

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОРОВКОВ
Владимир Анатольевич

**ПОЭТАПНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ
У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Игитова Марина Борисовна
доктор медицинских наук, доцент

Барнаул – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ, ДИАГНОСТИКЕ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ТАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Эпидемиология, факторы риска и патогенез вращающейся плаценты	15
1.2 Диагностика вращающейся плаценты визуализирующими методами	20
1.3 Возможности прогнозирования вращающейся плаценты с использованием биохимических маркеров	23
1.4 Родоразрешение беременных с вращающейся плаценты	28
1.5 Резюме.....	31
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин	38
2.1.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток I и II групп	38
2.1.2 Клинико-анамнестическая характеристика женщин III, IV и V групп	44
2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований.....	50
2.2.1 Анализ медицинской документации и методы клинического обследования	50
2.2.2 Инструментальные методы исследования	51
2.2.3 Морфологическое исследование	52
2.2.4 Лабораторные методы исследования.....	53
2.3 Статистическая обработка результатов.....	55

Глава 3 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ	57
3.1 Клинико-анамнестические факторы риска вращения плаценты у беременных с рубцом на матке	57
3.2 Сывороточные концентрации специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты	59
3.3 Результаты ультразвуковой диагностики у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты	64
3.4 Составление прогноза вращения плаценты у беременных с рубцом на матке	70
3.5 Результаты оценки риска вращения плаценты и ультразвуковой диагностики у женщин с рубцом на матке (проспективное исследование)	76
3.6 Результаты исследования сывороточных концентраций альфа-фетопротеина и фактора роста плаценты у беременных с вращением плаценты (проспективное исследование)	80
Глава 4 АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ И ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ	87
4.1 Особенности течения беременности и сроки родоразрешения женщин с вращением плаценты	87
4.2 Родоразрешение женщин с вращением плаценты	92
4.3 Перинатальные исходы у женщин с вращением плаценты	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем акушерства в настоящее время является проблема ведения беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, частота которого в РФ достигла в 2017 году 29,3% [20, 45]. Неминуемым следствием высокой частоты оперативного родоразрешения является увеличение распространенности патологической плацентации и врастания плаценты у беременных с рубцом на матке [114]. В настоящее время аномалии прикрепления плаценты встречаются с частотой 2-6‰, сочетаются с её предлежанием в 75-90% случаев и повышают риск материнской летальности и количество случаев критических акушерских состояний («Near miss») вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей [7, 8, 12, 15, 41, 125, 137].

Женщины с врастанием плаценты находятся в группе высокого риска не только по массивным акушерским кровотечениям, но и разрыву матки, травме мочевого пузыря или мочеточников [51, 77, 166]. Кроме того, в современном акушерстве данная патология является ведущей причиной выполнения гистерэктомий. Масштабное исследование показаний для удаления матки (18 838 родов) в двух временных отрезках (2004-2010 гг. и 2011-2014 гг.) выявило как общее увеличение частоты акушерских гистерэктомий (с 0,8‰ до 1,5‰), так и возрастание их количества по поводу врастания плаценты (с 20,0% до 77,8%) [73]. В то же время, сохранение матки в процессе оперативных родов возможно посредством выполнения метропластики при условии использования технологий, обеспечивающих минимизацию кровопотери [31, 42, 44, 126, 132, 185], однако, данный подход к родоразрешению возможен только при условии точной верификации врастания плаценты на антенатальном этапе. Золотым стандартом диагностики является УЗИ с использованием режима ЦДК, но многие ультразвуковые критерии имеют неоднозначную оценку [31, 90, 93, 130, 156] и в настоящее время более 20% случаев данного осложнения остаются

не выявленными до момента родоразрешения [15, 79]. Поэтому важное значение приобретает изучение возможностей прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты, что может способствовать антенатальной верификации патологической инвазии, своевременной госпитализации пациентки в стационар III уровня для проведения предоперационной подготовки и выбора оптимальной технологии оперативного родоразрешения.

