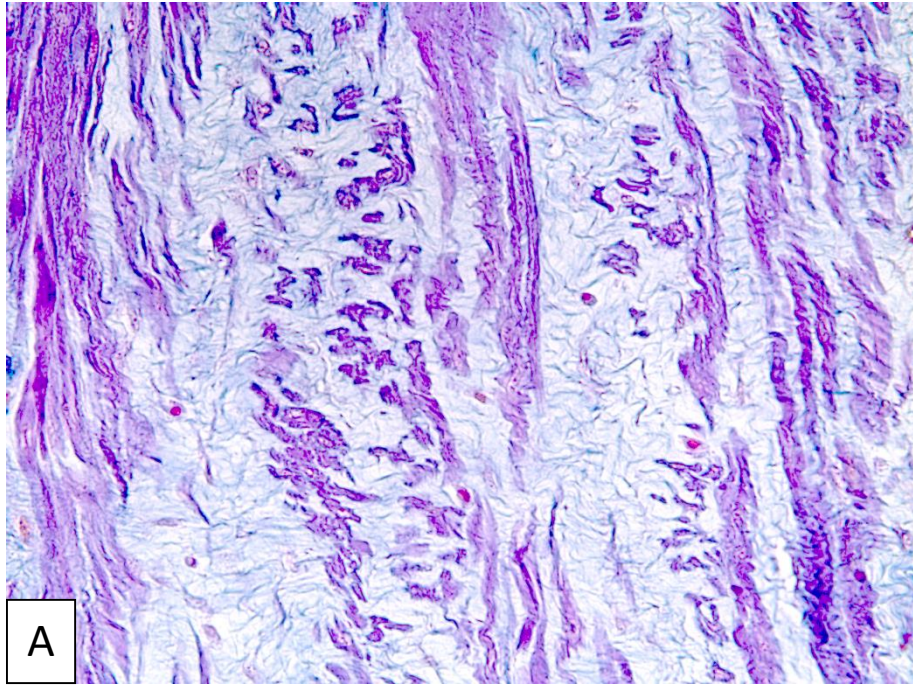


Рисунок 34 - Основная группа женщин. Разные формы рубцов (окраска по Маллори): а) рыхлая соединительная ткань с отеком межмышечных прослоек, разобщением миоцитов в составе пучков, х 200; б) маточно-плацентарная область с преобладанием фиброза (синие включения) и гиалиноза (слабоокрашенные участки), х 100.

При механическом растяжении истонченной стенки матки миоциты «вытягивались», подвергались выраженной атрофии, дистрофии и некрозу. В венозных лакунах сосудистого слоя отмечена сладж - реакция эритроцитов, то есть признаки замедления или прекращения кровотока (Рисунок 35а). Даже в отдалении от грыжевидного выпячивания мышечные пучки меняли красный цвет на лиловые оттенки и многие миоциты были некротизированы; они не окрашивались по Маллори (Рисунок 35б), будучи замурованными рыхлой соединительной тканью.

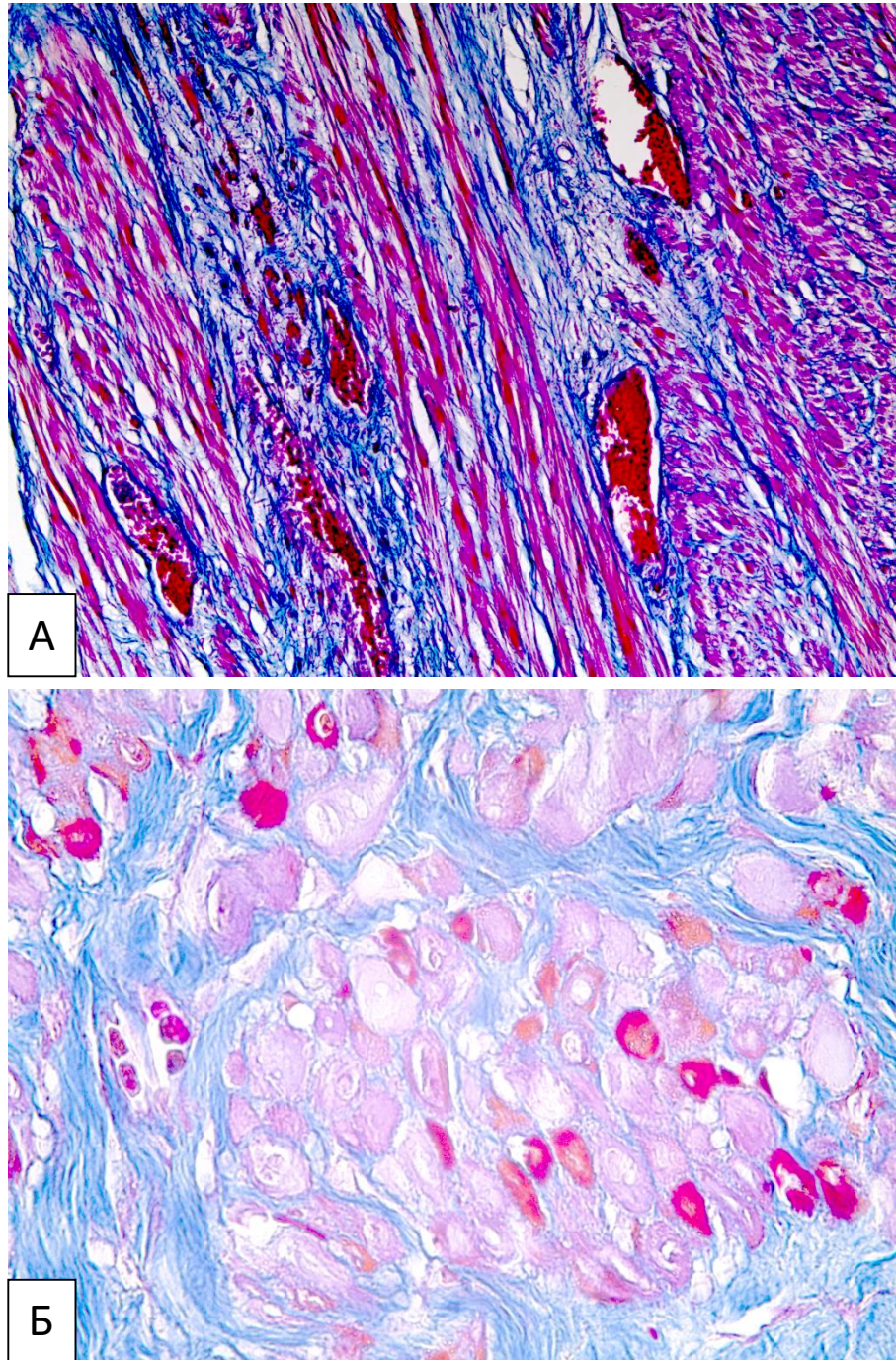


Рисунок 35 - Основная группа женщин. Атрофия и некроз миоцитов вне грыжевого выпячивания стенки матки (окраска по Маллори): а) склероз миометрия, атрофия и разобщение миоцитов в составе пучков, сладж-реакция в среднем сосудистом слое, х 200; б) некроз большинства миоцитов в составе пучка, замурованного соединительной тканью, х 400.

Сосуды в составе миометрия были подвержены внешнему сдавлению за счет периваскулярного склероза. В самых тонких удаленных сегментах сосудистый слой практически отсутствовал, что кардинальным образом меняло ангиоархитектонику миометрия. На Рисунке 36 представлены вся толщина удаленной стенки матки: от межворсинчатого пространства со слоем фибриноида Рора (вверху) до серозной оболочки сохранились только вытянутые, атрофичные миоциты, разобщенные соединительной тканью разной плотности. Такое же продольное расположение характерно и для единичных сохранившихся синусоидов.

Выраженным изменениям подверглись и другие компоненты маточно-плацентарной области. Пограничный слой фибриноида фрагментирован, стал прерывистым, повторяя контуры глубоких, разветвленных углублений- бухт в базальной оболочке. В эти многочисленные бухты проникали ворсины плаценты разного строения и протяженности (Рисунок 37а). Отмечена разная глубина проникновения ворсин, некоторые из них с хорошей васкуляризацией стромы выявлены в составе слоя фибриноида, расщепляли его, но не проникали глубже, в зону рубцовой ткани (Рисунок 37а). Однако, чаще наблюдались глубокие, разветвленные бухты, с несколькими добавочными ходами и присутствующими там ворсинами с истонченным эпителием и малососудистой стромой, что в полной мере отвечало картине pl. accreta. (Рисунок 37б).

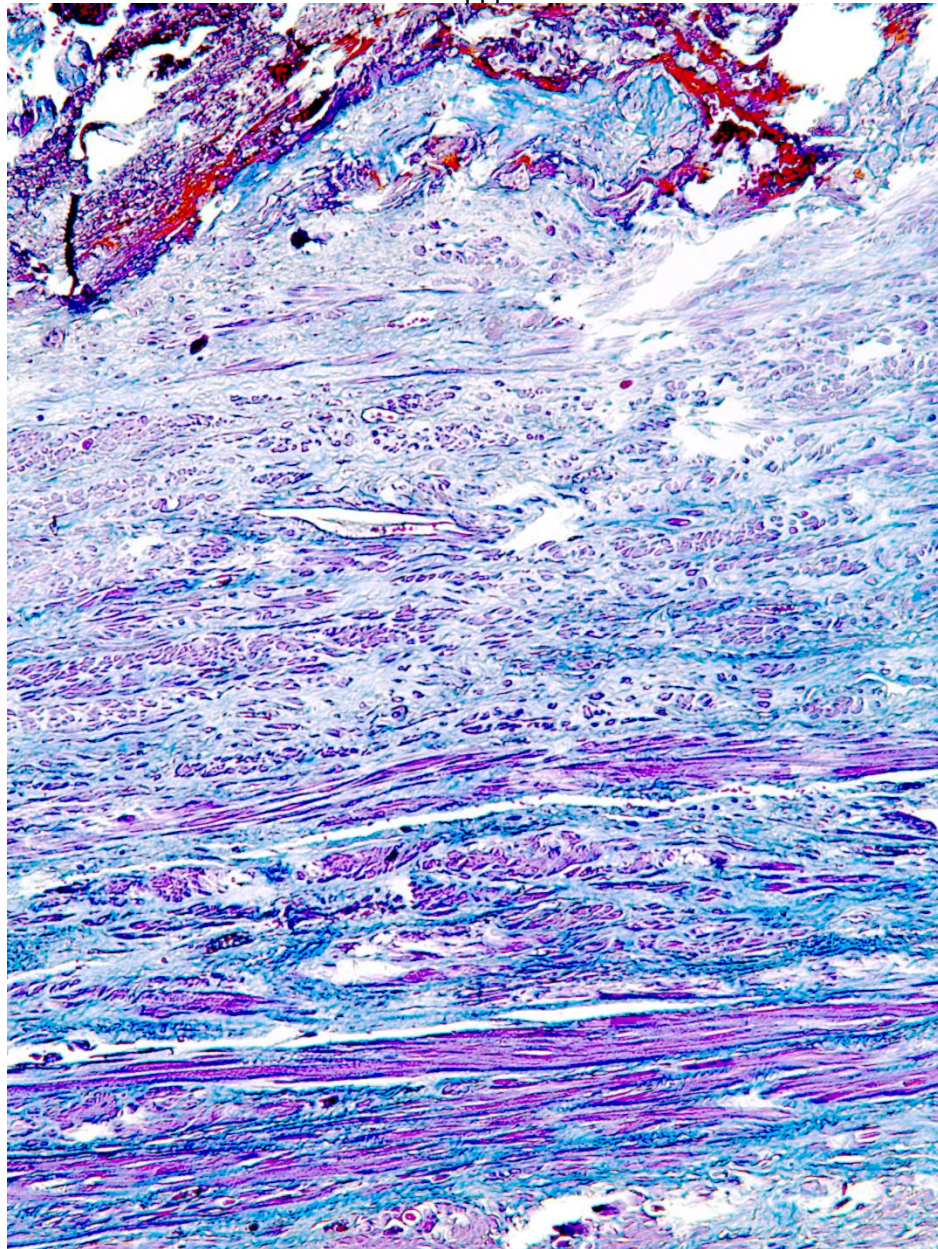


Рисунок 36 - Основная группа женщин. Вся истонченная стенка нижнего сегмента. Тотальное распространение рубцовой ткани, атрофия вытянутых мышечных пучков, отсутствие сосудистого слоя, окраска по Маллори, х 50.

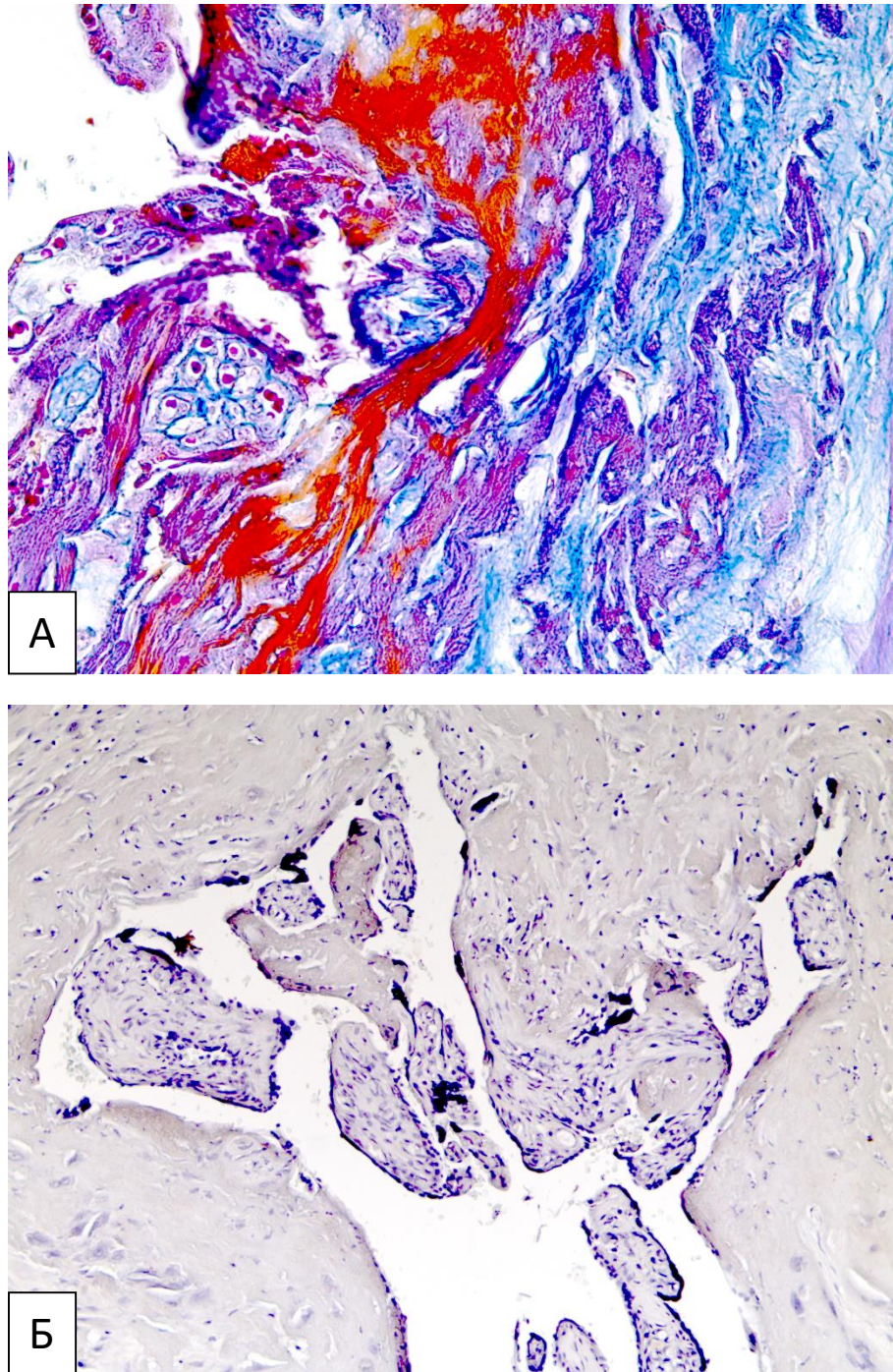


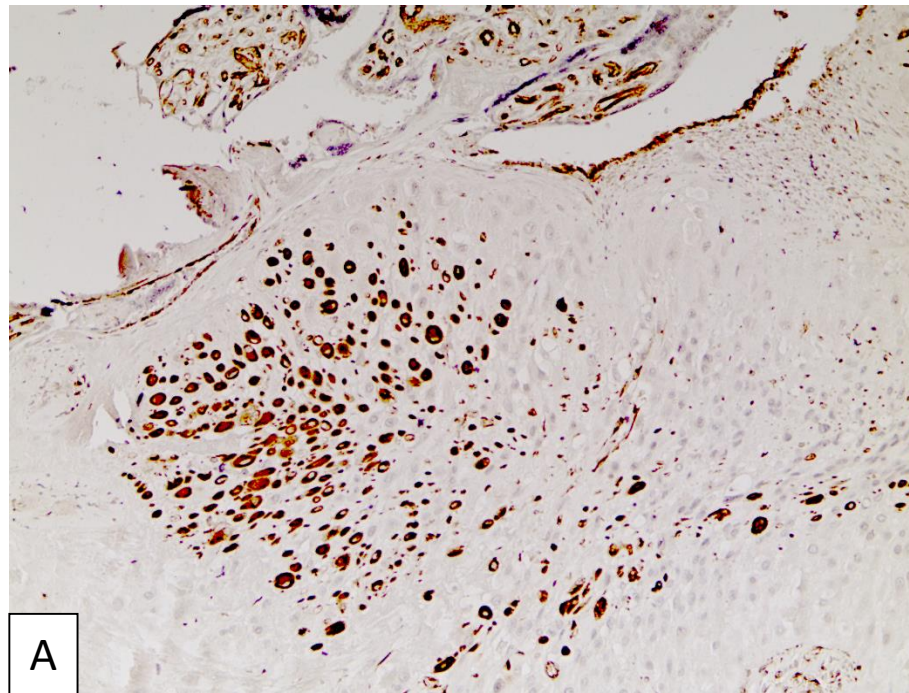
Рисунок 37 - Основная группа женщин. Разная глубина бухт в базальном эндометрии: а) фрагментация слоя фибриноида вросшими ворсинами с хорошей васкуляризацией стромы, окраска по Маллори, х 100; б) разветвленная бухта с проникающими атрофичными ворсинами плаценты, окраска гематоксилином и эозином, х 50.