Степень разработанности темы исследования

Еще в 1985 году S.L. Clark et al. представили данные об ассоциированности вставания плаценты не только с ее предлежанием, но и с наличием абдоминальных родов в анамнезе, причем авторы отметили увеличение вероятности вставания плаценты с 24% при наличии одного рубца на матке до 67% при наличии 4-х и более рубцов [88]. Первые публикации по вопросу прогнозирования вставания плаценты путем оценки факторов риска появились в 90-х годах XX века [168]. На сегодняшний день имеются многочисленные научные работы, указывающие на основные факторы риска вставания плаценты – рубец на матке после кесарева сечения и предлежание плаценты, причем большинство исследователей отмечает возрастание риска по мере увеличения числа абдоминальных родов в анамнезе [99, 100, 119, 120, 140, 183]. Ряд авторов подчеркивает значение и других клинико-анамнестических предикторов [75, 111], но все исследования ограничиваются оценкой отдельных факторов риска. Возрастающее количество пациенток с предшествующим кесаревым сечением диктует целесообразность оценки не только клинико-анамнестических данных для формирования стратегии риска, особенно при выявлении формирования плаценты в проекции рубца по данным первого ультразвукового скрининг-обследования. В связи с ограниченной прогностической эффективностью монофакторных предикторов и недостаточной диагностической информативностью визуализирующих методов в первой половине беременности [11, 31], для повышения точности прогноза вставания плаценты оправданным является использование многофакторного подхода с учетом комплексной оценки

ряда клинико-анамнестических и лабораторных критериев. В настоящее время очевидна необходимость верификации биохимических предикторов аномальной инвазии, основанных на изучении патогенеза данного осложнения. Имеющиеся научные работы, посвященные биохимическому тестированию беременных на ранних этапах гестации, ограничивались небольшой выборкой пациенток с вращением плаценты, а полученные данные демонстрируют противоречивые результаты [82, 101, 106, 118, 146, 161, 165]. Более точные способы прогнозирования посредством определения маркеров патологической плацентации (матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-9 и их ингибиторов TIMP-1, TIMP-2) предполагают обследование женщин только во второй половине беременности [50]. Среди дополнительных лабораторных предикторов вращающейся плаценты рассматриваются определение сывороточного уровня креатинкиназы, внеклеточной плодовой ДНК и м-РНК человеческого плацентарного лактогена [10, 96, 146, 165], однако, подобное тестирование имеет сугубо научное значение и не используется в клинической практике. Обзор современной отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать вывод об отсутствии высокоинформативных и доступных способов прогнозирования вращающейся плаценты с ранних сроков гестации, что послужило поводом для проведения данной работы.

Цель исследования

Повышение эффективности прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения на основе комплексного подхода к формированию группы риска и разработки алгоритма акушерского мониторинга.

Задачи исследования

1. Определить факторы риска вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке на основании клинико-анамнестических данных, результатов ультразвукового

и биохимического скрининг-обследования беременных в I – начале II триместров гестации.

2. С помощью математического моделирования разработать шкалу прогноза вращаения плаценты у женщин с рубцом на матке и оценить ее эффективность.
3. Изучить клиническую информативность определения альфа-фетопротейна и фактора роста плаценты для прогнозирования аномальной инвазии плаценты у пациенток рубцом на матке после кесарева сечения.
4. Оценить взаимосвязь между уровнем специфических белков беременности и морфологическими вариантами вращаения плаценты.
5. Разработать алгоритм акушерского мониторинга женщин с рубцом на матке после кесарева сечения для поэтапной оценки риска вращаения плаценты.

Научная новизна исследования

Выявлены значимые факторы риска вращаения плаценты при рубце на матке на основании анализа клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных методов исследования плацентарного гомеостаза с ранних сроков беременности. Показана высокая прогностическая информативность определения сывороточных концентраций ассоциированного с беременностью плазменного протеина А и альфа-фетопротейна для оценки риска вращаения плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Расширены представления о патогенезе вращаения плаценты на основании изучения проангиогенного фактора роста и биохимических маркеров формирования и функционирования плаценты.