Особое внимание обращено на количество и функциональные особенности децидуальных клеток в составе маточно-плацентарной области, то есть на границе межворсинчатого пространства и стенки матки. Виментин-положительные децидуальные клетки обнаружены преимущественно в виде прерывистой цепочки сразу под пограничным слоем фибриноида, без глубокого проникновения в рубцовую ткань. Для них характерно неравномерное распределение и разное функциональное состояние: от явно дистрофичных форм с вакуолизацией цитоплазмы до отдельных сохранных клеток более крупных размеров. По ходу маточно-плацентарной области встречались отдельные скопления относительно сохранных виментин-положительных клеток (Рисунок 38а), либо они были представлены клетками с разной степенью дистрофии.

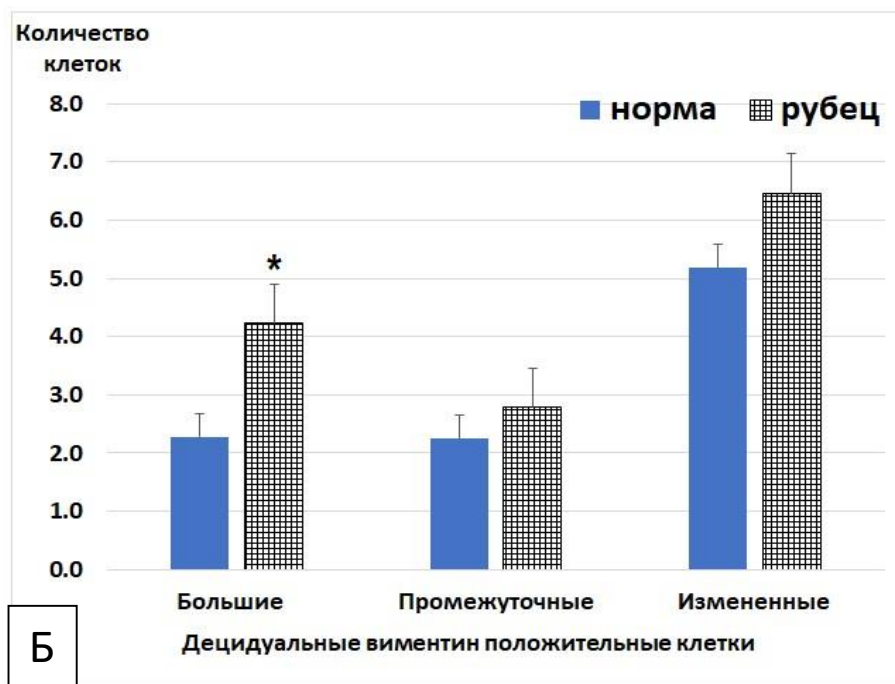
Для суммарной оценки децидуализации в первой и второй группах женщин использована программа подсчета в стандартной площади гистологического среза маточно-плацентарной области трех типов виментин-положительных децидуальных клеток: 1) большие или гипертрофированные децидуальные клетки, которые обычно относят к эпителиоидному типу, без признаков вакуолизации цитоплазмы; 2) промежуточные типы меньшего калибра, но с достаточной иммуноэкспрессией виментина; 3) измененные децидуальные клетки первых двух типов с разнокалиберной вакуолизацией цитоплазмы и остаточной иммуноэкспрессией этого маркера. Подсчеты показали (Рисунок 38б), что в контрольной группе женщин с нормальной беременностью примерно в равном соотношении присутствовали децидуальные клетки эпителиоидного и промежуточного типов, составляя по 2 клетки в стандартной площади маточно-плацентарной области. Более чем в два раза чаще встречались деструктивные клетки с разной степенью вакуолизации их цитоплазмы (примерно 5 клеток), что соответствовало структурной инволюции этих клеток в конце нормальной беременности.

Во основной группе женщин с присутствием рубцовой ткани в маточно-плацентарной области соотношения виментин-положительных

децидуальных клеток изменились. Обнаружена тенденция к увеличению в стандартной площади среза всех трех типов, в том числе деструктивных форм (Рисунок 38б), но достоверно увеличились лишь децидуальные клетки эпителиоидного типа, которые сохранили не только высокую иммуноэкспрессию виментина, но и были крупнее, чем такие же клетки в контрольной группе женщин.



А



Б

Рисунок 38 - Основная группа женщин: а) гнездовое распределение виментин-положительных, сохранных клеток в базальном эндометрии - маркер виментин, х 50; б) соотношения разных типов децидуальных клеток в первой и второй группах женщин.

Для оценки степени цитотрофобластической инвазии в основной группе женщин важно было определить основные типы мигрирующих клеток, таких как ИЦТ и МГК с помощью иммуномаркера – цитокератина 8. ИЦТ дополнительно пролиферировал в основаниях якорных (прилегающих к стенке матки) ворсин в основной группе женщин (Рисунок 39а), этот феномен не наблюдался в контрольной группе. Однако, несмотря на дополнительную продукцию ИЦТ при дальнейшем продвижении эти инвазивные клетки не проникали в зоны расположения рубцовой ткани, либо «обтекали» их, но останавливались перед следующей полосой соединительной ткани (Рисунок 39а). Очевидный интерес представляли взаимоотношения ИЦТ вокруг бухт с вросшими ворсинами. Иммуномаркер цитокератин 8 был общим признаком синцитиотрофобласта ворсин и ИЦТ в пределах маточно-плацентарной области. На Рисунке 39б хорошо видно, что при достаточно выраженной иммуноэкспрессии цитокератина 8 в синцитиотрофобласте ворсин, проникающих в бухту, ИЦТ вокруг основания бухты «терял» иммуноэкспрессию своего маркера, который сохранялся либо в виде тонкого ободка в цитоплазме или совсем отсутствовал в большинстве инвазивных клеток.

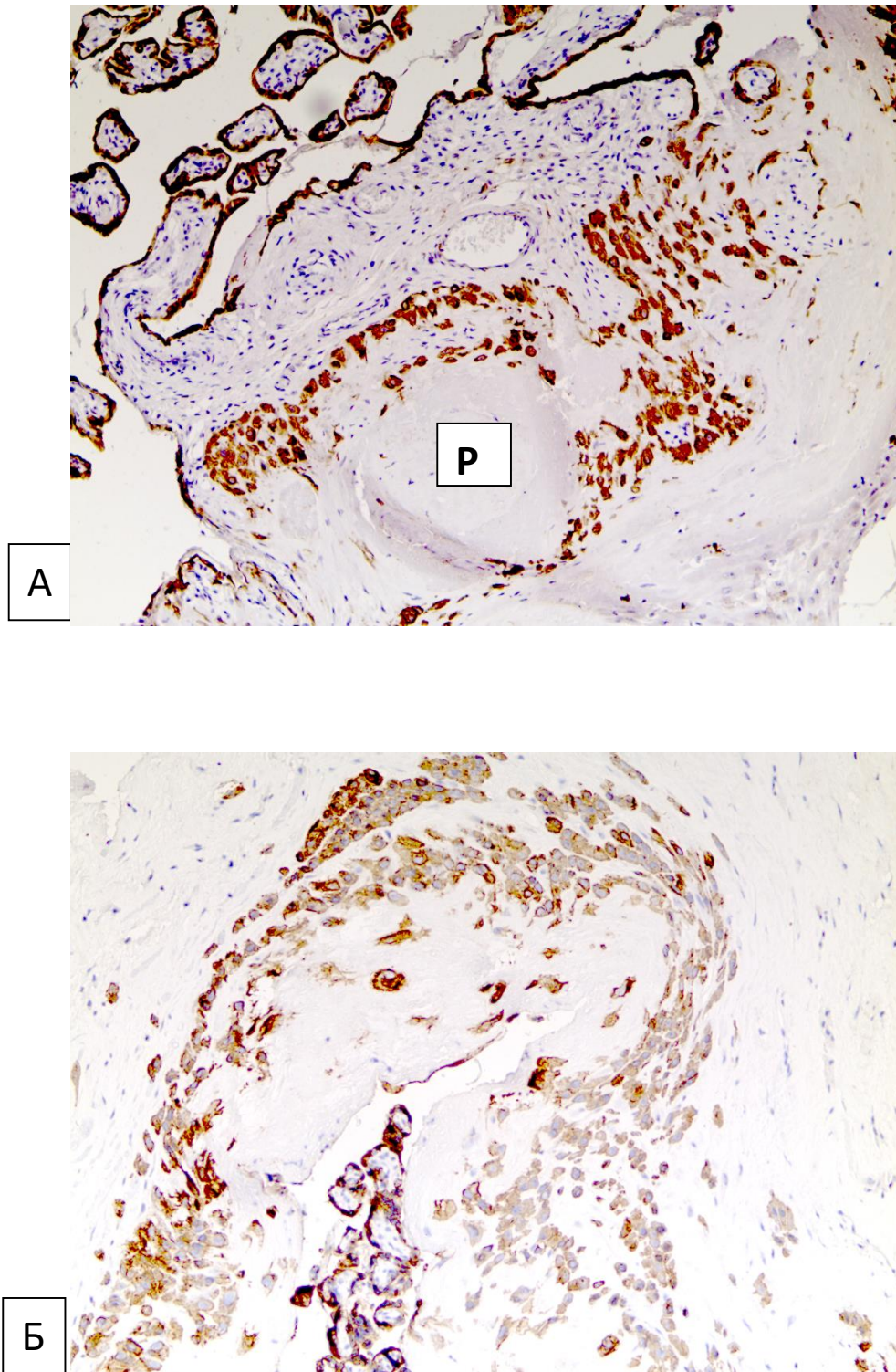


Рисунок 39 - Основная группа женщин. Иммуноэкспрессия цитокератина в интерстициальном цитотрофобласте: а) пролифераты цитотрофобласта в основании якорной ворсины, P – зона рубца, x 50; б) разная реакция этого маркера вокруг бухты с вросшими ворсинами, x 50.

Явные свидетельства недостаточной активности ИЦТ сопровождались тем, что инвазивные клетки не проникали в очаги рубцовой ткани (Рисунок 39а) или подвергались трансформации в сторону типичных фибробластов, с множеством отростков и потерей способности формировать многоядерные формы вблизи или в зоне рубцов (Рисунок 40а).

Несомненным доказательством слабости второй волны инвазии в основной группе женщин стало частое выявление неполной гестационной перестройки радиальных артерий миометрия. На Рисунке 40б. продемонстрирована лишь частичная модификация стенки крупной радиальной артерии в толще миометрия: слева виден тонкий фрагмент, справа – сохранен утолщенный, сохранившийся фрагмент, в котором ярко-красная прослойка фибриноида определяется только в зоне адвентиции, а основную массу составил дезорганизованный мышечный компонент. Важно отметить, что в просвете данной радиальной артерии обнаружен тромб с гемолизированными эритроцитами и разными по толщине нитями фибрина, что подтверждало прижизненный характер тромбоза.

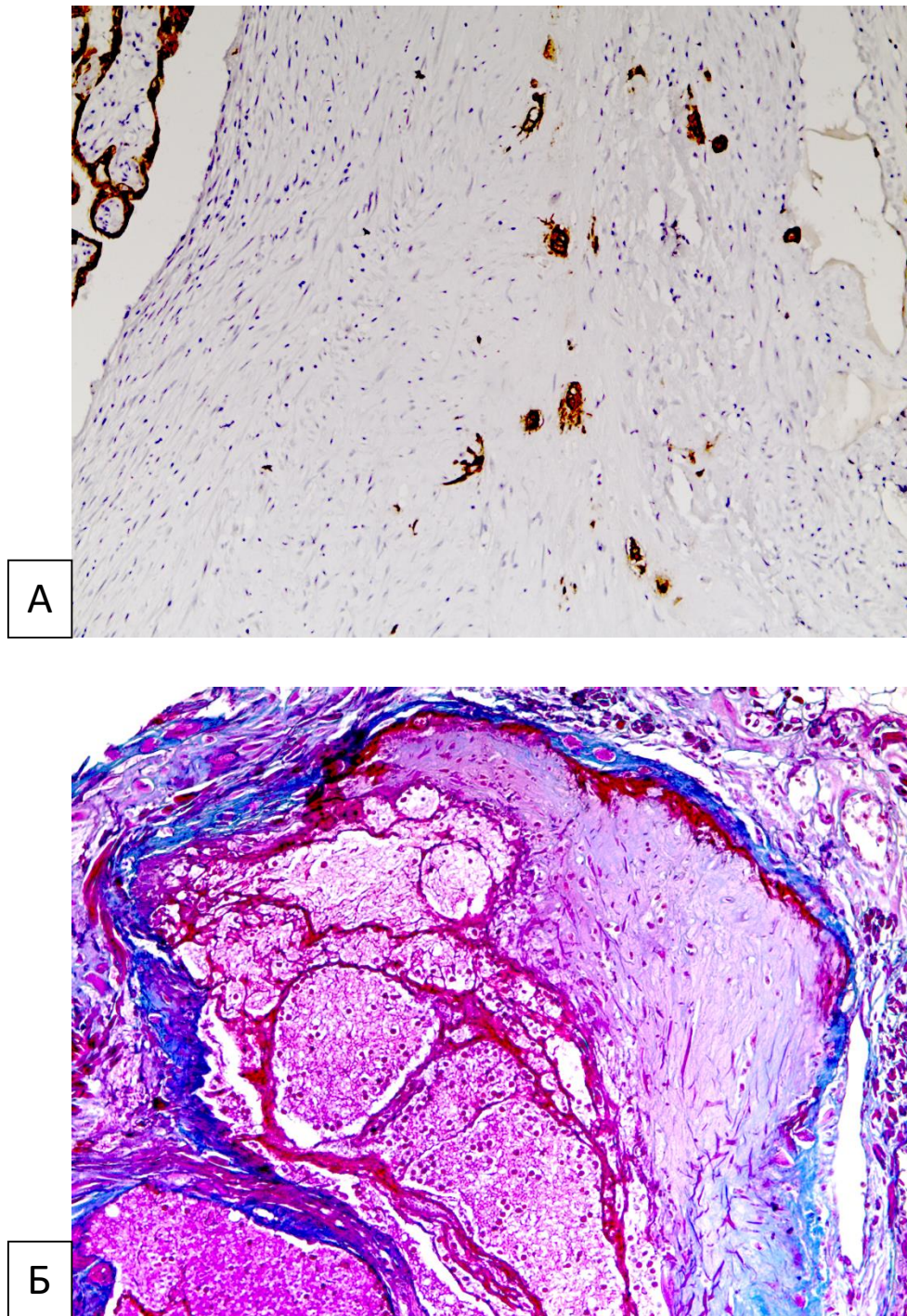


Рисунок 40 - Основная группа женщин. Признаки слабой инвазивной способности интерстициального цитотрофобласта : а) редкий отростчатый цитотрофобласт в зоне рубцовой ткани, маркер - цитокератин 8, х 200; б) неполная гестационная перестройка радиальной артерии миометрия, сохранение части ее стенки, в просвете - слоистый тромб, окраска по Маллори, х 50.

Важно подчеркнуть наличие сопутствующей патологии в исследованном материале после метропластики. Так, у трети пациенток обнаружены расширенные эндометриальные железы в составе миометрия (Рисунок 41а) с выраженной атрофией, либо с частичной утратой эпителия. В просветах желез видны остатки секрета, что соответствовало гистологической картине «аденомиоза». На большом увеличении видно (Рисунок 41б), что в данной трансформации эндометриальных желез активно участвовал ИЦТ, который «атаковал» эпителиоциты желез с последующим их лизисом и полной утратой функции. У половины пациенток основной группы выявлены ретроплацентарные гематомы разного объема. По обнаружению гемолиза материнских эритроцитов и многочисленных нитей фибрина разной толщины следует констатировать определенную давность тромбогенеза в межворсинчатом пространстве плацент. Основной причиной их образования явилось затруднение оттока венозной крови из истонченного нижнего сегмента матки.

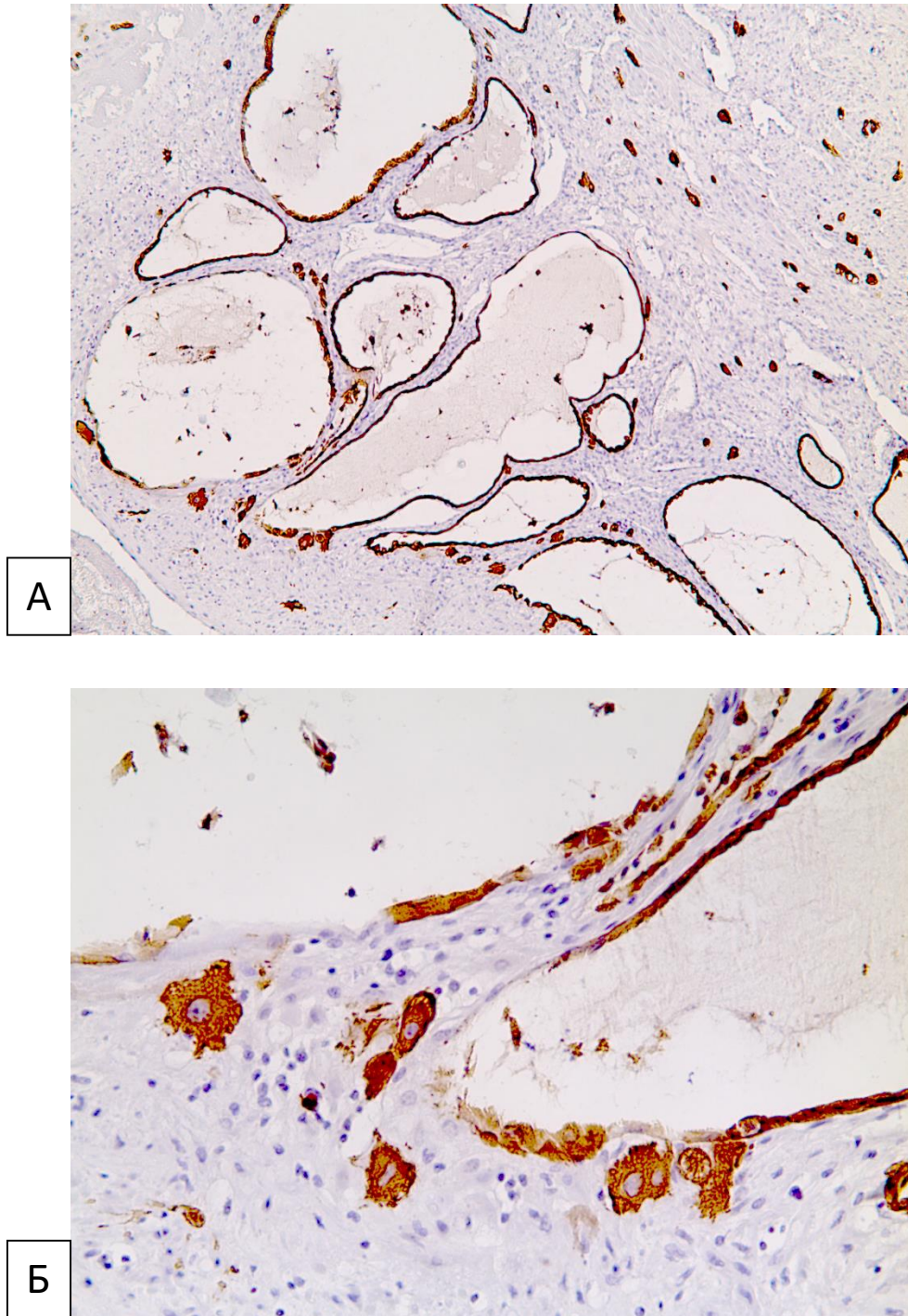


Рисунок 41 - Основная группа женщин. Аденомиоз в составе миометрия, иммуномаркер- цитокератин 8:

- а) группа резко расширенных эндометриальных желез в пределах миометрия, атрофичные эпителиоциты, x 50;
- б) фрагмент, группа интерстициального цитотрофобласта «атакует» атрофичную эпителиальную выстилку желез, x 400.

4.2.3. Роль молекулярных механизмов, регулирующих функцию децидуальных и инвазивных клеток

Мы осуществили иммуногистохимическое исследование MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, KISS-1 в операционном материале с полным предлежанием и вращением плаценты (маточно-плацентарная область). В качестве сравнения взяты плаценты с базальными пластинами после первой операции кесарева сечения - контрольная группа.

Контрольная группа женщин. В этой группе из плацент после первой операции кесарева сечения изучение базальных пластин вместе с прилежащими ворсинами подтвердило нормальное строение плацент, что соответствовало неосложненному течению беременности. Иммуновизуализация виментина показала адекватную васкуляризацию стромы промежуточных и терминальных ветвей с образованием синцитиокапиллярных мембран (тонкие фрагменты плацентарного барьера). Хорошее кровенаполнение капиллярного русла ворсинчатого дерева было характерно для кесарева сечения, то есть при сохранении объема крови в плодных и плацентарных сосудах в условиях отсутствия сокращений матки. Другой использованный маркер – цитокератин 8 подтвердил наличие ИЦТ в составе базальной пластины, но его иммуноэкспрессия была слабее, чем аналогичная реакция в синцитиотрофобласте ворсин, расположенных рядом (Рисунок 42 а, б).

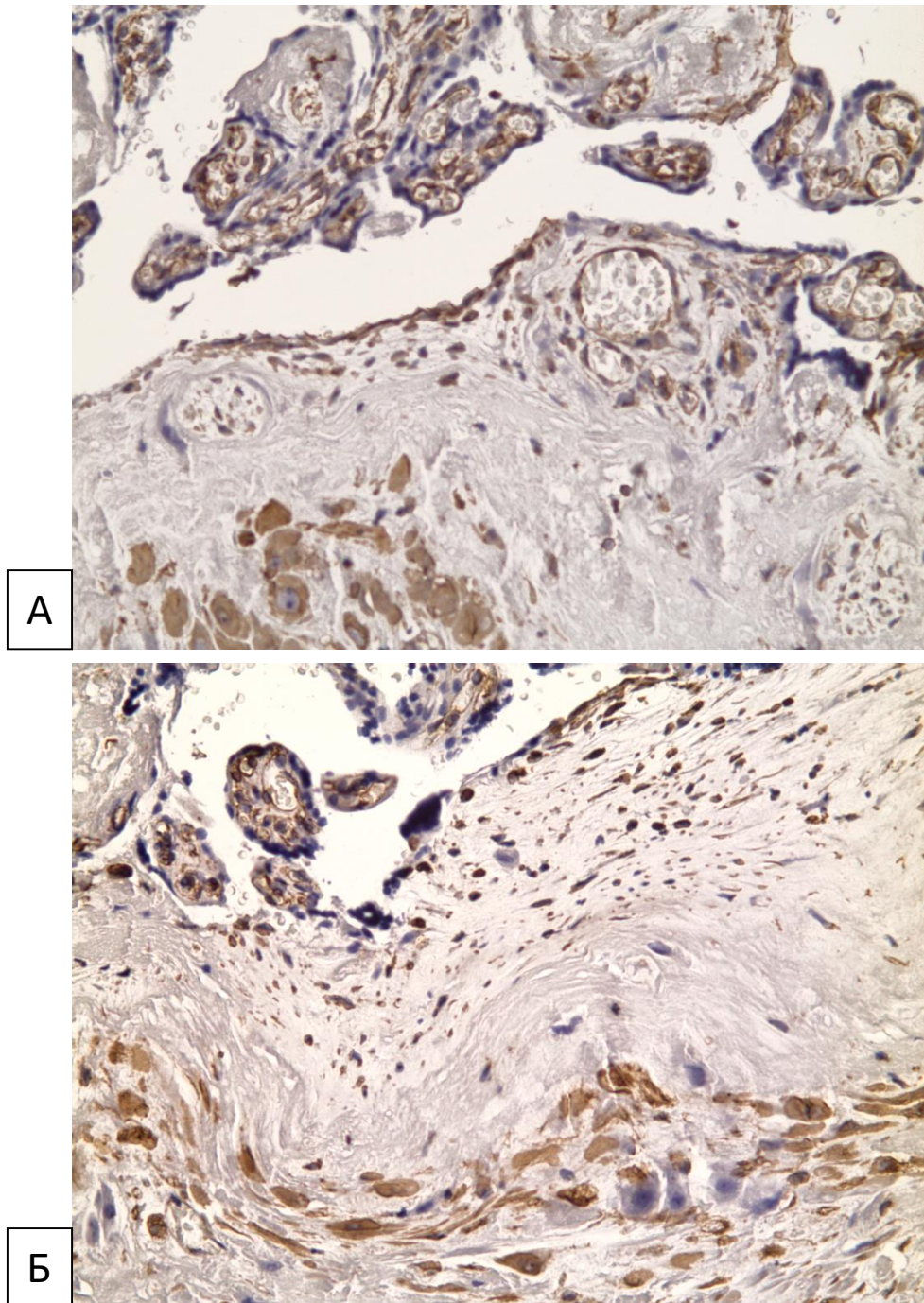


Рисунок 42 - Контрольная группа – иммуновизуализация клеток с маркером - виментин: а) капиллярная сеть ворсин и виментин-положительные децидуальные клетки; б) группа децидуальных клеток промежуточного типа, среди них – негативный интерстициальный цитотрофобласт, х 200.

Инвазивные клетки были отмечены во всех базальных пластинах плацент контрольной группы женщин. Они сохранили свой характерный маркер – цитокератин, но он иммуноэкспрессировал слабее, чем синцитиотрофобласт прилежащих ворсин (Рисунок 43а).

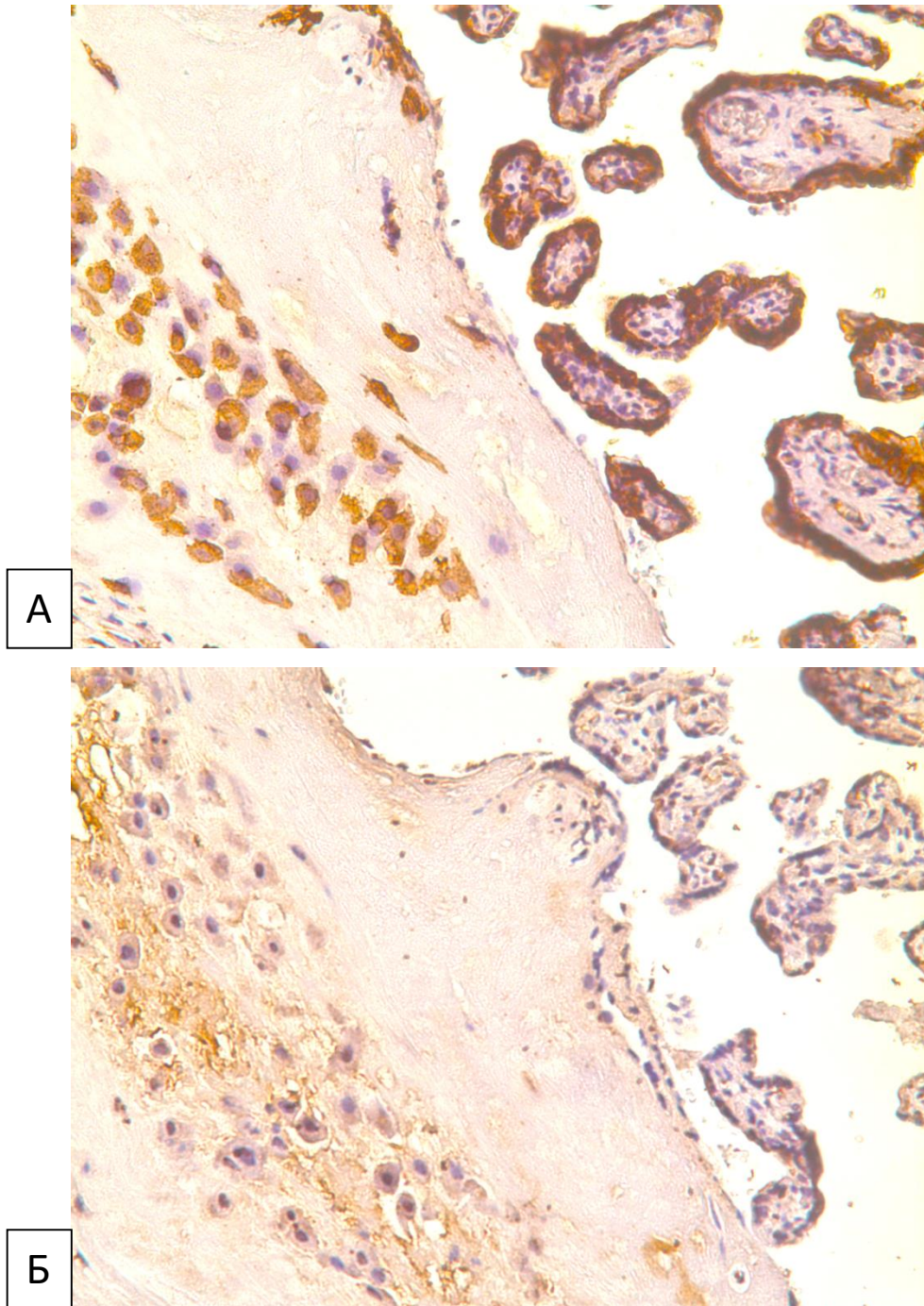


Рисунок 43 - Контрольная группа – иммуногистохимия с маркерами цитокератином (а) и ММР- 9 (б): а) достаточная иммунореакция в интерстициальном цитотрофобласте (слева) и в эпителии ворсин (справа); б) слабая экспрессия ММР- 9 в инвазивных клетках с выходом в окружающий матрикс и в эпителии ворсин, х 200.

Важно подчеркнуть слабую экспрессию MMP- 9 в инвазивных клетках, что свидетельствовало о их сниженной протеолитической активности (Рисунок 43б). Металлопротеиназа – 9 выявлена только в матриксе, то есть в ближайшем окружении инвазивных клеток.

Таким образом, к обозначенным выше структурным признакам ослабления цитотрофобластической инвазии ближе к доношенному сроку следует добавить и ожидаемое снижение активности металлопротеиназ в этих клетках.

Более демонстративным оказалось иммунораспределение TIMP-1, TIMP-2 в ворсинах плацент и базальных оболочках. Оба ингибитора металлопротеиназ обнаружили достаточную иммунореакцию в покровном эпителии промежуточных и терминальных ветвей (Рисунок 44а), в том числе в их производных элементах – синцитиальных почках и депортированном синцитиотрофобласте. Последний был представлен многоядерными комплексами в общей цитоплазме, отделившимися от эпителиального покрова ворсин. Депортированный синцитиотрофобласт через венозную систему матки уходит в кровоток матери и утилизируется в капиллярной сети легких матери. Этот уникальный транспортный путь в репродуктивном сегменте «плацента - материнских организм» характерен для нормального течения беременности [26].

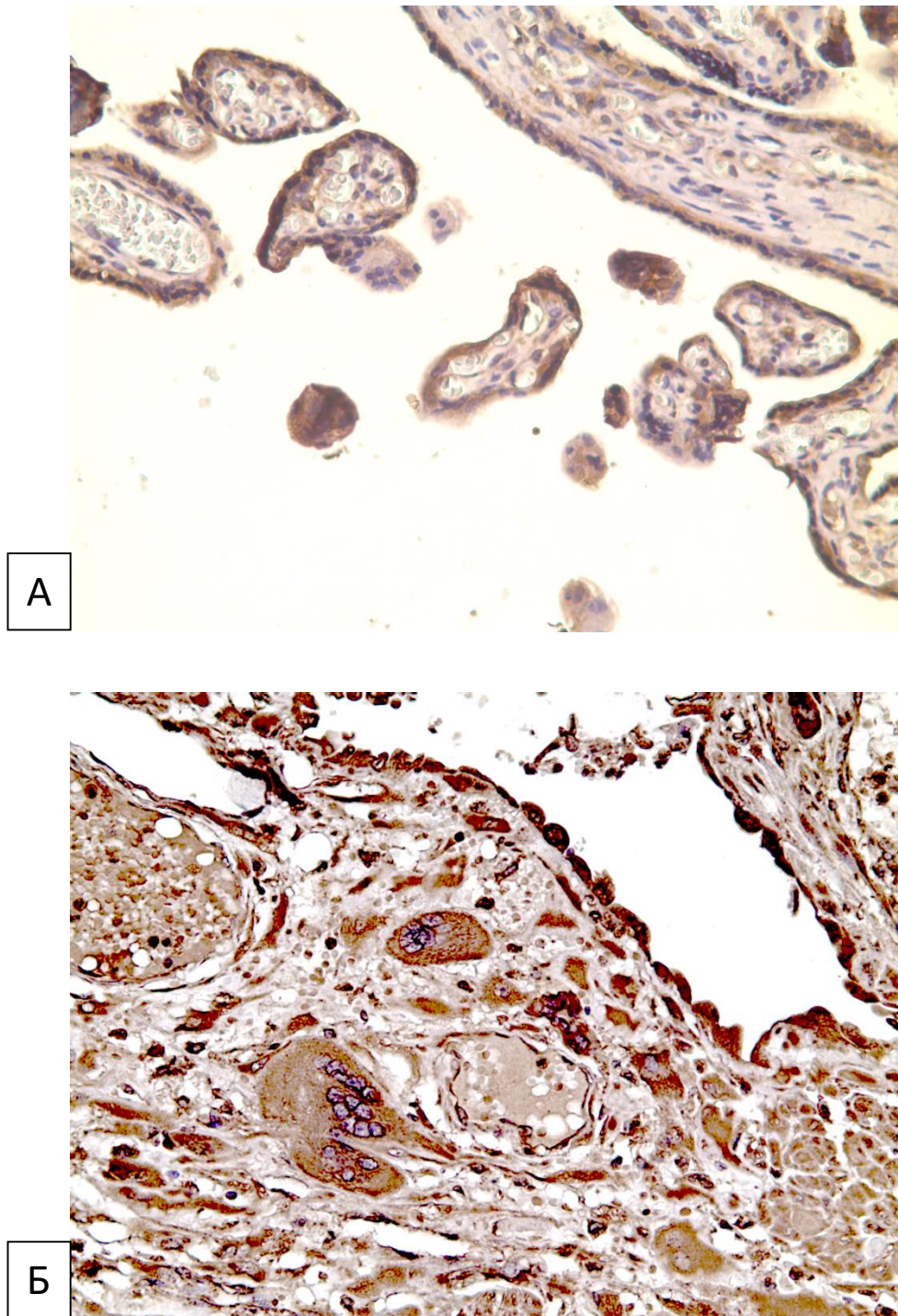


Рисунок 44 - Контрольная группа женщин. Иммунолокализация TIMP-1 и MMP-2: а) слабая реакция TIMP-1 в эпителии ворсин и более выраженная – в депортированном синцитиотрофобласте (→), x 200; б) MMP-2 в многоядерных клетках, x 600.

Для более объективной 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 21.

Таблица 21

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

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

Из Таблицы 21 следует, что в контрольной группе плацент в нормальных ворсинах преобладала слабоположительная иммунореакция TIMP-1, TIMP-2 в покровном эпителии при более выраженной аналогичной реакции в депортированном синцитиотрофобласте (Рисунок 43 а, б). Поскольку синцитиотрофобласт ворсин представлял собой протяженный многоклеточный пласт, то иммуноэкспрессия этих маркеров учитывалась по сумме в отдельных ворсинах (Таблица 21). Выявлена одинаковая их реакция, что свидетельствовало о близком сходстве этих ингибиторов металлопротеиназ.

Для аналогичного анализа иммуноактивности децидуальных клеток в маточно-плацентарной области использован другой подход: учитывались только относительно сохранные клетки эпителиоидного и промежуточного типов, без явно деструктивных, вакуолизированных форм, которые оценены раньше (Рисунок 38б). Ученные децидуальные клетки в контрольной группе женщин обнаружили одинаковые степени иммуноэкспрессии этих маркеров, что позволило объединить их в общий показатель (Таблица 21). По тому же принципу соединены оба маркера активности ИЦТ в инвазивных клетках (Рисунок 44а, б). Маркер KISS – 1 обнаружил слабую, неопределенную реакцию только в малочисленных МГК и поэтому не учитывался в морфометрическом исследовании.

Следовательно, молекулярные активаторы и ингибиторы цитотрофобластической инвазии в контрольной группе оперированных женщин соответствовали ее инволютивной фазе в конце неосложненной беременности, как это показало в близкой по срокам гестации работе Расстригиной И.М., Милованова А.П. [29].