Предложена методика прогнозирования вращаения плаценты у беременных с рубцом на матке на основании многофакторного анализа клинико-анамнестических данных, дополненных ультразвуковыми и лабораторными предикторами с помощью математического моделирования.

Впервые разработана шкала прогноза вращаения плаценты, позволяющая с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3% прогнозировать риск данного осложнения у беременных с рубцом на матке.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказана высокая значимость клинико-анамнестических критериев, совокупность которых позволяет прогнозировать риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения в ранние сроки беременности.

Результативно использованы определяемые в рамках стандартной скрининг-программы диспансеризации показатели специфических белков беременности (РАРП-А, АФП и ХГЧ), установлено их прогностическое значение на основании определения диагностических пороговых показателей. Установлена информативность определения сывороточной концентрации альфа-фетопротеина в сроки гестации 20-25 недель для повышения точности прогноза врастания плаценты.

В соответствии со шкалой прогноза врастания плаценты разработан алгоритм последовательного мониторинга беременных с рубцом на матке и высоким риском врастания плаценты.

Методология и методы исследования

Научно-исследовательская работа выполнена в период с 2018 по 2020 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Ремнева О.В.). Клинические наблюдения и сбор материала выполнены на клинической базе кафедры – в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.).

Для решения поставленных в исследовании задач работа проводилась в два этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе работы (2012-2017 гг.) выполнена верификация клинико-анамнестических факторов риска врастания плаценты и проведена оценка клинической информативности биохимических предикторов данного осложнения у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения (I группа, n=75). Группа была сформирована методом целенаправленной выборки, у всех пациенток вращание плаценты было подтверждено методом гистологического исследования: placenta accreta выявлена у 29 женщин, placenta increta – у 44 и placenta percreta – у двух пациенток.

Оценка клинико-анамнестических факторов риска врастания плаценты была выполнена на основании сравнения с показателями 150 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения без аномалий прикрепления плаценты (II группа). Все пациентки были обследованы согласно нормативным документам Минздрава России (приказ № 572н) и Алтайского края (приказ № 166 и приказ № 579) [55, 58, 59].

В соответствии с задачами работы, по результатам первого этапа исследования выполнено определение отношения шансов вращания плаценты с помощью однофакторного анализа, по результатам которого был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с включением всех потенциальных факторов риска, установленных при проведении однофакторного анализа. Конечной точкой данного этапа исследования явилось составление оценочно-прогностической шкалы риска вращания плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

На втором этапе работы (2018-2020 гг.) выполнена оценка уровня фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина в динамике гестации у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе у 83 женщин с формированием плаценты в проекции рубца по результатам УЗИ в 12-14 недель гестации. У всех беременных выполнена оценка риска вращания плаценты по предложенной шкале. После завершения беременности из числа женщин, обследованных на втором этапе работы, были сформированы три группы: группа пациенток с гистологически верифицированным вращанием плаценты (III группа

– 23 женщины) и две группы сравнения: IV группа – 60 беременных с формированием плаценты в проекции рубца по результатам УЗИ в 12-14 недель гестации без аномалий прикрепления плаценты; V группа – 37 беременных без аномалий локализации и прикрепления плаценты. После анализа результатов обследования и родоразрешения женщин III, IV и V групп был разработан алгоритм поэтапного прогнозирования и диагностики врастания плаценты.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Вращение плаценты у беременных с рубцом на матке является мультифакторным осложнением гестации, риск которого сопряжен в равной мере с неоднократными эпизодами предшествующего абдоминального родоразрешения и факторами отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.
2. Оценочно-прогностическая шкала, составленная с учетом клинικο-анамнестических факторов и специфичных для гестационного процесса биохимических маркеров, позволяет прогнозировать риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3%.
3. Более точное формирование группы риска врастания плаценты возможно посредством определения сывороточной концентрации альфа-фетопротеина во втором триместре беременности, показатели которой находятся в прямой корреляционной зависимости с экспрессией фактора роста плаценты и ассоциированы с глубиной инвазии плаценты по данным гистологического исследования.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций определялась большим количеством единиц наблюдения и достигнута посредством использования современных методов математической обработки цифрового материала с помощью пакета