Основная группа женщин. В фрагментах плацент, которые были удалены вместе с истонченным нижним сегментом матки, определены достаточная васкуляризация стромы ворсин, выраженное полнокровие капиллярной сети. Подобная картина обнаружена во вросших ворсинах в глубокие бухты и даже в «замурованных» ворсинах в составе слоя фибриноида.

В серийных срезах базальной оболочки с иммуномаркером TIMP-1 обнаружена его выраженная экспрессия в синцитиотрофобласте ворсин, более четкая – в синцитиальных почках и депортированном синцитиотрофобласте. В сохранных децидуальных клетках TIMP-1 и TIMP-2 экспрессировали в их цитоплазме, а в деструктивных формах выявлена лишь остаточная реакция (Рисунок 45).

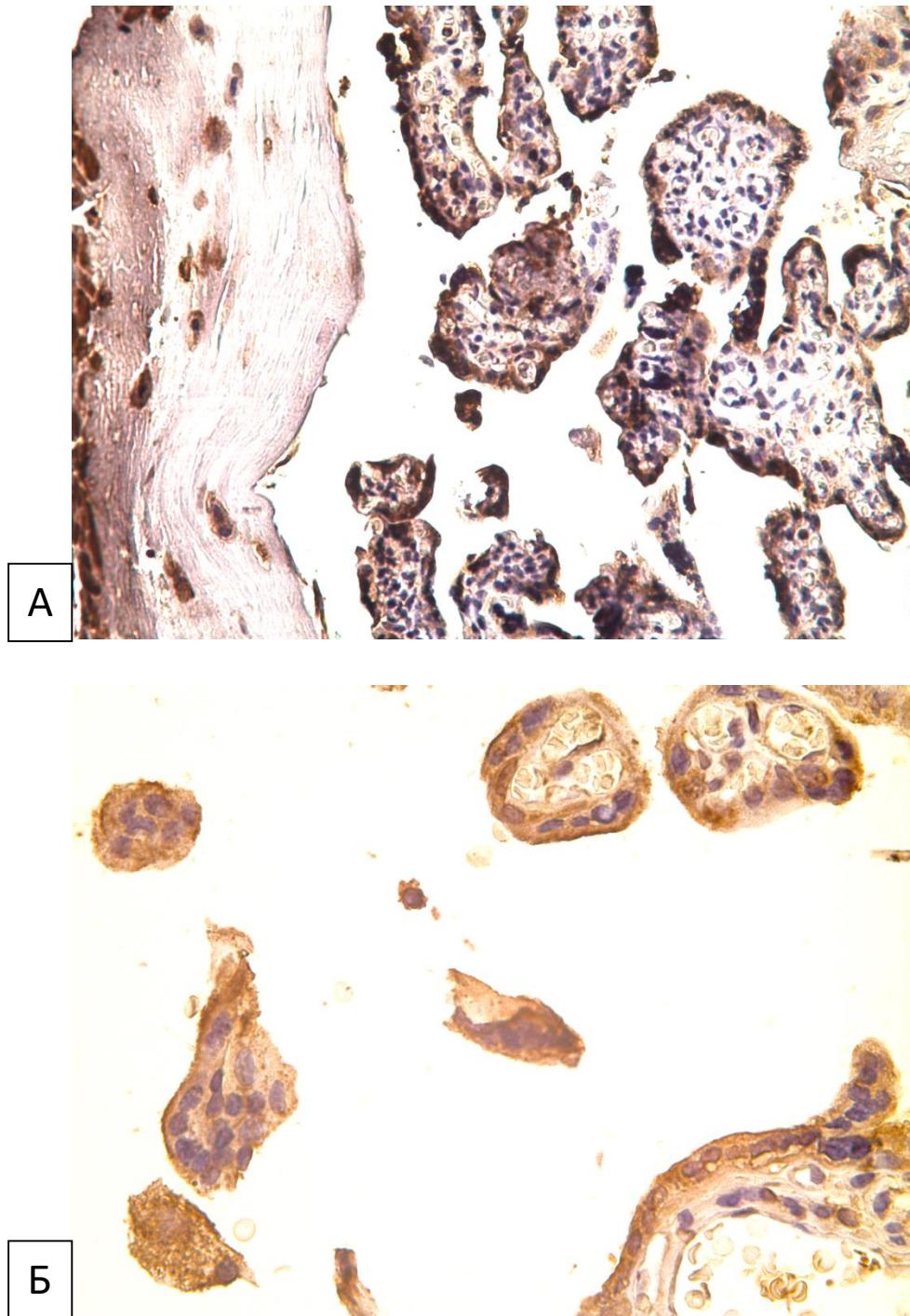


Рисунок 45 - Основная группа женщин. Иммуноэкспрессия TIMP- 1 и TIMP- 2: а) умеренная реакция TIMP- 1 в децидуальных клетках (слева) и более выраженная – в производных эпителия ворсин (синцитиальные почки, депортированный синцитиотрофобласт), х 200; б) выраженная реакция TIMP- 2 в щеточной кайме эпителия ворсин (→) и депортированном синцитиотрофобласте (←), х 600.

Возвращаясь к балльной оценке активаторов и ингибиторов цитотрофобластической инвазии в основной группе женщин (Таблица 21), следует констатировать их существенные отличия от контрольной группы.

Во-первых, получены дополнительные свидетельства слабой децидуализации в маточно-плацентарной области по достоверному снижению иммуноэкспрессии TIMP-1 и TIMP-2 даже в относительно сохранных децидуальных клетках эпителиального и промежуточного типов. Вместе с представленными выше данными об увеличении среди них деструктивных форм (Рисунок 38б) становится очевидным факт, свидетельствующий о том, что функция этих материнских клеток явно снижается при вращении подлежащей плаценты.

Во-вторых, обнаружена достоверная активизация иммуноэкспрессии TIMP- 1 и TIMP- 2 в ворсинах плацент основной группы. Как объяснить этот феномен? Вероятно, на фоне слабой децидуализации маточно-плацентарной области, причинно связанной с рубцами в нижнем сегменте матки, 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. Более прямой путь транспорта характерен для депортированного синцитиотрофобласта [26].

В-третьих, наряду с выше представленными данными о фактическом снижении активности цитотрофобластической инвазии в основной группе женщин, получена дополнительная информация о том, что ИЦТ и малочисленные МГК выявили тенденцию к снижению иммуноэкспрессии MMP-2 и MMP-9, главного молекулярного механизма инвазии этих клеток в глубь миометрия, что свидетельствует о снижении инвазии цитотрофобласта

в третьем триместре. Это в полной мере соответствовало представленной выше картине остановки их продвижения в рубцовой ткани.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время отмечается значимый непрекращающийся рост частоты возникновения вращающейся плаценты (ВП), во многом обусловленный повышением в популяции доли пациенток с оперированной маткой, что является безусловно ятрогенной причиной, в преобладающем большинстве случаев связанной с неуклонным нарастанием абдоминального родоразрешения. Всемирно отмечаемая реализация порочного круга: «первая операция кесарева сечения – отказ от проведения вагинальных родов с рубцом на матке – повторная операция кесарева сечения – вращение предлежащей плаценты при третьей беременности» требует большого внимания, так как, без сомнений, становится предпосылкой к повышению доли массивной акушерской кровопотери в структуре причин материнской смертности за счет родоразрешения пациенток с вращающейся плацентой [52, 65, 92, 93, 122, 125, 179, 184, 185, 186].

К сожалению, нам приходится бороться уже со следствием выполненных ранее операций кесарево сечение, тогда как предотвратить формирование вращающейся плаценты возможно лишь за счет снижения частоты абдоминального родоразрешения путем тщательной оценки показаний, широкого внедрения вагинальных родов с оперированной маткой, что, зачастую, крайне сложно реализуемо.

Исходя из вышесказанного, на настоящем этапе очевидно, что только своевременная диагностика патологии позволит качественно реализовать трехуровневую систему маршрутизации и госпитализации пациенток с ВП в стационары 3 уровня риска, где возможности оказания помощи таким беременным значительно выше, и это станет резервом снижения материнской смертности от акушерской кровопотери [52, 65, 86, 92, 122, 125, 142, 179, 183, 185, 193]. Диагностика патологии до сих пор несовершенна, требует разработки новых и улучшения известных методов. Безусловно крайне заманчива перспектива обнаружения биохимических маркеров патологической плацентарной инвазии, позволивших бы со скрининговым

уровнем чувствительности заподозрить врастание плаценты у беременной на ранних сроках гестации. Это послужило бы отправной точкой для углубленного её обследования, и, при стратификации риска пациентки и определения её в группу высокого риска развития патологии, консилиумом врачей совместно с беременной возможно было бы решить вопрос о прерывании гестации. Но в практическом акушерстве еще нет официально рекомендованного маркера, играющего центральную роль в патогенезе врастания плаценты, выявляющегося еще в первую волну инвазии трофобласта и отсутствующего при нормальной беременности [52, 57, 65, 88, 89, 94, 122, 125].

В проведенном исследовании нами были изучены: особенности анамнеза, течения настоящей беременности, родоразрешение, течение послеоперационного периода, состояние новорожденных от пациенток, родоразрешенных путем операции кесарево сечение в связи с предлежанием и врастанием плаценты. Также нами были изучены маркеры трофобластической инвазии: матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типов, ингибиторы металлопротеиназ 1 и 2 типа, кисспептин-1, их роль в патогенезе и диагностическая значимость в верификации рассматриваемой патологии.

Изначально в проспективное исследование нами было включено 248 беременных женщин с предлежанием плаценты, в том числе 53 беременные женщины, с врастанием предлежащей плаценты. Во второй этап исследования было включено 50 пациенток с предлежанием плаценты, у которых интраоперационно подтверждено врастание плаценты, составивших основную группу исследования. Пациентки с предлежанием плаценты без врастания составили группу сравнения (n=50), а беременные без патологии плацентации, родоразрешенные путем операции кесарево сечение по показаниям, связанным с неправильным положением плода или по совокупности относительных показаний, связанных с тазовым предлежанием плода – контрольную группу (n=50).

Наши данные о частоте встречаемости вращающегося вращающегося совпадают с литературными [52, 65, 122, 125]. Так, за 2019 год в перинатальных центрах г. Ставрополя частота встречаемости вращающегося плаценты от общего числа проведенных в них родов составляет 0,39% или 1:256 родов, что близко к данным мультицентрового исследования, проведенного в США (1:272).

Из клинической характеристики беременных с вращающимся плаценты выявлены следующие данные. Беременные с вращающимся плаценты – пациентки возрастной группы 25-34 года, т.е. не относящиеся к позднему репродуктивному возрасту женщины, вероятно, имеющие последующие репродуктивные планы, что представляется важным с точки зрения обсуждения органосохраняющих методик при родоразрешении таких пациенток. Около половины пациенток - 53% - проживало в сельской местности, что в очередной раз подчеркивает необходимость своевременного выявления изучаемой патологии и перевода пациентки для родоразрешения в условиях акушерского стационара 3 уровня.

Из анализа соматического анамнеза следует остановиться на варикозном расширении вен нижних конечностей, выявленном в 18% клинических случаев. Учитывая, что варикозное расширение вен нижних конечностей следует рассматривать как одно из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани, играющего значимую роль в неполноценном заживлении оперированной матки и формировании «несостоятельного» рубца на матке после ОКС [17, 45], мы в очередной раз отмечаем существенный вклад нарушения репаративных способностей организма в формировании ВП. В остальном соматический анамнез пациенток значимо не был отягощен.

У большинства пациенток – 67,9% отмечались те или иные виды отягощения гинекологического анамнеза, наиболее часто встречающимся из которых было выскабливание стенок полости матки, что соответствовало данным литературы [52, 65, 122, 125, 183]. Причем однократное выскабливание (не более одного) имело наивысшую частоту встречаемости –

35,8%, что позволяет предположить высокую значимость даже единичного травмирующего внутриматочного вмешательства в формировании вращающейся плаценты. Следующим по частоте выявления стало вторичное бесплодие – 13,2%. Что касается остальных видов гинекологических заболеваний (эндометриоз, аномалии строения полового аппарата, миома тела матки, доброкачественные опухоли яичников), то частота их обнаружения была достаточно низка, по всей видимости, в виду малой выборки пациенток, что не позволяет делать однозначных выводов об их значимости в формировании вращающейся плаценты.

Из анализа акушерского анамнеза следует отметить, что преобладающее большинство пациенток были повторнородящие (90,7%). При этом 81,5% женщин имели оперированную матку (рубец на матке после одной или нескольких ОКС). Причем у 51,5% пациенток была выполнена только одна операция кесарево сечение в анамнезе, что, безусловно, свидетельствует о значимости рубца на матке даже после одного абдоминального родоразрешения в появлении дефекта плацентации и формировании патологической плацентарной инвазии. У перво- и повторнородящих пациенток, не имевших рубца на матке после ОКС, в 80% случаев было выполнено, хотя бы единожды, выскабливание стенок полости матки. Только у одной пациентки с вращающейся плацентой не было отягощений акушерского и гинекологического анамнеза.

Учитывая то, что предлежание плаценты в сочетании с рубцом на матке являются основными факторами риска ВП, нами проанализирована частота выявления вращающейся плаценты при данном сочетании. Вращающаяся плацента выявлена у пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после одной операции кесарево сечение в 57,5% случаев, а рубцом на матке после двух операций кесарево сечение в 68,7% случаев. У беременных с предлежанием плаценты, расположенной в области рубца на матке после трех и более ОКС, вращающаяся плацента выявлена во всех случаях. Наши данные не совпадают с некоторыми данными литературы [52, 65, 104, 112,

122, 125], в наших случаях частота встречаемости вращаения плаценты при сочетании предлежания плаценты и рубца на матке после ОКС значительно выше.

Лидирующим показанием к предыдущей операции кесарева сечения являются аномалии родовой деятельности (20,74%) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (15,09%). Ни у одной пациентки при предыдущей беременности не было предлежания плаценты. У 62,7% пациенток предыдущая ОКС выполнена в доношенном сроке, поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. У 81,4% пациенток не было послеоперационных инфекционных осложнений после предыдущей ОКС. Таким образом, у большинства пациенток рубец на матке локализовался в нижнем сегменте матки, то есть не был корпоральным, условия заживления не были осложнены воспалительным процессом, представлялись благоприятными для формирования «полноценного» рубца на матке, и тем не менее при настоящей беременности возникло вращение предлежащей плаценты.

При анализе течения настоящей беременности и ее исхода следует отметить, что большинство пациенток, хотя бы однократно, были госпитализированы по поводу (73,6%) угрожающего самопроизвольного аборта, который зачастую сопутствует осложненной инвазии трофобласта [13, 29, 51]. Следует отметить тот факт, что 64,2% пациенток с вращением предлежащей плаценты не отмечалось кровянистых выделений из половых путей за период гестации.

Большинство пациенток (86,8%) встали на учет в женскую консультацию в первом триместре, в среднем в 11-12 недель. Только 2 пациентки (3,7%) встали на учет в 3 триместре, после чего были госпитализированы в стационар 3 уровня для родоразрешения. И, тем не менее, несмотря на раннюю постановку на учет в женскую консультацию, вращение плаценты заподозрено у большинства пациенток (74%) только в третьем триместре (в среднем в 33-34 недели), при госпитализации в

стационар 3 уровня, тогда как диагноз «предлежание плаценты» верифицирован в среднем в 22,6 недель. Таким образом, следует отметить позднюю диагностику врастания плаценты, а, часто, и вовсе ее отсутствие, на амбулаторном этапе, что, по всей видимости, обусловлено в том числе и недостаточно выработанными диагностическими критериями патологии, отсутствием утвержденных федеральных клинических рекомендаций по ведению таких пациенток.

Следует отметить, что чувствительность антенатально выполненного УЗИ во многом зависела от места преимущественной локализации плаценты. Интраоперационно в 79,24% случаев плацента преимущественно локализовалась по передней стенке матки, в остальных случаях преимущественно по задней. При этом чувствительность УЗ диагностики врастания плаценты при локализации плаценты по передней стенке – 81,4%, специфичность – 88,7%, а по задней – 45%, специфичность – 62,1%. Наши данные несколько ниже приведенных в литературе [62, 66, 77, 87, 126, 169], в которых указан уровень чувствительности УЗИ 90,8%, специфичности 96,9%. Но, важно отметить, что у 18,5% пациенток с предлежанием плаценты, не имевших рубца на матке после ОКС, признаки врастания плаценты по УЗИ не описывались. По всей видимости, отсутствие рубца на матке не позволило врачам УЗД с тем же уровнем точности подходить к верификации диагноза у пациенток, что, в очередной раз, подчеркивает важность поиска дополнительных методов диагностики патологии, а также уточнения диагностических критериев УЗИ.

Следует отметить, что только в одном случае у пациенток отмечалось выраженное нарушение МППК – 2 степени, в 18,9% случаев – 1Б степени, а в 79,2% случаев – МППК не нарушен, что соответствует популяционному уровню [18]. Таким образом, при врастании плаценты не отмечалось учащение развития плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода, что соответствует данным мультицентрового исследования [225].

Толщина стенки матки в области предполагаемого рубца по УЗИ была от 0,1 мм до 5,5 мм, но в среднем 1,58 мм, что позволяет сделать вывод о низкой прогностической значимости этого УЗ критерия, которому в шкале PAI [169] определено 0,5 баллов (при толщине миометрия в области предполагаемого рубца 1-3 мм).

Срок планового родоразрешения составлял 36-36⁶ недель гестации (84,9%) что считается несколько запоздалым по мнению большинства авторов [52, 65, 70, 95, 104, 112, 125, 183]. В экстренном порядке родоразрешение было проведено в 7 случаях до 36 недель гестации, в связи с начавшимся кровотечением (13,2%), и в одном случае после 37 недель в экстренном порядке в связи с поздней госпитализацией в стационар 3 уровня и началом родовой деятельности. Таким образом, следует отметить тот факт, что, несмотря на несколько случаев экстренного родоразрешения в сроке до 36 недели гестации, большинство пациенток – 45 (84,9%) родоразрешены планово в 36-36⁶ недель гестации, с лучшими перинатальными и материнскими исходами, что позволяет нам рекомендовать именно этот срок для планового родоразрешения пациенток с вращением плаценты.