статистического программного обеспечения MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902). Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро–Уилка (W-тест). Корреляцию количественных показателей оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей дополнительно вычислялся критерий согласия χ^2 . При оценке факторов риска врастания плаценты эффект воздействия каждого фактора оценивался по величине отношения шансов (OR) и относительного риска (RR). Моделирование вероятности врастания плаценты осуществлялось методом логистической регрессии с включением потенциальных предикторов, а их ранжирование проводилось по стандартизированным коэффициентам регрессии β . Для определения пороговых значений концентраций специфических белков беременности оценивали чувствительность и специфичность посредством ROC-анализа. Критический уровень значимости различий определен как $\leq 0,05$.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, систематизации литературных данных по теме диссертации. Автор лично принимал участие в качестве хирурга в большинстве операций (более 90%), осуществлял забор и подготовку тканей, полученных в ходе операции кесарева сечения (послед с резецированной стенкой матки в области врастания плаценты), а так же удаленные ткани в случаях проведения гистерэктомии, участвовал в подготовке проб для определения сывороточных концентраций альфа-фетопротеина и фактора роста плаценты. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов. Непосредственное участие автора в получении исходных данных, их обработке и интерпретации – более 90%; участие в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы, подготовка

основных публикаций по выполненной работе – 100%. Все представленные в работе выводы и положения получены лично автором.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Основные положения и рекомендации для практического здравоохранения апробированы и внедрены в клиническую практику женских консультаций и акушерских стационаров КГБУЗ «Родильный дом № 1, г. Барнаул», КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр». Результаты работы используются при проведении сертификационных циклов и в программах НМО для врачей, находят отражение в лекциях и на практических занятиях со студентами, а также на семинарах и конференциях с клиническими ординаторами акушерами-гинекологами, проводимых на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международном форуме по здоровью материнства и младенчества Центрально-азиатского региона «Шелковый путь», Китай, (г. Урумчи, 2016); Всероссийской конференции акушеров-гинекологов с международным участием «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», посвященной 60-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМУ (Барнаул, 2017); II международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2018); XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019); краевой научно-практической конференции «Итоги работы акушерско-гинекологической службы Алтайского края за 2019 год и задачи на 2020 год» (Барнаул, 2020).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах из списка ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 31 таблицей. Список литературы состоит из 190 источников (71 отечественных и 119 иностранных).

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ, ДИАГНОСТИКЕ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ТАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология, факторы риска и патогенез вращаения плаценты

Вращаение плаценты впервые было описано в 1937 году С. Irving and А.Т. Hertig как «невозможность отделить плаценту от стенки матки после рождения плода» и на протяжении многих десятилетий считалось крайне редким патологическим состоянием [113]. В последние годы регистрируется многократное увеличение числа случаев вращаения плаценты, которое в 75-90% наблюдений сочетается с ее предлежанием [81, 131, 137, 147, 159]. По мнению многих авторов, атипичные плацентации стали всемирной «эпидемией» ятрогенного характера, поскольку напрямую сопряжены с неуклонным ростом количества предыдущих кесаревых сечений и других внутриматочных вмешательств [13, 37, 88, 114, 115, 125]. К аномальному прикреплению плаценты относят плотное приращение (*placenta adhaerens*) и вращаение плаценты. Структурные особенности различных разновидностей вращаения (*placenta accreta*, *increta*, *percreta*) в практическом акушерстве объединяются термином «*placenta creta*» [8, 124, 152]. Согласно наблюдениям Н.С. Wong et al. (2008), наиболее распространенной морфологической формой вращаения плаценты является *placenta accreta*, которая встречается в 75% случаев и характеризуется проникновением ворсин трофобласта до мышечного слоя матки. *Placenta increta*, или погружение элементов плаценты в миометрий, регистрируется в 18% случаев [102]. И только у 7% беременных с вращаением при гистологическом исследовании верифицируется *placenta percreta*, характерной особенностью которой является инвазия ворсин, доходящая до серозного слоя и/или соседних органов [102]. Дифференцировать различные

виды вращения плаценты на основании макроскопического и даже гистологического исследования довольно сложно, однако независимо от морфологического варианта placenta creta может являться причиной акушерских осложнений, ассоциированных с материнской летальностью вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей [8].

В течение последних десятилетий практически во всех странах мира отмечалось значительное увеличение частоты абдоминального родоразрешения [20]. А.Р. Betran et al. (2016) проанализировали показатели 121 страны и установили, что в период с 1990 по 2014 год глобальный средний уровень кесарева сечения вырос на 12,4% (с 6,7% до 19,1%) со среднегодовым темпом роста на 4,4% [178]. В нашей стране частота кесарева сечения также имела неуклонную тенденцию к росту и в 2017 году достигла 29,3% [45].

По данным мировой статистики, распространенность placenta creta увеличивалась пропорционально мировой тенденции роста частоты кесарева сечения и за последние 50 лет возросла более чем в 170 раз [10, 61, 117, 119, 125, 137, 173]. Многие авторы сообщают, что если в 1970-х годах вращение плаценты встречалось в одном случае на 4 027 беременностей, то в 2002 году данное осложнение регистрировалось уже в одном случае на 500-2500 родов [123, 158, 190]. Исследования Т. Angstmann et al., опубликованные в 2010 году, констатировали, что различные варианты вращения наблюдаются в одном случае на 2500-7000 родов и составили прогноз вероятности их роста в будущем до одного случая на 533-2500 родов [174]. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенное в скандинавских странах с 2009 по 2012 гг., подтвердило данную тенденцию и показало, что средняя частота вращения плаценты составляет 3,4 на 10 000 родов [79].

Сопряженность увеличения числа случаев вращения плаценты с неуклонным ростом количества кесаревых сечений подтверждается многими исследователями: отмечено, что в странах с высоким уровнем абдоминального родоразрешения частота данного осложнения имеет наиболее высокие значения [61, 117, 119, 125, 137, 173]. По мнению большинства исследователей, наиболее

важным фактором риска врастания плаценты является количество предыдущих кесаревых сечений [71, 99, 120, 149, 183]. С.Р. Warshak et al. (2010) представили данные, что одно кесарево сечение в анамнезе увеличивает риск врастания плаценты в семь раз, а три и более – в 56 раз [99]. Ряд исследований констатирует, что риск врастания плаценты при одном кесаревом сечении составляет 11-24% и увеличивается до 67% после четырех и более перенесенных операций [71, 183]. В работе R.M. Silver et al. (2006) убедительно показано, что у пациенток с шестью случаями предшествующих абдоминальных родов отношение шансов врастания плаценты увеличивается в 30 раз в сравнении с женщинами после однократного кесарева сечения [119].

Вместе с тем, в доступной литературе встречаются работы, подвергающие сомнению исключительную роль предшествующего кесарева сечения в формировании врастания плаценты. В 2019 году В.Б. Цхай и соавт. представили два клинических наблюдения врастания плаценты во внутренний зев шейки матки у беременных с предлежанием плаценты, не имеющих рубца на матке [51]. Некоторые авторы указывают на низкую частоту предыдущего абдоминального родоразрешения у пациенток с врастанием плаценты, составляющую 12-16% [75, 147].

Анализ случаев врастания плаценты также указывает, что данное осложнение часто сочетается не только с наличием рубца на матке, но и с предлежанием плаценты [31, 100, 119, 137]. В работе К.Е. Fitzpatrick et al. (2012) отмечено, что в 62% наблюдений имеет место сочетание этих двух патологических факторов [111]. Многоцентровое рандомизированное исследование, опубликованное в 2016 году, позволяет сделать заключение, что предлежание плаценты является самым важным фактором риска: об этом сообщалось в 49% всех случаев врастания плаценты [79]. А по мнению И.В. Бариновой и соавт. (2018), локализация плаценты в области рубца на матке в большинстве случаев сопровождается патологией ее прикрепления [8].