При родоразрешении в 75,4% случаев выполнялось родоразрешение под нейроаксиальными методами обезболивания, в 24,6% выполнялся эндотрахеальный наркоз, что сопоставимо с данными исследования коллектива британских авторов [95]. При экстренном родоразрешении в 50% случаев выполнялся эндотрахеальный наркоз, а в 50% - нейроаксиальная анестезия. При родоразрешении у всех пациенток после извлечения плода для уменьшения кровопотери было выполнено наложение сосудистых зажимов Dieffenbach на собственные связки яичников, круглые маточные связки, выполнялась перевязка маточных артерий, дважды: первый раз в типичном месте, второй раз – на уровне внутреннего зева. Объем кровопотери был в пределах от 400 мл до 4300 мл, при плановом родоразрешении - ME – 625±187 мл, что значительно ниже приведенных данных литературы по применению баллонной окклюзии общих подвздошных

артерий (средний объем кровопотери 1656 ± 1042 мл) [23], при применении эмболизации маточных артерий (средний объем кровопотери $2428,5 \pm 869$ мл) [42, 43], и ниже кровопотери описанной в работе Виницкого А.А. и проф. Шмакова Р.Г. при комплексном компрессионном гемостазе (средний объем кровопотери $1285,5 \pm 510$ мл) [4, 44].

Следует отметить, что в 64,1% случаев у пациенток старше 30 лет и оперированной ранее маткой выполнялась хирургическая стерилизация. Исходя из этого, требуют обсуждения органосохраняющие методы при родоразрешении пациенток с вращением плаценты в стационаре 3 уровня акушерского риска и отказе их от дальнейших репродуктивных планов, а также при родоразрешении таких пациенток в стационаре 2 уровня риска при возникновении массивной кровопотери с рассмотрением вопроса о необходимости своевременного выполнения экстирпации матки.

Соотношение подтвержденной гистологически глубины инвазии плаценты соответствует данным изученной литературы [5, 52, 65, 104, 125, 183] для placenta accreta (26,4%) и placenta increta (41.5%). По нашим данным placenta percreta (32.1%) значительно превышала данные литературы. У 2 пациенток с placenta percreta в связи с профузным кровотечением и прорастанием шейки матки и параметрий выполнена экстирпация матки, кровопотеря 3200 мл (45% ОЦК) и 4300 мл (89% ОЦК). Важно отметить, что при родоразрешении в экстренном порядке, в связи с развитием регулярной родовой деятельности, возникновении кровотечения из половых путей – объемы кровопотери, инфузионно-трансфузионной программы были значимо выше. Все экстренные родоразрешения были проведены в сроки 35-35⁶ недель беременности (за исключением одного случая экстренного родоразрешения в доношенном сроке). Все плановые операции кесарева сечения у пациенток с вращением плаценты были выполнены в сроке 36-36⁶ недель гестации. Кровопотеря при плановом ОКС составила 625 ± 187 мл., при экстренном ОКС – $1820 \text{ мл} \pm 586 \text{ мл}$.

У большинства пациенток (92,4%) послеоперационный период осложнился постгеморрагической анемией 1-2 степени (гемоглобин в пределах 86-108 г/л), у 9,4% пациенток – эндометритом с вакуум-аспирацией содержимого полости матки (кровопотеря при вакуум-аспирации в среднем 145 мл±26 мл), что соответствует данным литературы и сопоставимо с другими методиками родоразрешения [23, 24, 42, 43, 44, 52, 65, 108, 183]. Большинство пациенток после родоразрешения пребывали в стационаре в течение 7 дней (92,4%).

Состояние новорожденных во многом было predeterminedено тем, что большинство пациенток было родоразрешено досрочно в 36-37 недель гестации. В 3 случаях - 5,6% новорожденные родились в состоянии асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов, в 34% случаев – диагностировалось гипоксическое поражение ЦНС, из них в 33% случаев в сочетании с внутриутробным инфицированием и РДСН, в связи с чем 6 новорожденных (11,2%) были переведены на второй этап выхаживания. Следует отметить что во всех 3 случаях рождения новорожденных в состоянии асфиксии, было выполнено экстренное родоразрешение в связи с начавшимся кровотечением в 35-36 недель гестации. Это только подтверждает тот факт, что пациентки с вращением плаценты должны быть своевременно госпитализированы в акушерский стационар 3 уровня риска.

Следующим этапом нашего исследования стало определение роли ключевых факторов плацентации, как усиливающих ее (MMP-2, MMP-9), так и сдерживающих (TIMP-1, TIMP-2, KISS-1), и изучение возможности использования их в качестве диагностических маркеров патологической плацентарной инвазии на поздних сроках гестации (окончание второго триместра, третий триместр беременности).

В найденной нами литературе в основном представлены, местами противоречивые, данные об изолированном содержании некоторых факторов [57, 69, 74, 82, 84, 150, 158, 219,]. Работ, по изучению совместного их определения в сыворотке крови, оценки их диагностической роли,

чувствительности, специфичности, точности метода диагностики, а также работ по иммуногистохимическому исследованию экспрессии факторов в области патологической плацентации нами не найдено. Также впервые было проведено исследование взаимосвязей концентраций изучаемых факторов с клиническими, лабораторными и ультразвуковыми проявлениями вращающейся плаценты.

Нами было выявлено значимое ($p < 0,05$), практически двукратное повышение сывороточного содержания TIMP-1 и TIMP-2 у беременных с вращающейся плацентой (основная группа) по сравнению с беременными без патологической плацентации (контрольная группа). При этом, установленная нами пороговая концентрация для TIMP-1 $> 8,5$ нг/мл и для TIMP-2 $> 6,1$ нг/мл позволяет с чувствительностью 75%, специфичностью 80%, точностью 77% заподозрить высокий риск патологии плацентации – вращающейся плаценты.

Также нами было выявлено почти двукратное повышение сывороточного содержания MMP-2, MMP-9, KISS-1 в сыворотке крови беременных с вращающейся плацентой по сравнению с беременными группы контроля. MMP-2, MMP-9, KISS-1 показали меньшую диагностическую значимость. Но при проведении совместного исследования всех пяти факторов при использовании пороговых концентраций для MMP-9 $> 240,1$ нг/мл, для MMP-2 $> 380,8$ пкг/мл, для KISS-1 $> 145,2$ пкг/мл отмечено некоторое повышение чувствительности (до 78,8%), специфичности (до 84,0%) и точности (до 81,4%) метода прогнозирования вращающейся плаценты.

Следует отметить, что нами выявлено повышение сывороточных концентраций как факторов способствующих инвазии плаценты (MMP-2, MMP-9), так и их антагонистов (TIMP-1, TIMP-2, KISS-1), что, по нашему мнению, является проявлением выраженного нарушения процесса плацентации на ранних сроках беременности в первую и вторую волны инвазии трофобласта, при котором отмечалось напряженное аутокринное регулирование выработки изучаемых факторов, приведшее к патологической

активности одних (ММР-2, ММР-9) и попытке компенсаторного противодействия других, что закончилось срывом компенсации и реализовалось в виде патологической плацентации. [12, 57, 122]. По всей видимости, на поздних сроках гестации повышенные уровни факторов свидетельствуют лишь об остаточных проявлениях случившегося факта нарушенной плацентации, и, возможно, исследование тех же факторов в 1-м триместре и начале 2-го триместра гестации, более красноречиво заявит о возможности их использования в качестве скрининговых биохимических маркеров врастания плаценты. Это требует дальнейшего изучения и не было целью нашего исследования.

Представляет интерес выявленная значимая сильная обратная корреляция между концентрацией ММР-2 и KISS-1 ($r=-0,728$; $p<0,05$) и значимая сильная прямая корреляция между уровнем KISS-1 и TIMP-2 ($r=0,73$; $p<0,05$), что, по всей видимости, свидетельствует об однонаправленном действии KISS-1 и TIMP-2 и большему их функциональному антагонизму в отношении ММР-2 [59, 99, 114].

Следует отметить сильную значимую прямую корреляционную связь между сывороточным уровнем ММР-2 и объемом кровопотери ($r=0,51$, $p=0,05$) при родоразрешении пациенток с врастанием плаценты, а также между глубиной врастания плаценты ($r=0,52$, $p=0,04$), то есть с признаками значимо и положительно коррелирующими между собой ($r=0,85$; $p=0,035$). Следует отметить отрицательную значимую корреляционную связь уровня TIMP-2 и объема кровопотери при родоразрешении пациенток с врастанием плаценты ($r=-0,57$; $p=0,038$). Прослеживается значимая отрицательная корреляционная связь уровня ММР-2 и срока родоразрешения пациенток, по всей видимости, обусловленной некоторым снижением уровня ММР-2 в сыворотке крови, в тканях плаценты и плацентарной площадке ближе к доношенному сроку, что подтверждается данными иммуногистохимического исследования.

Заслуживают внимания выявленные корреляционные связи между сывороточным уровнем KISS-1 и глубиной инвазии плаценты ($r=-0,51$; $p=0,04$), что, учитывая антагонистическое влияние KISS-1 на MMP-2, требует дальнейшего изучения с точки зрения возможности использования KISS-1 в качестве прогностического маркера глубины патологической инвазии. Выявленная положительная сильная корреляционная связь уровня KISS-1 и срока родоразрешения, а также отрицательная корреляция с массой новорожденных несколько противоречивы.

Проведенный многомерный статистический анализ также показал влияние факторов инвазии и их антагонистов на некоторые клинические проявления врастания плаценты. Так MMP-2 и TIMP-2 связаны с объемом кровопотери при родоразрешении пациенток с врастанием плаценты ($R=0,63$ и $-0,57$). Уровень KISS-1 связан с глубиной плацентарной инвазии ($R=0,77$), что позволяет судить о роли изучаемых маркеров в патогенезе патологической инвазии плаценты, и об их роли в качестве прогностических маркеров тяжести состояния и осложнений родоразрешения.

Исходя из данных таблицы, выявлена сильная значимая отрицательная связь сывороточного уровня TIMP-1 и срока родоразрешения у беременных с врастанием плаценты ($r=-0,61$; $p=0,032$), что, по нашему мнению, может свидетельствовать о роли нарушения взаимоотношений факторов плацентации в возникновении преждевременной отслойки предлежащей плаценты при её врастании.

Проведенный дискриминантный анализ показал, что, по сравнению с другими маркерами, наибольшее отличие между группами исследуемых отмечается в сывороточных концентрациях TIMP-1 и TIMP-2. При оценке взаимосвязи между группами клинико-лабораторных признаков наиболее значимая связь была найдена между объемом кровопотери и сывороточными уровнями изучаемых маркеров. Данный факт, по нашим представлениям, свидетельствует о возможности прогнозирования глубины врастания

плаценты на основании определения концентраций сывороточных маркеров ВП, что требует дальнейшего углубленного исследования.

Также проведен анализ корреляционных связей введенного нами условного маркера - соотношение MMP-9/TIMP-1 – и исследуемых признаков и показавшего в основной группе значимые сильные корреляции с кровопотерей при родоразрешении, длительностью родоразрешения, глубиной плацентарной инвазии, длительностью пребывания в стационаре. Следует отметить, что именно данный маркер показал наибольшую чувствительность (71,1%) при различии основной группы и группы сравнения.

Интересным представляются полученные данные о корреляционных связях между концентрацией того или иного изучаемого предиктора и ультразвуковыми признаками вставания плаценты по РАИ [169]. Мы отмечаем сильные значимые корреляции толщины миометрия в области рубца на матке с TIMP-1 ($r=0,52$; $p=0,001$), невизуализируемости базальной мембраны в области плацентации с MMP-2 ($r=0,58$; $p=0,005$) и KISS-1 ($r=-0,53$; $p=0,05$); появление цветковых локусов при ЦДК в области нарушенной плацентации - для всех факторов (максимальная корреляция для MMP-2, $r=0,75$; $p=0,001$), за исключением MMP-9, а также с постановкой диагноза – «вставание плаценты» на основании совокупности ультразвуковых критериев - для всех факторов (максимальная для KISS-1, $r=-0,66$; $p=0,004$), за исключением MMP-9. Приведенные данные в очередной раз подтвердили наши предположения о возможности использования изучаемых веществ в качестве прогностических маркеров вставания плаценты, в мировой литературе нами не найдено похожих исследований.

По всей видимости, выше обозначенные данные требуют дальнейшего углубленного изучения, и возможного использования для создания шкалы риска вставания плаценты, в которую войдут как ультразвуковые критерии вставания, так и прогностические сывороточные маркеры.

Нами определены критические пороговые значения изучаемых предикторов. По нашим данным критическим следует считать превышение уровня TIMP-1 в сыворотке крови беременной женщины более 8,5 нг/мл ($p = 0,018$; $AUC = 0,872$; 95%-ный ДИ: 7,62–18,7; $r = 0,82$), уровня TIMP-2 более 6,1 нг/мл ($p = 0,008$; $AUC = 0,865$; 95%-ный ДИ: 4,24–17,16; $r = 0,88$), MMP-9, MMP-2 и KISS-1 более 240,1 нг/мл ($p = 0,0063$; $AUC = 0,763$; 95%-ный ДИ: 239,4–583,54; $r = 0,61$), 380,8 пкг/мл ($p = 0,0084$; $AUC = 0,628$; 95%-ный ДИ: 303,7–663,1; $r = 0,58$) и 145,2 пкг/мл ($p = 0,0078$; $AUC = 0,678$; 95%-ный ДИ: 135,6–318,5; $r = 0,61$) соответственно. При этом наибольшая чувствительность и специфичность отмечалась для TIMP-1 и TIMP-2, что, по всей видимости, свидетельствует о большей зависимости сывороточной концентрации данных факторов от феномена депортированного синцитиотрофобласта [26] при вращении плаценты, тогда как MMP-2, MMP-9, KISS-1 в той или иной концентрации поступают в кровь и у пациенток без патологии плацентации. При этом значимым стало введенное нами соотношение концентраций MMP-9/TIMP-1, значение которого менее 49,9 ($p = 0,01$; $AUC = 0,713$; $r = 0,69$) с чувствительностью 71,1% специфичностью 63%, точностью 67% позволяет прогнозировать placenta accreta у пациенток с предлежанием плаценты.

Следует отметить существенный вклад изучаемых сывороточных маркеров в прогнозировании вращения плаценты при их определении совместно с ультразвуковыми критериями диагностики вращения. Интересным стало значимое повышение прогностической точности в диагностике вращения у пациенток с плацентой, локализованной по задней стенке матки, (в ситуации, при которой низкая диагностическая точность УЗИ отмечается многими исследователями) [55, 62, 66, 77, 91, 126, 169], при одновременном выполнении УЗИ и определении сывороточных концентраций изучаемых веществ. Уровень чувствительности, специфичности и точности УЗИ повысился до 93,2%, 96,6%, 94,5%.

Морфологическое исследование плацент основной группы и контрольной группы беременных соответствовало данным литературы об особенностях строения плацент в норме и при патологической плацентации [28, 30, 32, 33, 36, 122, 123]. В контрольной группе женщин при исследовании «здоровых» плацент и маток отмечалась сохранность большого количества децидуальных клеток с формированием прослойки между слоем фибриноида и миометрием. При этом у женщин основной группы была обнаружена значимая тенденция в повышении деструктивных форм децидуальных клеток. Также обнаружено значительно повышенное содержание децидуальных клеток эпителиоидного типа, которые сохранили не только высокую иммуноэкспрессию виментина, но и были крупнее, чем такие же клетки в контрольной группе женщин. Как интерпретировать подобные соотношения децидуальных клеток в истонченном сегменте матки у женщин основной группы? Они объяснимы, если рассматривать их как результат длительного процесса децидуализации эндометрия в условиях присутствия рубцовой ткани. С одной стороны, рост количества деструктивных децидуальных клеток является примером их явной структурной декомпенсации, с другой – наличие сохраненных и даже гипертрофированных децидуальных клеток следствие их дополнительного напряжения для сохранения местного клеточного гомеостаза (компенсация) [27, 28].

В результате патоморфологического и иммуногистохимического исследования удаленного фрагмента нижнего сегмента матки при полном предлежании плаценты с вросшими ворсинами обнаружены обширные рубцы разного строения после первого или нескольких кесаревых сечений. Рубцы резко меняли нормальные соотношения миометрия и базальной оболочки, свойственные для женщин контрольной группы. Наличие рубцовой ткани привело к полной дезорганизации пограничного слоя фибриноида, формированию разветвленных бухт с вросшими ворсинами,

выраженной атрофии и некрозу миоцитов и редукции сосудистого слоя миометрия.

Основным патогенетическим звеном вращаения подлежащих плацент явились обширные рубцы в маточно-плацентарной области после первого или нескольких операций кесарева сечения [28, 36, 52, 65, 122, 123]. 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. Их необратимый характер убеждает в необходимости метропластики – удаления истонченного нижнего сегмента матки.

После общей патоморфологической оценки истонченного фрагмента нижнего сегмента матки представлялось важным охарактеризовать молекулярные механизмы, регулирующие функцию тех клеток, которые отвечают за децидуализацию и инвазию в пределах маточно-плацентарной области. Их принято подразделять на материнские, в том числе децидуальные клетки, осуществляющие регуляцию внешним, паракринным путем, и трофобластические клетки, такие как синцитиотрофобласт ворсин, ИЦТ и МГК, функция которых опосредована аутокринным способом.

Анализ этих молекулярных механизмов должен осуществляться в строгом соответствии с периодами гестации, поскольку главная клеточная реакция – цитотрофобластическая инвазия – имеет четкие временные особенности в виде первой и второй волн при неосложненной беременности. Иммуновизуализация основных инвазивных клеток в этих условиях [27] показала, что максимальная плотность распределения в стандартной площади среза маточно-плацентарной области ИЦТ и небольшая – МГК, определяется в I триместре. В середине беременности плотность распределения ИЦТ остается высокой, но после 31 недели она быстро снижается к доношенному сроку. Количество МГК, напротив, увеличивается

к моменту родов. Поэтому преобладающее число имеющихся публикаций по молекулярным механизмам регуляции цитотрофобластической инвазии и степени участия в ней децидуальных клеток посвящено ранним срокам беременности, то есть при максимальной активности этих важных процессов; они не подходили для анализа наших результатов.

Следовательно, при изучении активности цинксодержащих металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9), основными продуцентами которых явились инвазивные клетки, а также их ингибиторов (ТИМР-1, ТИМР-2), синтезируемых главным образом децидуальными клетками, следует учитывать физиологическое снижение цитотрофобластической инвазии к доношенному сроку беременности. Вероятно, эти важные обстоятельства или их недоучет объяснили разнообразную картину распределения этих факторов в доношенных плацентах в имеющихся публикациях.