Таким образом, доминирующими факторами риска врастания плаценты в настоящее время считаются перенесенные ранее операции кесарева сечения

и предлежание плаценты, хотя сведения о вероятности их сочетания противоречивы, а частота, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 4% до 100% [31, 140, 147].

К дополнительным факторам риска врастания плаценты многие исследователи относят «болезни оперированной матки», под которыми понимают любые вмешательства, нарушающие гистоархитектонику ее стенок (кюретаж, миомэктомия, гистероскопия, абляция эндометрия и др.) [39, 120, 138, 166]. В работе C.R. Warshak et al. (2010) показано, что послеродовое кровотечение в анамнезе увеличивает частоту врастания плаценты в 6 раз [99]. В публикации Л.Д. Белоцерковцевой и соавт. (2017) риск врастания плаценты ассоциируется с высоким акушерским паритетом, осложнениями послеродового периода, наличием гинекологических инфекционно-воспалительных заболеваний в анамнезе [61]. Ряд исследователей указывают на прямую зависимость между риском врастания плаценты и возрастом женщины старше 35 лет, а также курением [71, 110, 123, 144, 150, 165, 183, 190]. Однако не все исследования подтверждают значение данных факторов риска [111]. Отдельными авторами констатируется, что среди пациенток с врастанием плаценты встречаются первобеременные с отсутствием внутриматочных вмешательств в анамнезе [12, 143].

Несмотря на существующие противоречия, большинство исследователей сходятся во мнении, что первостепенное значение в процессе патологической инвазии трофобласта принадлежит материнским факторам, ассоциированным с неполноценностью эндометрия, развившейся в результате различных механических повреждений, воспалительных изменений и расстройств микроциркуляции [85, 116, 175, 189]. Наличие морфологического дефекта децидуальной оболочки матки способствует нарушению регуляторных процессов роста и торможения, избыточному гравидарному ангиогенезу сосудов матки и существенно искажает процессы инвазии, пролиферации и миграции трофобласта [87, 92, 141, 145, 175]. В литературе подробно описаны такие макро- и микроскопические изменения, характерные для данного патологического состояния, как аномальная маточно-плацентарная васкуляризация в месте

врастания плаценты и бесконтрольная инфильтрация ворсинами хориона, выходящая за границы зоны Нитабуха [28, 92, 135, 145].

Вышеизложенная патогенетическая концепция подтверждается многочисленными клиническими исследованиями. По мнению А.П. Милованова и соавт. (2017), основной причиной врастания плаценты являются предсуществующие дефекты заживления операционной раны и избыточная рубцовая ткань в области кесаревых сечений [37]. В работе Р. Tantbirojn et al. (2008) также указывается, что инвазия трофобласта с беспрепятственным прорастанием в глубокие слои миометрия происходит за счет дегенерации межклеточного матрикса рубцовой ткани [175]. И.В. Барина и соавт. (2018) считают, что морфологическим субстратом *placenta creta* может служить изменение соотношения нормальных гистологических компонентов в виде отсутствия или истончения децидуальной оболочки и ее фиброзных изменений [8]. Исследования А.П. Милованова и соавт. (2009), Т. Hannon et al. (2012), Р. Tantbirojn et al. (2008) доказали, что в патогенезе врастания плаценты имеет место сочетание нескольких факторов, наиболее значимыми из которых являются деструктивное воздействие вневорсинчатого трофобласта на компоненты стенки матки вследствие отсутствия децидуальной пластинки, ограничивающей его инвазию, локализацию плацентарной ткани в зоне истонченного миометрия и расслоение рубца [38, 100, 175].

Таким образом, современный взгляд на патогенез врастания плаценты предполагает наличие патологических изменений как со стороны материнских (изменение губчатого слоя децидуальной оболочки), так и плодовых (патологическая инвазия трофобласта) факторов, управляющих процессами имплантации и плацентации. Вместе с тем, наличие противоречий, встречающихся в многочисленных научных исследованиях, посвященных проблеме врастания плаценты, не позволяет сделать однозначное заключение о факторах риска и некоторых элементах патогенеза данного осложнения, что диктует необходимость дальнейших исследований в этой области.

1.2 Диагностика вращения плаценты визуализирующими методами

Поскольку вращение плаценты на дородовом этапе чаще всего не имеет клинических проявлений, большое значение приобретает антенатальная диагностика данного осложнения как метод профилактики материнской и перинатальной смертности. До внедрения в практику визуализирующих методов исследования (УЗИ, МРТ) патологию прикрепления плаценты обнаруживали только в III периоде естественных родов или в ходе оперативного родоразрешения. На сегодняшний день золотым стандартом диагностики вращения плаценты является УЗИ, проводимое трансбдоминальным или трансвагинальным доступом с обязательным использованием режима цветового доплеровского картирования (ЦДК), что существенно уменьшает количество ложноположительных заключений [86, 89, 164, 168]. К ультразвуковым признакам вращения плаценты относят истончение (потерю) четкой гипэхогенной границы между плацентой и миометрием, визуализацию элементов плаценты в зоне миометрия, наличие аномальных сосудистых лакун в субплацентарном пространстве и подлежащем миометрии, увеличение количества расширенных межворсинчатых лакун, деформацию контура передней стенки матки в виде «грыжевого» выпячивания и др. [30, 32, 105]. Кроме того, критериями вращения плаценты, выявляемыми при использовании режима ЦДК, считаются утеровезикальная и субплацентарная гиперваскуляризация, расширенные неправильные сосуды с диффузным лакунарным потоком, наличие в области лакун миометрия артериального, венозного и смешанного кровотока с пиковой систолической скоростью более 15 см/с и низкой резистентностью [86, 89, 168].

При оценке диагностической значимости различных эхографических маркеров вращения плаценты О.А. Латышкевич (2015) установил, что у данного контингента беременных чаще всего (в 89,5%) определяется отсутствие гипэхогенной ретроплацентарной зоны, которое в 86,5% наблюдений сочетается с наличием плацентарных сосудистых лакун [31].

Закономерно, что выраженность ультразвуковой симптоматики зависит от локализации плаценты, глубины инвазии и площади поражения. Так, А.А. Хасанов (2016) указывает на отсутствие эхографических признаков placenta accreta, поскольку в этом случае не происходит инвазии плацентарной ткани в миометрий и формирования сосудистых анастомозов [65]. Для повышения диагностической точности используются и другие методы, позволяющие более детально оценить глубину инвазии трофобласта и определить степень вовлеченности прилежащих органов, в частности, 3D-УЗИ с цветовым доплеровским картированием и энергетическим доплером (3D ColourPowerDopplerUS). Характерными диагностическими признаками врастания плаценты при использовании данного метода являются множественные расширенные когерентные сосуды на границе серозной оболочки и мочевого пузыря в базальной проекции, интраплацентарная гиперваскуляризация, неразделимая котиледонная интервиллезная циркуляция, извитые сосуды с хаотичным разветвлением. По мнению А.В. Буштырева (2017), ультразвуковое исследование посредством объемной эхографии с доплерометрией является высокоинформативным методом диагностики врастания плаценты, а в качестве одного из наиболее значимых диагностических маркеров автор рассматривает индекс васкуляризации зоны рубца на матке, превышающий 50% [9]. Имеются указания на достоверное снижение периферического сосудистого сопротивления в бассейне обеих маточных артерий по результатам доплерометрии в 20-22 и в 35-36 недель гестации, а также на существенные различия показателей кровотока в артерии пуповины у беременных с предлежанием и врастанием плаценты в сравнении с таковыми при физиологической плацентации [21].