Так, в исследовании Huppertz В. et al. [115] металлопротеиназы ММР-2 и ММР-9 иммуновизуализированы главным образом в инвазивном цитотрофобласте, а ТИМР-1, ТИМР-2 только в децидуальных клетках, причем их выявление зависит от способа обработки операционного материала (замороженные, нативные или парафиновые срезы). Близкую иммунолокализацию ММР-2 в инвазивных клетках привели Demir-Weustin А.У. et al. [83], в то время как ММР-9 ими определена только в зоне контакта плаценты и матки, участвуя, вероятно, в родовом процессе. По мнению Shokry М. et al. [182] ММР-9 более выражена в плацентах при нормальной беременности и отсутствовала у женщин с патологической плацентацией, в то время как маркер ММР-2 выявил, напротив, сильную иммуноэкспрессию в измененных плацентах.

В отношении иммунолокализации ТИМР-1, ТИМР-2 в плацентах и маточно-плацентарной области информации еще меньше. Кроме того, что эти ингибиторы металлопротеиназ отмечены в децидуальных клетках [115], стало известно о более тесном взаимодействии ТИМР-1 со всеми

матриксными MMP, но главным образом с MMP-9. TIMP-2 более специфичен для MMP-2 [31].

Помимо этих известных молекулярных факторов, был апробирован другой маркер активности цитотрофобластической инвазии – KISS – 1, обладающий потенциальным свойством подавлять опухолевые метастазы. В 2002 году Janneau J.L. et al обнаружили этот белок в клетках хориона. [120]. В дальнейшем, Qiao C. et al [168] сопоставили уровни иммуноэкспрессии MMP- 9 и KISS – 1 в плацентарной ткани; они установили высокую их активность в I триместре при достоверном их снижении в конце беременности.

Неполная децидуализация в зоне рубцов сопровождалась увеличением числа дистрофических виментинположительных 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. Маркеры активности инвазивных клеток (цитокератин-8) не выявили достоверной разницы в контрольной и основной группах женщин.

В итоге, 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. Речь идет о компенсаторной реакции в рамках сегмента репродуктивной системы «мать - плацента». 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 вставания плаценты именно TIMP-1 и TIMP-2.

ВЫВОДЫ

1. У беременных в Ставропольском крае частота встречаемости вращающейся 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 вращающейся плаценты при данной беременности.

3. Сывороточные концентрации TIMP-1 и TIMP-2 обладают наибольшей прогностической значимостью при диагностике вращающейся 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 вращающейся 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 вращающейся 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 вставания плаценты позволяет с высокой точностью прогнозировать риск вставания плаценты на амбулаторном этапе, своевременно госпитализировать пациентку высокой группы риска в акушерский стационар 3 уровня, выполнить родоразрешение наиболее эффективным способом.

7. Родоразрешение пациенток с вставанием 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 врастания 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 врастания плаценты и определения дальнейшей тактики ведения беременной.

4. В 32-34 недели у беременных высокой группы риска формирования врастания 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 врастание плаценты в акушерский стационар 3 группы риска в 34-35 недель гестации.

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

7. Родоразрешение пациенток с вращением плаценты выполняется мультидисциплинарной бригадой.

8. При родоразрешении пациенток с вращением 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 вращаения.

10. С целью профилактики вращаения 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 вращаения плаценты представлен на Рисунке 46.

Женская консультация

Выполнение УЗИ в 6-10 недель, в 12-14 недель и 18-20 недель

УЗИ и выявление факторов риска вращающейся плаценты:

- выявление предлежания плаценты
- оценка рубца на матке (расположение плаценты по передней стенке матки, особенно в области рубца на матке после ОКС)

Постановка на учёт в женскую консультацию 3 уровня акушерского риска при перинатальном центре. При постановке на учёт выполнение УЗИ экспертного класса, выявление признаков вращающейся плаценты, проведение врачебного консилиума

В 32-34 недели беременности:

- Проведение УЗИ экспертного класса
- Лабораторное скрининговое исследование предикторов вращающейся плаценты (MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, KISS-1)
- Выполнение МРТ

Экстренная госпитализация в стационар 3 уровня акушерского риска при кровотечении в любом сроке гестации

Формирование операционной бригады:

- Акушеры-гинекологи (хирург, первый ассистент, второй ассистент для выполнения аппаратной реинфузии аутокрови с помощью Cell-Saver)
- Акушерский анестезиолог-реаниматолог
- Трансфузиолог
- Уролог
- Эндovasкулярный хирург
- Неонатолог

Плановая госпитализация в стационар 3 уровня акушерского риска в 34-35 недель гестации

Экстренное родоразрешение в любом сроке беременности

Плановое родоразрешение в 36-37 недель гестации

Родоразрешение:

- 1) Введение влагалищного баллона перед операцией. Продленная нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева при расположении плаценты по передней стенке матки
- 2) Донное кесарево сечение, извлечение новорожденного, клепирование пуповины. Баллонная окклюзия общих подвздошных артерий (по возможности)
- 3) Наложение сосудистых зажимов на собственные связки яичников
- 4) Перевязка сосудистых пучков матки с двух сторон
- 5) Наложение турникета (катетер Фолея) в области внутреннего зева, введение утеротоников
- 6) Ушивание донного разреза на матке, выполнение метропластики
- 7) При неэффективности мероприятий и продолжающемся профузном кровотечении – выполнение гистерэктомии

Через 3-6 месяцев после родоразрешения – выполнение УЗИ, офисной гистероскопии

Рисунок 46. Алгоритм ведения пациенток высокой группы риска формирования вращающейся плаценты

Перспективы дальнейших исследований

Перспективным представляется изучение концентраций в сыворотке крови TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9, KISS-1 на ранних сроках беременности, в первом и начале второго триместра беременности. Возможно проведение генетических исследований. Изучение генов, кодирующих экспрессию вышеперечисленных факторов на ранних сроках гестации позволит сказать, возможно ли использовать данные маркеры в качестве предикторов вращаения плаценты, а ИФА их концентраций - в качестве скринингового метода диагностики патологии. Разработка скрининговых методов диагностики позволило бы прерывать жизнеугрожающую беременность еще в первом триместре. Учитывая высокую значимость полученных прогностических биохимических критериев инвазии плаценты, можно сделать предположение о существенной их роли в процессах формирования плаценты во втором триместре беременности, что требует дальнейшего изучения. Также представляется интересным продолжить исследование концентраций изучаемых факторов в третьем триместре беременности для уточнения соотношения значений концентраций и глубины плацентарной инвазии, что позволило бы своевременно определить срок госпитализации и родоразрешения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1294-1304 с.
2. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. - №8. – С. 4-10.
3. Белоцерковцева, Л.Д. Современные техники снижения массивных акушерских кровотечений при предлежании плаценты / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, В.В. Панкратов, [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. – 2017. - №3(101). – С. 45-50
4. Веницкий, А.А. Вростание плаценты: диагностика и органосохраняющая тактика при оперативном родоразрешении: диссертация канд. мед. наук – Москва, 2018. – 133 с.
5. Веницкий, А.А. Вростание плаценты: диагностика и органосохраняющая тактика при оперативном родоразрешении: диссертация канд. мед. наук – Москва, 2018. – 106 с.
6. Веницкий, А.А. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с вростанием плаценты / А.А. Веницкий, Р.Г. Шмаков, В.Д. Чупрынин // Акушерство и гинекология. – 2017. - №7. – С. 68-74. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.68-74>
7. Внутривутробное развитие человека / под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МВД, 2006. – 384 с.
8. Воднева, Д.Н. Роль маркеров инвазии трофобласта в развитии преэклампсии и опухолевой прогрессии / Д.Н. Воднева, Р.Г. Шмаков, А.И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2013. - №11. – С. 9-12.
9. Волощук, И.Н. Патология спиральных артерий матки и ее значение от типа центральной материнской гемодинамики // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 7. - С. 22-26.

10. Давыдов, А.И. Ближайшие и отдаленные результаты электрохирургической гистерорезектоскопии при вращении плаценты / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.И. Киличева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. - №6. - С.44- 51
11. Давыдов, А.И. Клиническая оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров в патогенезе вращающейся плаценты / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук, И.И. Киличева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. - №2. – С. 9-16.
12. Давыдов, А.И. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - №1. - С.48-55
13. Дубовой, А.А. Тяжелая преэклампсия: особенности ангиогенного статуса: диссертация канд. мед. наук – г. Ставрополь, 2016. – 113 с.
14. Зиганшина, М.М. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть 1. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М.М. Зиганшина, В.В. Кречетова, Л.В. Ванько, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - №3. – С. 14-19.
15. Зиганшина, М.М. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть II. Соотношение проангиогенных и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М.М. Зиганшина, В.В. Кречетова, Л.В. Ванько, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - №4 (1). – С. 4-9.
16. Кан, Н.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности миометрия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани как основа развития акушерских осложнений / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, М.И. Кесова, Т.А. Демура, О.А. Сергунина, Н.В. Тютюнник // Акушерство и гинекология. —2013. - №10. — С. 28-32.

17. Кан, Н.Е. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Т.А. Демура, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №1. – С. 93-97
18. Капильный, В.А. Прогностическое значение изолированного нарушения маточно-плацентарной перфузии при беременности / В.А. Капильный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. - №2 (2). – С. 19—25.
19. Каталог продукции для специалистов группы компаний Биохиммак [Электронный ресурс]: Матриксные металлопротеиназы. – Доступ: http://rusmedserv.com/files/labdiag/43_MMP.pdf.
20. Ким, Дж.О. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ / Дж.О. Ким, Ч.У. Мьюллер, У.Р. Клекка; пер. с англ. под ред. И.С. Енюкова. – М.: Финансы и статистика, 1989. – 215 с.
21. Клишо, Е.В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2003. – № 2. – С. 62-70.
22. Курцер, М.А. Истинное вращение плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, М.В. Лукашина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – №4. – С. 118-122
23. Курцер, М.А. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения и placenta accreta. Преимущества и возможные осложнения / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, О.А. Латышкевич, [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2016. - №12. – С. 70-75. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.70-5>
24. Курцер, М.А. Опыт осуществления органосохраняющих операций при вращении плаценты / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, М.В. Лукашина и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8. – С. 86-90.

25. Леонов, В.П. Обработка экспериментальных данных на программируемых микрокалькуляторах / В.П. Леонов. – Томск: изд-во ТГУ, 1990. – 376 с
26. Милованов, А.П. Депортированный синцитиотрофобласт и плацентарные микрочастицы в организме матери при нормальной беременности и преэклампсии (28 лет спустя) / А.П. Милованов, И.Н. Волощук // Архив патологии. – 2017. - №79(1). – С. 61–67. DOI: 10.17116/patol201779161-67
27. Милованов, А.П. Морфометрическая оценка плотности распределения и диаметра клеток вневорсинчатого трофобласта в течение условно неосложненной беременности / А.П. Милованов, И.М. Расстригина, Т.В. Фокина // Архив патологии. – 2013. - №75 (3). – С. 18-21
28. Милованов, А.П. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и врастании плаценты / А.П. Милованов, А.В. Буштарев, Т.В. Фокина // Архив Патологии. – 2017. - №6. – С. – 30-35
29. Милованов, А.П. Оценка иммуногистохимической экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 типа и её ингибитора 1 типа в плацентарной ткани при поздней тяжелой преэклампсии / А.П. Милованов, А.А. Дубовой, В.А. Аксененко [и др.] // Мед. Вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, №2. – С. 144-147
30. Милованов, А.П. Патология системы мать – плацента – плод / А.П. Милованов. – Москва. Медицина, 1999. – 448 с.
31. Милованов, А.П. Роль металлопротеиназ типа 2 и 9 при физиологической и осложненной беременности / А.П. Милованов, И.М. Расстригина, Т.В. Фокина // Архив патологии. – 2012. – №4. – С. 70-74
32. Милованов, А.П. Спорные проблемы патогенеза имплантации плаценты внутрь стенки матки / А.П. Милованов, Е.А. Димова // Архив патологии. – 2011. - №73(2). – С. 54-57
33. Ордянец, И.М. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей

беременностью / И.М. Ордянец, А.В. Джабиев, А.А. Джабиева, [и др.] // Вестник РУДН. – 2012. - №6. – С. 193-196

34. Потеряева, О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) / О.Н. Потеряева // Медицина и образование в Сибири: электронный научный журнал [Электронный ресурс]. – 2010. – № 5. – Доступ: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449

35. Рогова, Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник, [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86-89

36. Савельева, Г.М., Вростание предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №11. – С. 41- 45

37. Савицкий, А.Г. Родовая схватка человека: клинико-биомеханические аспекты / А. Г. Савицкий; Г.А. Савицкий. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. - 238 с

38. Соболева, Г.М. Активность матриксных металлопротеиназ -2 и -9 в сыворотке крови / Г.М. Соболева, А.В. Шуршалина, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 2. – С. 210-213.

39. Способ восстановления нижнего сегмента матки при операции кесарева сечения: пат. 2229855 Рос. Федерация: МПК А61В 17/42 (2006.01) / И.Р. Галимова, Р.И. Габидуллина, И.Ф. Фаткуллин, О.Ф. Мартынова; заявитель и патентообладатель «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. - № 2001112517; заявл. 07.05.2001; опубл. 20.02.2003; Бюл. №14

40. Справочник по прикладной статистике. В 2-х т.: пер. с англ./ под ред. Э. Ллойда, У. Ледермана, Ю.Н. Тюрина. – М.: Финансы и статистика, 1989. – Т. 1. – 510 с.; Т. 2. – 526 с
41. Стрижаков, А.Н. Некроз матки после наложения компрессионных швов по поводу послеродового гипотонического кровотечения / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, П.В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Vol. 3. – P. 76-79.
42. Цхай, В.Б. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в снижении интраоперационной кровопотери у беременных с полным предлежанием плаценты / В.Б. Цхай, А.В. Павлов, Ю.Г. Гарбер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – N8. – с. 59-64
43. Цхай, В.Б. Эффективность методов рентгеноэндоваскулярной окклюзии артериальных сосудов в снижении интраоперационной кровопотери у беременных с предлежанием плаценты. / В.Б. Цхай, П.К. Яметов, Н.В. Брежнева // Акушерство и гинекология. – 2015. - №10. – С. 5-10.
44. Шмаков, Р.Г. Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова) / Р.Г. Шмаков, М.М. Пирогова, О.Н. Васильченко, [и др.] // Доктор.Ру. - 2019. - № 11 (166). - С. 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34
45. Щукина, Н.А. Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения, роль дисплазии соединительной ткани / Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, М.А. Чечнева, [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - №18(5). – С. 4-11
46. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 1. – С. 113-125.

47. Abo-Elroose, A.A. Triple P with T-shaped lower segment suture; an effective novel alternative to hysterectomy in morbidly adherent anterior placenta previa / A.A. Abo-Elroose, M.R. Ahmed, M.M. Shaaban, [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol.15. – P. 1-5. doi: 10.1080/14767058.2019.1678145.
48. Achanna, S. Puerperal uterine inversion: a report of four cases / S. Achanna, Z. Mohamed, M. Krishnan // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. - Vol. 32(3). – P. 341-345
49. Adali, E. Metastin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity / E. Adali, Z. Kurdoglu, M. Kurdoglu, [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 2671–2675.
50. Ågren, M.S. Matrix metalloproteinases: how much can they do? / M.S. Agren, U. Auf dem Keller // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 8. - pii: E2678. doi: 10.3390/ijms21082678.
51. Alijotas-Reig, J. Cell-derived microparticles and vascular pregnancy complications: a systematic and comprehensive review / J. Alijotas-Reig [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99, N 2. – P. 441-449
52. Alison, G. C. Placenta accreta spectrum. Obstetric Care Consensus No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists / G. C. Alison, B. R. Richard, H. Phillips, M. S. Robert, R.W. Joseph // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132. – P. 259-75.
53. Ali. H., A. Etiopathogenesis and risk factors for placental accreta spectrum disorders / H. Ali, E. Chandharan // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 4-12.
54. Arab, M. Successful management of two cases of placenta accreta and a literature review: use of the B-Lynch suture and bilateral uterine artery ligation procedures / M. Arab, B. Ghavami, S. Saraeian, [et al.] // *Iran Red. Crescent Med. J.* – 2016. – Vol. 9 (4). – P. e35006

55. Balcacer, P. Magnetic resonance imaging and sonography in the diagnosis of placental invasion / P. Balcacer, J. Pahade, M. Spektor, [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2016. – Vol. 35(7). – P.1445-56. doi: 10.7863/ultra.15.07040
56. Baldwin, H.J. Antecedents of abnormally invasive placenta in primiparous women: risk associated with gynecologic procedures / H.J. Baldwin, J.A. Patterson, T.A. Nippita, [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol.131. – P.227–233. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002434>
57. Bartels, H.C. Placenta Accreta Spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers / H.C. Bartels, J.D. Postle, P. Downey, [et al.] // *Dis Markers.* – 2018. – Vol.3. - ID:1507674. – P. 11 doi: 10.1155/2018/1507674.
58. Basu, J. Correlation between placental Matrix Metalloproteinase 9 and Tumor Necrosis Factor- α Protein Expression throughout gestation in normal human pregnancy / J. Basu, E. Agamasu, B. Bendek, [et al.] // *Reprod Sci.* -2018. – Vol. 25(4). – P. 621-627.
59. Bilban, M. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts / M. Bilban, N. Ghaffari-Tabrizi, E. Hintermann, [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2004. – Vol. 117. – P. 1319–1328
60. Bishop, S. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta / S. Bishop, K. Butler, S. Monaghan, [et al.] // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2011. – Vol. 20(1). – P. 70-73.
61. Biyik, I. Conservative surgical treatment of a case of placenta accreta / I. Biyik, F. Keskin, E.U. Keskin // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 40(8). – P. 494-496. doi: 10.1055/s-0038-1668528.
62. Bowman, Z.S. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta / Z.S. Bowman, A.G. Eller, A.M. Kennedy, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gyneol.* – 2014. – Vol. 211. - P.177.e1-177e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.03.029>

63. Bowman, Z.S. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort / Z. S. Bowman, A. G. Eller, T.R. Bardsley [et al.] // *Am. J. Perinatol.* - 2014. – Vol. 31. - P.799–804. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361833>
64. Breuss, J.M. VEGF-initiated angiogenesis and the uPA/uPAR system / J.M. Breuss, P. Uhrin // *Cell Adh. Migr.* – 2012. - Vol.6 (6). – P.535-615. doi: 10.4161/cam.22243
65. Cahill, A.G. Society of Gynecologic Oncology; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal–Fetal Medicine. Placenta Accreta Spectrum / A. G. Cahill, R. Beigi, R.P. Heine, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219(6). – P.B2-B16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.042>
66. Cali, G. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders / G. Cali, F. Forlani, C. Lees C., [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 3. - P.4-4. <https://doi.org/10.1002/uog.20246>.
67. Cali, G. Radical surgery including the role of an interval hysterectomy / G. Cali, F. D’Antonio. // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* – 2021. – Vol. 72. – P. 75-83.
68. Cauldwell, M. Successful pregnancy outcome in woman with history of Triple-P procedure for placenta percreta / M. Cauldwell, E. Chandrharan, A. Pinas Carillo // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51(5). – P. 696-697. doi: 10.1002/uog.17566
69. Cetkovic, A. Plasma kisspeptin levels in pregnancies with diabetes and hypertensive disease as a potential marker of placental dysfunction and adverse perinatal outcome / A. Cetkovic, D. Miljic, A. Ljubic, [et al.] // *Endocr. Res.* – 2012. – Vol. 37. – P. 78–88
70. Chandrharan, E. Need for an urgent paradigms shift in thinking to avoid serious maternal morbidity and mortality associated with PAS / E. Chandrharan // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 1-3

71. Chandraharan, E. Conservative surgical approach: The Triple P procedure / E. Chandraharan, A. Pinas-Carillo // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2021. – Vol. 72. – P. 67-74. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.009
72. Chen, M. Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accreta / M. Chen, B. Lv, G. He, [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145(1). – P. 110-115. doi: 10.1002/ijgo.12763.
73. Chen, Q. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling / Q. Chen, M. Jin, F. Yang [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 928315.
74. Clarke, H. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders / H. Clarke, W.S. Dhillon, C.N. Jayasena, [et al.] // *Endocrinol. Metab (Seoul)*. – 2015. – Vol. 30(2). – P.124-141
75. Collins, S.L Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management / S. Collins, E.R.M. Jauniaux, Z. Alfirevic [et al.] // *RCOG Green-top Guideline*. – 2018. – Vol. 126. – P. e2-e48.
76. Collins, S.L. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta / S.L. Collins, B. Alemdar, H.J. van Beekhuizen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220(6). – P. 511-526. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.054
77. Collins, S.L. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). European Working Group on Abnormally Invasive Placenta, (EW-AIP) / S.L. Collins, A. Ashcroft, T. Braun, [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol.47. – P.271–275. <https://doi.org/10.1002/uog.14952>
78. Collins, S.L. Placenta Accreta Spectrum disorders: challenges, risks, and management strategies / S. Collins, M.Morlando // *International Journal of Women's Health*. – 2020. – Vol.12. - P. 1033-1045.

79. Cui, N. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases / N. Cui, M. Hu, R.A. Khalil // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2017. – Vol, 147. – P. 1-73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
80. Dai, M. Control of postpartum hemorrhage in women with placenta accreta spectrum using prophylactic balloon occlusion combined with Pituitrin intra-arterial infusion / M. Dai, G. Jin, J. Lin, [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 3. doi: 10.1007/s00330-020-06813-w.
81. De Campos, D.A. Maternal morbidity and mortality due to placenta accreta spectrum disorders / D.A. De Campos, A. Fonseca // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* – 2021. – Vol. 72. – P. 84-91.
82. De Pedro, M.A. Circadian Kisspeptin expression in human term placenta / M.A. De Pedro, J. Morán, I. Díaz, [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36(11). - P. 1337–1339. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.09.009
83. Demir-Weusten, A. Y., Matrix metalloproteinases-2, -3 and -9 in human term placenta / A.Y. Demir-Weusten, Y. Seval, P. Kaufmann, [et al.] // *Acta Histochem.* – 2007. – Vol. 109(5). – P. 403-412
84. Deng, Q. N-acetylglucosaminyltransferase V inhibits the invasion of trophoblast cells by attenuating MMP2/9 activity in early human pregnancy / Q. Deng, Y. Chen, N. Yin, N. Shan, X. Luo, C. Tong, H. Zhang, P.N. Baker, X. Liu, H. Qi // *Placenta.* – 2015. Vol. 36(11). – P. 1291–1299. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.014
85. Dhillon, W.S. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males / W.S. Dhillon, O.B. Chaudhri, M. Patterson, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 6609–6615.
86. Di Mascio, D. Updates on the management of placenta accreta spectrum / D. Di Mascio, G. Cali, F. D'antonio // *Minerva Ginecol.* – 2019. - Vol. 71(2). – P. 113-120. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04333-2
87. Di Pasquo, E. Intracervical lakes as sonographic marker of placenta accreta spectrum disorder in patients with placenta previa or low-lying placenta /

E. Di Pasquo, T. Ghi, G. Cali, [et al.]. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol.55. – P. 460–466.

88. Duzyj, C.M. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study / C.M. Duzyj, I.A. Buhimschi, C.A. Laky, [et al.] // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125(11). – P. 1441-1448.

89. Duzyj, C.M. Placenta Accreta: A Spectrum of Predictable Risk, Diagnosis, and Morbidity / C.M. Duzyj, A. Cooper, M. Mhatre, [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 11. - P.30-30. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676111>

90. Duzyj, C.M. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin / C.M. Duzyj, I. A. Buhimschi, H. Motawea, [et al.] // *Placenta.* – 2015. - Vol. 36 (6). - P. 645–651.

91. Einerson, B.D. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders / B.D. Einerson, C.E. Rodriguez, A.M. Kennedy, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – P.618e1–618e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.013>.

92. Eiscobar, M.F. Management of abnormal invasive placenta in a low-medium-resource setting / M.F. Eiscobar, J.C. Gallego, D. Nasner, K. Gunawardana // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 117-128.

93. Erfani, H. Maternal outcomes in unexpected placenta accreta spectrum disorders: single-center experience with a multidisciplinary team / H. Erfani, K.A. Fox, S.L. Clark, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 221(4). - P.337.e1-337.e5

94. Ersoy, A.O. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? / A.O. Ersoy, E. Oztas, S. Ozler, [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* -2016. – Vol. 29 (24). – P. 4020-4024

95. Evans, M. Placenta accreta spectrum disorders - perioperative management: the role of the anaesthetist / M. Evans, R. Hawkins, S. Hammond [et

al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. - 2021. - Vol. 72. – P. 38-51. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.08.003

96. Familiari, A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis / A. Familiari, M. Liberati, P. Lim P, [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2018. – Vol. 97(5). - P.507-520. <https://doi.org/10.1111/aogs.13258>.

97. Forbes, K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 207. – P.1-16.

98. Fox, K.A. Association of peripartum management and high maternal blood loss at cesarean delivery for placenta accreta spectrum (PAS): A multinational database study / K.A. Fox, A.Schwickert, H.J. van Beekhuizen, [et al] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100 (1). – P. 29–40. DOI: 10.1111/aogs.14103

99. Francis, V.A. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells / V. A. Francis, A.B. Abera, M. Matjila, [et al.] // PLoS One. - 2014. – Vol. 9. – P. e99680

100. Fu, Y. Increased NDRG1 expression attenuate trophoblast invasion through ERK/MMP-9 pathway in preeclampsia / Y. Fu, J. Wei, X. Dai, Y. Ye // Placenta. – 2017. – Vol. 51. – P. 76-81. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.126. Epub 2017 Feb 3.

101. Fujiwara-Arikura, S. Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series. Spontaneous uterine rupture during the subsequent pregnancy after transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta / S. Fujiwara-Arikura, K. Nishijima, C. Tamamura, [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol.125(3). – P. 389-390

102. Garmi, G. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta / G. Garmi, R. Salim // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 2012. - P.7-7. <https://doi.org/10.1155/2012/873929>

103. Goh, W. Relaxin, its receptor (RXFP1), and insulin-like peptide 4 expression through gestation and in placenta accreta / W. Goh, S.Y. Yamamoto, K.S. Thompson, [et al.] / *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20(8). – P.968-980
104. Goh, W.A. Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta / W.A. Goh, I. Zalud // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29(11). - P.1795-1800 doi: 10.3109/14767058.2015.1064103
105. Gourvas, V. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review) / V. Gourvas, E. Dalpa, A. Konstantinidou, [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2012. - Vol. 6(1). – P. 23-27
106. Gupta, R. Magnetic resonance imaging - a troubleshooter in obstetric emergencies: A pictorial review / R. Gupta, S.K. Bajaj, N. Kumar, [et al.] // *Indian J. Radiol. Imaging.* – 2016. – Vol.26(1). – P. 44-51. doi: 10.4103/0971-3026.178292
107. Harlow, F.H. Catastrophic uterine rupture associated with placenta accreta after previous B-Lynch sutures / F.H. Harlow, R.P. Smith, J. Nortje, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38(2). – P. 282-284. doi: 10.1080/01443615.2017.
108. Hawthorn, B.R. Role of interventional radiology in placenta accreta spectrum (PAS) disorders / B.R. Hawthorn, L.A. Ratnam // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* – 2021. – Vol. 72. – P. 25-37. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.01.007
109. Henriët, P. Matrix metalloproteinase-2: Not (just) a "hero" of the past / P. Henriët, H. Emonard // *Biochimie.* – 2019. – Vol. 166. – P. 223-232.
110. Herreboudt, A.M. Kiss1 mutant placentas show normal structure and function in the mouse / A.M. Herreboudt, V.R. Kyle, J. Lawrence, [et al.] // *Placenta.* – 2015. – Vol. 36(1). – P. 52-58
111. Hestiantoro, A. Dysregulation of kisspeptin and leptin, as anorexigenic agents, plays role in the development of obesity in postmenopausal

women / A. Hestiantoro, B.P.K. Astuti, R. Muharam, [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 1. – ID 1347208

112. Hobson, S.R. No. 383-screening, diagnosis, and management of placenta accreta spectrum disorders / S.R. Hobson, J.C. Kingdom, A. Murji, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2019. – Vol. 41(7). – P. 1035-1049. doi: 10.1016/j.jogc.2018.12.004

113. Hosmer, D.W. Jr. Applied logistic regression / D.W. Hosmer. Jr., S. Lemeshow. – 2nd ed. – John Wiley & Sons, Inc, 2000. – 397 p.

114. Hu, K.L. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation / K.L. Hu, H.M. Chang, H.C. Zhao, [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2019. – Vol. 25(3). – P.326-343.

115. Huppertz, B. Immunohistochemistry of matrix metalloproteinases (MMP), their substrates, and their inhibitors (TIMP) during trophoblast invasion in the human placenta / B. Huppertz, S. Kertschanska, A.Y. Demir, [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 1998. – Vol. 291(1). – P. 133-148

116. Hussein, A.M. The role of prophylactic internal iliac artery ligation in abnormally invasive placenta undergoing caesarean hysterectomy: a randomized control trial / A.M. Hussein, D.M.R. Dakhly, A.N. Raslan, [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32(20). – P. 3386-3392. doi: 10.1080/14767058.2018.1463986

117. Incebiyik, A. Trophoblastic E-cadherin and TGF-beta expression in placenta percreta and normal pregnancies / A. Incebiyik, S. Kocarlan, A. Camuzcuoglu, [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29(1). – P.126-129

118. Jain, A. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: an overview / A. Jain, R. Bahuguna // *J. Oral. Biol. Craniofac. Res.* – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 212-218.

119. Jamil, Z. Kisspeptin and embryo implantation after ICSI / Z. Jamil, S.S. Fatima, S. Arif, [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol. 34(2). – P. 147-153.

120. Janneau J. L. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells / J.L. Janneau, J. Maldonado-Estrada, G. Tachdjian, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87(11). – P.5336-9
121. Jauniaux E. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening / E. Jauniaux, A. Bhide, A. Kennedy, [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2018. – Vol. 140(3). – P. 274-280.
122. Jauniaux, E. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings / E. Jauniaux, G.j. Burton // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 2018. – Vol. 61(4). – P. 743-754. doi: 10.1097/GRF.0000000000000392.
123. Jauniaux, E. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos, K.A. Fox, [et al.] // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2019. – Vol. 146(1). – P. 20-24. doi.org/10.1002/ijgo.12761
124. Jauniaux, E. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a / E. Jauniaux, Z. Alfirevic, A.G. Bhide, [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126(1). – P. e1-e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306
125. Jauniaux, E. Placental implantation disorders / E. Jauniaux, A. Moffett, G. J. Burton // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47(1). – P. 117-132. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.002. Epub 2019 Dec 18.
126. Jauniaux, E. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis / E. Jauniaux, A. Bhide // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. –Vol.217(1). - P.27-36. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.050>.
127. Jauniaux, E. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, A.M. Hussein, K.A. Fox, S.L. Collins // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* – 2019. – Vol. 61. – P. 75-88. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006.

128. Kaplanoğlu, M. A different approach to placenta previa accreta: intrauterine gauze compress combined B-Lynch uterine compression suture / M. Kaplanoğlu, D.K. Kaplanoğlu, O. Koyuncu // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 42(1). – P. 53-56.
129. Ke, Y. Involvement of matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2 in occurrence of the accreta placenta / J.H. Lu, B.L. Yang, H.Q. Guo, Q.Y. Ma, H. Zhu, H.M. Shu, D.J. Li // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2006. – Vol. 41(5). P. 311-314.
130. Khan, M. Conservative management of morbidly adherant placenta - a case report and review of literature / M. Khan, P. Sachdeva, R. Arora, [et al.] // *Placenta.* - 2013. –Vol. 34 (10) - P.963-966. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.016.
131. Khodaverdi, S. In reply to letter to the editor: methotrexate and uterine artery embolization for placenta accreta spectrum disorders: some clarifications / S. Khodaverdi, M.R. Babaei, I. Mohseni, [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2019. - Vol. 74(8). – P. 647-648. doi: 10.1016/j.crad.2019.05.006.
132. Kilcoyne, A. MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls / A. Kilcoyne, A.S. Shenoy-Bhangle, D.J. Roberts, [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208(1). – P. 214-221. doi: 10.2214/AJR.16.16281
133. Kingdom, J.C. Minimizing surgical blood loss at cesarean hysterectomy for placenta previa with evidence of placenta increta or placenta percreta: the state of play in 2020 / J.C. Kingdom, S.R. Hobson, A. Murji, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. - Vol 30. – pii. S0002-9378(20)30066-1. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.044
134. Kisanga, E.P. In vitro assays to evaluate the migration, invasion, and proliferation of immortalized human first-trimester trophoblast cell lines / E.P. Kisanga, Z. Tang, S. Guller, S. Whirledge // *J. Vis. Exp.* – 2019. – Vol. 5. – P.145
135. Kocarslan, S. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? / S. Kocarslan, A. Incebiyik, M.E. Guldur, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41(7). – P.1018-1022

136. Kotsuji, F. Transverse uterine fundal incision for placenta praevia with accreta, involving the entire anterior uterine wall: a case series / F. Kotsuji, K. Nishijima, T. Kurokawa, [et al.] // BJOG. – 2013. - Vol. 120 (9). - P. 1144-1149. doi: 10.1111/1471-0528.12252

137. Koyama, E. Combination of B-Lynch brace suture and uterine artery embolization for atonic bleeding after cesarean section in a patient with placenta previa accreta / E. Koyama, K. Naruse, H. Shigetomi, [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2012. – Vol. 38 (1) – P. 345-348 doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01699.x

138. Kudo, Y. Indoleamine 2,3-dioxygenase and trophoblast invasion in caesarean scar pregnancy: Implications for the aetiopathogenesis of placenta accreta spectrum / Y. Kudo, I. Koh, T. Yamazaki, [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2020. – Vol. 4 (138). P. 103099. doi: 10.1016/j.jri.2020.103099.

139. Kumar, I. Invasive placental disorders: a prospective US and MRI comparative analysis / I. Kumar, A. Verma, R. Ojha // Acta Radiol. – 2017. - Vol. 58(1). – P. 121-128.

140. Laban, M. Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study / M. Laban, E.A. Ibrahim, M.S. Elsafty, A.S. Hassanin // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol.181. – P.284-288.

141. Li, S.L. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence / S.L. Li, J.R. Zhao, X.Y. Ren[et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19, № 28. – P. 4590-4595.

142. Licon, E. Implementation of multidisciplinary practice change to improve outcomes for women with placenta accreta spectrum / E. Licon, S. Matsuzaki, K. N. Opara, A.J. Ng, N.M. Bender, B.H. Grubbs et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 13. - pii: S0301-2115(20)30019-1. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.010

143. Lim, G. Correlation of probability scores of placenta accreta on magnetic resonance imaging with hemorrhagic morbidity / G. Lim, J.M. Horowitz,

S. Berggruen, [et al.] *J. Clin. Anesth.* – 2016. – Vol. 34. – P.261-269.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.04.046>.

144. Lin, C. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy / C. Lin, H. He, N. Cui, Z. Ren, M. Zhu, R.A. Khalil // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2020. – Vol. 318(1). – P. H165-H180

145. Liu, J. Prophylactic occlusion balloon placement in the abdominal aorta combined with uterine or ovarian artery embolization for the prevention of cesarean hysterectomy due to placenta accreta: a retrospective study / J. Liu, Y. Wang, D. Jiao, [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2019. – Vol. 42(6). – P. 829-834. <https://doi.org/10.1007/s00270-019-02170-4>

146. Long, M. Temporary loop ligation of the abdominal aorta during cesarean hysterectomy for reducing blood loss in placenta accreta / M. Long, C. Cheng, A. Xia, [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 54(3). – P. 323-325

147. Marcellin, L. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta / L. Marcellin, P. Delorme, M.P. Bonnet, [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219(2). – P. 193.e1-193.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.

148. Martino, N.A. Effects of kisspeptin-10 on in vitro proliferation and kisspeptin receptor expression in primary epithelial cell cultures isolated from bovine placental cotyledons of fetuses at the first trimester of pregnancy / N.A. Martino, A. Rizzo, F. Pizzi, [et al.] // *Theriogenology.* – 2015. – Vol. 83. – P. 978–987.e971.

149. Matjila, M. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies / M. Matjila, R. Millar, Z. van der Spuy, [et al.]. *Pregnancy Hypertens.* - 2016. – Vol. 6. – P. 79–87

150. Matjila, M. The differential expression of KISS1, MMP9 and angiogenic regulators across the fetomaternal interface of healthy human

pregnancies: implications for trophoblast invasion and vessel development / M. Matjila, R. Millar, Z. Van der Spuy, A. Katz // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(5). – P. e63574. doi: 10.1371/journal.pone.0063574

151. Matsubara, S. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta / S. Matsubara, T. Kuwata, R. Usui [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 92(4). – P. 372-377. doi: 10.1111/aogs.12074

152. McGinnis, J.M. Internal iliac artery balloon tamponade in placenta accreta: outcomes from the largest tertiary accreta referral center in British Columbia / J.M. McGinnis, N.K. Simula, K.S. Joseph, [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2019. – Vol. 41(4). – P. 466-472

153. Mehana, E.E. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review / E.E. Mehana, A.F. Khafaga, S.S. El-Blehi // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 234, N 1. – P. 116786. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116786

154. Mei, Y. Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta / Y. Mei, H. Zhao, H. Zhou, [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – Vol. 19(1). – P. 147-147. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2303-x>

155. Meller, C.H. Non-conservative management of placenta accreta spectrum in the hybrid operating room: a retrospective cohort study / C.H. Meller, R.D. Garcia-Monaco, G. Izbizky, [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2019. – Vol. 42(3). – P. 365-370. doi: 10.1007/s00270-018-2113-y.

156. Miller, E.S. Does the presence of placental basal plate myometrial fibres increase the risk of subsequent morbidly adherent placenta: a case-control study / E. S. Miller, R.L. Linn, L.M. Ernst // *BJOG*. – 2016. – Vol. 123(13). – P.2140-2145.

157. Mogos, M.F. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998-2011 / M.F. Mogos, J.L. Salemi, M. Ashley, V.E. Whiteman, H.M. Salihu // *J.*

Matern. Fetal Neonatal Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 1077–1082.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1034103>

158. Nissi, R. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure / R. Nissi, A. Talvensaaari-Mattila, V. Kotila, M. Niinimäki, I. Järvelä, T. Turpeenniemi-Hujanen // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 15(11). P. 2. doi: 10.1186/1477-7827-11-2

159. Okunowo, A.A. Undiagnosed placenta praevia percreta: A rare case report and review of management / A.A. Okunowo, E.O. Ohazurike, F.M. Habeebu-Adeyemi // *Niger. Postgrad. Med. J.* – 2019. – Vol. 26(1). – P. 61-64. doi: 10.4103/npmj.npmj_191_18

160. Palacios-Jaraquemada, J. M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta / J.M. Palacios-Jaraquemada // *Best Practice Research Clinical Obstetric and Gynaecology.* – 2013. – Vol.27(2). – P. 221-232. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2012.10.003>

161. Pan, X.Y. A marked increase in obstetric hysterectomy for placenta accreta / X.Y. Pan // *Chin. Med. J.* – 2015. – Vol. 128(16). - P. 2189-2193. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.162508>

162. Patel, R. Novel actions of kisspeptin signaling outside of GnRH-mediated fertility: a potential role in energy balance / R. Patel, J.T. Smith // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 5. – ID 106467

163. Petrov, D.A. Perioperative internal iliac artery balloon occlusion, in the setting of placenta accreta and its variants: the role of the interventional radiologist / D.A. Petrov, B. Karlberg, K. Singh, [et al.] // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2018. - Vol. 47(6). – P. 445-451

164. Piñas Carrillo, A. Placenta accreta spectrum: risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure / A. Piñas Carrillo, E. Chandraharan // *Women's Health.* – 2019. – Vol. 15. – P. 1–8

165. Pinas-Carrillo, A. Outcomes of the first 50 patients with abnormally invasive placenta managed using the "Triple P Procedure" conservative

surgical approach / A. Pinas-Carrillo, A. Bhide, J. Moore, [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 148(1). – P. 65-71. doi: 10.1002/ijgo.12990

166. Plaks, V. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction / V. Plaks [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, N 27. – P. 11109-11114.

167. Prapaisilp, P. Magnetic Resonance Imaging of Placenta Accreta Spectrum: A Step-by-Step Approach / P. Prapaisilp, S. Srisajakul, S. Bangchokdee // *Korean J Radiol.* – 2021. – Vol. 22 (2). – P. 198-212. doi.org/10.3348/kjr.2020.0580.

168. Qiao, C. The role of KiSS-1 and matrix metalloproteinase-9 in regulation of invasion of trophoblasts / C. Qiao, D. Cheng, S.L. Zhang, C.H. Wang, Q.D. Lin // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2005. – Vol. 85(12). P. 839-842.

169. Rac, M.W.F. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index / M.W.F. Rac, J.S. Dashe, C.E. Wells [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – P. 343.e1-343.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.022>

170. Rahat, B. Imbalance between matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preeclampsia and gestational trophoblastic diseases / B. Rahat, R. Sharma, R. Bagga, A. Hamid, J. Kaur // *Reproduction.* – 2016. – Vol. 152(1). P. 11-22. doi: 10.1530/REP-16-0060.

171. Ramaesh, T. Kisspeptin-10 inhibits angiogenesis in human placental vessels ex vivo and endothelial cells in vitro / J.J. Logie, A.K. Roseweir, R.P. Millar, B.R. Walker, P.W. Hadoke, R.M. Reynolds // *Endocrinology.* – 2010. Vol. 151(12). P. 5927-5934. doi: 10.1210/en.2010-0565

172. Ravishankar, S. What obstetricians need to know about placental pathology / S. Ravishankar, W. R. Raymond // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47(1). – P. 29-48. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.007>

173. Salim, R. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: a randomized controlled trial / R. Salim, A. Chulski, S. Romano //

Obstetric and Gynecol. – 2015. - Vol. 126 (5). – P.1022-1028. doi: 10.1097/AOG.0000000000001113.

174. Schäfer-Somi, S. Kisspeptin-10 and the G protein-coupled receptor 54 are differentially expressed in the canine pregnant uterus and trophoblast cells / S. Schäfer-Somi, S.S. Ay, D. Kaya, [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2017. – Vol. 52(2). – P. 123-129

175. Schwede, S. Differences in regulatory T-cell and dendritic cell pattern in decidual tissue of placenta accreta/increta cases // S. Schwede, J. Alfer, U. von Rango // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35(6). – P. 378-385

176. Sentilhes, L. Conservative approach: Intentional retention of the placenta / L. Sentilhes, G. Kayem, A. Mattuizzi // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 52-66. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.07.010

177. Sentilhes, L. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Conservative management / L. Sentilhes, G. Kayem, E. Chandraharan, [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 140(3). – P. 291-298. doi: 10.1002/ijgo.12410

178. Sentilhes, L. A multicenter observational survey of management strategies in 442 pregnancies with suspected placenta accreta spectrum / L. Sentilhes, Heleen J. van Beekhuizen, Stefanovic V. [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol.100 (Suppl. 1). – P.12–20. DOI: 10.1111/aogs.14096

179. Shamshirsaz, A.A. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach / A.A. Shamshirsaz, K.A. Fox, B. Salmanian, [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol.212. – P.218.e1–218e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.019>.

180. Shetty, M.K. Morbidly adherent placenta: ultrasound assessment and supplemental role of magnetic resonance imaging / M.K. Shetty, D.K. Dryden // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2015. – Vol. 36(4). – P.324-31. doi: 10.1053/j.sult.2015.05.007

181. Shih, J.C. Unveiling the role of microRNA-7 in linking TGF- β -Smad-mediated epithelial-mesenchymal transition with negative regulation of trophoblast invasion / J.C. Shin, H.H. Lin, A.C. Hsiao, [et al.] // *FASEB J.* - 2019. –Vol. 33(5). - P.6281-6295.
182. Shokry, M. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human trophoblasts of normal and preclamptic placentas: preliminary findings / M. Shokry [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2009. – Vol. 87, № 3. – P. 219-225
183. Silver, R.M. Center of excellence for placenta accreta / R.M. Silver, K.A. Fox, J. R. Barton // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212 (5). – P.561-568
184. Silver, R.M. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network / R. M. Silver, M.B. Landon, D. J. Rouse, K.J. Leveno, C.Y. Spong, E.A. Thom, et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107. – P. 1226–1232
185. Silver, R.M. Placenta Accreta Spectrum: accreta, increta, and percreta / R.M. Silver, K.D. Barbour // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* – 2015. – Vol. 42(2). – P.381-402. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.01.014>
186. Silver, R.M. A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders / R.M. Silver, E. Jauniaux, J.C. Kingdom // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 102-116. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.007
187. Smulian, J.C. Invasive placental disease: the impact of a multi-disciplinary team approach to management / J.C. Smulian, A.L. Pascual, H. Hesham // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30(12). – P. 1423-1427. [doi: 10.1080/14767058.2016.1216099](https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1216099)
188. Spinale, F.G. Targeting matrix metalloproteinases in heart disease: lessons from endogenous inhibitors / F.G. Spinale, F. Villarreal // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 90, N 1. – P. 7-15.

189. Su, M.T. MiR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9 / M.T. Su, P.Y. Tsai, H.L. Tsai, Y.C. Chen, P.L. Kuo // *Biofactors*. – 2017. – Vol. 43(2). – P. 210-219. doi: 10.1002/biof.1325
190. Sullivan-Pyke, C. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy / C. Sullivan-Pyke, D.J. Haisenleder, S. Senapati // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 109(1). – P. 137-141.e2
191. Tanimura, K. Prediction of adherent placenta in pregnancy with placenta previa using ultrasonography and magnetic resonance imaging / K. Tanimura, Y. Yamasaki, Y. Ebina, [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol.187. – P.41-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.017>
192. Taylor, J. Kisspeptin/KISS1R signaling potentiates extravillous trophoblast adhesion to type-I collagen in a PKC- and ERK1/2-dependent manner / J. Taylor, M. Pampillo, M. Bhattacharya, [et al.] // *Mol. Reprod. Dev.* – 2014. – Vol. 81. – P. 42–54
193. Thilaganathan, B. How to set up a regional specialist referral service for Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders? / B. Thilaganathan, E. Chandrharan, R. Hartopp, [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* – 2021. – Vol. 72. – P. 92-101.
194. Toguchi, M. Uterine artery embolization for postpartum and postabortion hemorrhage: a retrospective analysis of complications, subsequent fertility and pregnancy outcomes / M. Toguchi, Y. Iraha, J. Ito, [et al.] // *Jpn. J. Radiol.* – 2020. – Vol. 38(3). – P. 240-247. doi: 10.1007/s11604-019-00907-2.
195. Tolson, K.P. Conditional knockout of kisspeptin signaling in brown adipose tissue increases metabolic rate and body temperature and lowers body weight / K.P. Tolson, N. Marooki, J.P. De Bond, [et al.] // *FASEB J.* – 2020. – Vol. 34(1). – P. 107-121

196. Torricelli, M. Correlation with placental kisspeptin in postterm pregnancy and apoptosis / M. Torricelli, R. Novembri, N. Conti, [et al.] // *Reprod Sci.* – 2012. – Vol. 19(10). - P. 1133-1137. doi: 10.1177/1933719112443878
197. Tovbin, J. Predicting of morbidly adherent placenta using a scoring system: a prospective study / J. Tovbin, Y. Melcer, S. Shor, [et. al] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 48(4). – P. 504-510. doi: 10.1002/uog.15813.
198. Trevisan, C.M. Kisspeptin/GPR54 System: what do we know about its role in human reproduction? / C.M. Trevisan, E. Montagna, R. de Oliveira, [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 49(4). – P. 1259-1276
199. Urgie, T. A literature review of Placenta Accreta Spectrum disorder: the place of expectant management in Ethiopian setup / T. Urgie, Y. Behran // *Ethiop J Health Sci.* - 2020. – Vol. 30 (2). – P. 277-292.
200. Wang, L. Genetic dissection of the different roles of hypothalamic kisspeptin neurons in regulating female reproduction / L. Wang, C. Vanacker, L. L. Burger, [et al.] // *Elife.* – 2019. – Vol. 4(8). - pii: e43999
201. Wang, M. Uterine artery embolization following cesarean delivery but prior to hysterectomy in the management of patients with invasive placenta / M. Wang, D. Ballah, A. Wade, [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2019. – Vol. 30(5). – P. 687-691. doi: 10.1016/j.jvir.2018.12.007
202. Wang, Y. An observation study of the emergency intervention in placenta accreta spectrum / Y. Wang, L. Zeng, Z. Niu, [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 4. - P.5-5. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05136-6>.
203. Wang, Z. Uterine artery embolization for management of primary postpartum hemorrhage associated with placenta accreta / Z. Wang, X. Li, J. Pan, [et al.] // *Chin. Med. Sci. J.* – 2016. – Vol. 31(4). – P. 228-232
204. Wargasetia, T.L. Characterization of apoptosis and autophagy through Bcl-2 and Beclin-1 immunoexpression in gestational trophoblastic disease / T. L. Wargasetia, N. Shahib, D. Martaadisoebrata [et al.] // *Iran. J. Reprod. Med.* -2015. – Vol.13(7). - P.413-420.

205. Wei, Y. Evaluation of a modified "Triple-P" procedure in women with morbidly adherent placenta after previous caesarean section / Y. Wei, Y. Cao, Y. Yu, [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296 (4). – P. 737-743. doi: 10.1007/s00404-017-4447-0
206. Wei, Y. Comparison of Efficacy between Internal Iliac Artery and Abdominal Aorta Balloon Occlusions in Pernicious Placenta Previa Patients with Placenta Accreta / Y. Wei, J. Luo, D. Luo // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2019. – Vol. 84(4). – P. 343-349. doi: 10.1159/000494493
207. Wolf, M.F. Two approaches for placenta accreta spectrum: B-lynch suture versus pelvic artery endovascular balloon / M.F. Wolf, S. Maymon, O. Shnaider, [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 18. – P.1-191. doi: 10.1080/14767058.2018.1558199
208. Wolfe, A. The emerging role(s) for kisspeptin in metabolism in mammals / A. Wolfe, M.A. Hussain // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 24(9). - P.184
209. Wu, S. Abnormal placentation: twenty-year analysis. / S. Wu, M. Kocherginsky, J.U. Hibbard // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – P. 1458–61
210. Xue, M. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis / M. Xue [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, N 9. – P. 2864-2874.
211. Yabluchanskiy, A. Matrix metalloproteinase-9: many shades of function in cardiovascular disease / A. Yabluchanskiy [et al.] // *Physiology (Bethesda).* – 2013. – Vol. 28, N 6. – P. 391-403.
212. Ye, Y. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases / Y. Ye, A. Vattai, X. Zhang, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 29 (18). – P.8.
213. Yu, S.C.H. Perioperative prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the prevention of postpartum hemorrhage in placenta previa: a

randomized controlled trial / S.C.H. Yu, Y.K.Y. Cheng, W.T. Tse // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 1. pii: S0002-9378(20)30032-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.024.

214. Yuan, Q. Prophylactic uterine artery embolization during cesarean delivery for placenta praevia complicated by placenta accreta / Q. Yuan, Y. Jin, L. Chen // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 149(1). – P. 43-47. doi: 10.1002/ijgo.13072

215. Yu, F.N.Y. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders / F.N.Y. Yu, K.Y. Leung // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 13-24. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.010

216. Zhai, J. Kisspeptin-10 inhibits OHSS by suppressing VEGF secretion / J. Zhai, J. Liu, S. Zhao, [et al.] // *Reproduction.* – 2017. – Vol. 154(4). – P.355-362

217. Zhang, H.J. Risk factors and sonographic findings associated with the type of placenta accreta spectrum disorders / H.J. Zhang, R.C. Dou, L. Lin, [et al.] *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol.54(1). – P.27-32. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5675.2019.01.007>.

218. Zhang, N. Vascular complications following prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries resolved by successful interventional thrombolysis in a patient with morbidly adherent placenta / N. Zhang, W.H. Lou, X.B. Zhang // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2017. – Vol. 18(3). – P. 272-276.

219. Zhang, S.M. XCL1-XCR1 pathway promotes trophoblast invasion at maternal-fetal interface by inducing MMP-2/MMP-9 activity / S.M. Zhang, F.J. Tian, W.H. Zeng, X.L. Ma, J.B. Ren, Y. Lin // *Am. J. Repr. Immunol.* – 2018. – Vol. 80(3). P. e12990. doi: 10.1111/aji.12990. Epub 2018 Jun 1.

220. Zhou, X. The effectiveness of prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the treatment of patients with pernicious placenta previa coexisting with placenta accreta / X. Zhou, Z. Sun, M. Wang, [et al.] // *J. Matern.*

Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 9. – P. 1-6.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1599350>.

221. Zhu, C. KISS1 associates with better outcome via inhibiting matrix metalloproteinase-9 in colorectal liver metastasis / C. Zhu, C. Takasu, Y. Morine, [et al.] // *Ann Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22(3). – P. 1516-1523

222. Zhu, J. Y. Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases / J.Y. Zhu, Z. J. Pang, Y. H. Yu // *Reviews in Obstetrics & Gynecology* – 2012. - Vol. 5 (3-4). – P. e137–e143

223. Zhuang, Y. Elevated expression levels of matrix metalloproteinase-9 in placental villi and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in decidua are associated with prolonged bleeding after mifepristone-misoprostol medical abortion / Y. Zhuang, Z. Qian, L. Huang // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101(1). – P. 166–171.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.027

224. Ziyaraa, M.A. Correlation of Kisspeptin-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients / M.A. Ziyaraa, F.B. Hamdan, L.R. Mousa // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 55. - P. 840–846

225. Zosmer, N. Impact of placenta previa with placenta accreta spectrum disorder on fetal growth / N. Zosmer, E. Jauniaux, I. Dimitrova // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – P. 643-649.

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 матриксной металлопротеиназы-9 и её тканевого ингибитора (TIMP-1) в качестве сывороточных маркеров вращаения 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 вращаения 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 вращаением 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 вращаения плаценты путем определения сывороточных концентраций маркеров вращаения плаценты – матриксных 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 матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2), её тканевого ингибитора (TIMP-2) и кисспептина в качестве сывороточных маркеров вращаения 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 матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и её тканевого ингибитора (ТИМР-1) в качестве сывороточных маркеров вращаения 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 вращаения плаценты при беременности: пат. 2679641 Рос. Федерация: МПК А61В 10/00 (2006.01) / А.А. Лукашевич, В.А. Аксененко, А.А. Дубовой; заявитель и патентобладатель ФГБОУ высшего образования "Ставропольский государственный медицинский

университет" МЗ РФ и Лукашевич Артём Алексеевич. – 2018113887;
заявл. 16.04.2018; опубл. 12.02.2019, Бюл. № 5