Ряд авторов в качестве наиболее информативного метода диагностики врастания плаценты рассматривает магнитно-резонансную томографию (МРТ), как без контрастирования, так и с применением контрастного вещества, поскольку данный метод обеспечивает хорошую визуализацию тканей и дает возможность получить изображение в нескольких плоскостях. В отечественной и зарубежной литературе последних лет опубликовано немало работ, в которых

активно обсуждается вопрос прогностической значимости различных методов диагностики вставания плаценты. По единодушному мнению исследователей, УЗИ и МРТ обладают сходными показателями диагностической ценности, чувствительности и специфичности [6, 154, 139, 155]. Так, О.А. Латышкевич (2015) при ретроспективном анализе 91 случая гистологически верифицированного вставания плаценты констатировал, что с помощью МРТ правильный диагноз на стадии антенатального обследования установлен у 81,3% пациенток, а у 18,7% из них исследование дало ложноотрицательный результат. Помимо этого, у 31% беременных группы сравнения результат МРТ-исследования оказался ложноположительным. Совпадение диагнозов вставания плаценты по данным УЗИ и МРТ зарегистрировано в 68,1% случаев. Точная антенатальная диагностика вставания плаценты при использовании обоих методов имела место у 88,7 % беременных, а в 11,3 % наблюдений оба метода не позволили установить верный диагноз [31]. На основании сравнительного анализа автор делает вывод, что оба метода (УЗИ и МРТ) обладают высокой чувствительностью и характеризуются хорошей прогностической значимостью положительного результата. Однако с точки зрения специфичности (т.е. способности безошибочно исключить диагноз) УЗИ значительно превосходит МРТ (96,3% против 20%) [31]. При прогнозировании степени инвазии плаценты методы УЗИ и МРТ также дали сопоставимый результат. Вместе с тем, при наличии *placenta accreta* диагностические возможности УЗИ были несколько выше, тогда как при более глубоком вставании (*placenta increta*, *percreta*) оба метода в равной мере обладали высокими показателями чувствительности [31].

Несмотря на повсеместное внедрение ультразвуковых скринингов и доступность МРТ, а также использование унифицированных описательных ультразвуковых критериев, некоторые исследователи отмечают, что от половины до двух третей случаев вставания плаценты остаются не выявленными до момента родоразрешения [105, 127, 179]. Представленный обзор свидетельствует, что абсолютно точных визуализирующих методов диагностики вставания плаценты в настоящее время не существует, а их диагностическая ценность проявляется

во второй половине беременности и достигает достоверных результатов только в третьем триместре.

На сегодняшний день не подвергается сомнению, что у каждой пациентки, особенно попадающей в группу риска (с наличием предлежания плаценты, одного и более рубца на матке, локализацией плаценты в области рубца), должен осуществляться целенаправленный диагностический поиск ультразвуковых признаков врастания плаценты в скрининговые сроки. Однако наличие недиагностированных традиционными методами случаев врастания диктует необходимость разработки и внедрения в широкую практику других маркеров данного осложнения, позволяющих прогнозировать вероятность врастания плаценты на начальных этапах диспансеризации беременных до появления клинических осложнений.

1.3 Возможности прогнозирования врастания плаценты с использованием биохимических маркеров

При физиологическом течении беременности процесс инвазии трофобласта, включающий в себя клеточную пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток, регулируется факторами роста и их рецепторами, гликопротеинами экстрацеллюлярного матрикса, цитокинами, интерферонами, гормонами, молекулами клеточной адгезии, факторами транскрипции [104, 128, 151]. Находясь под их строгим контролем и регуляцией, ворсины плаценты не проникают глубже базальной мембраны эндометрия и не соприкасаются с внутренним слоем мышечной оболочки матки. В норме инвазия цитотрофобласта происходит до тех пор, пока он не достигнет спиральных артерий, после чего изменяется дифференцировка и реакция его клеток, способствующая ремоделированию сосудов [80, 104, 109, 127, 136]. Клиническими проявлениями как недостаточной, так и избыточной инвазии трофобласта являются осложнения беременности,

которые до настоящего времени определяют высокий уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (преэклампсия, плацентарная дисфункция, вращение плаценты) [16, 25, 26, 52]. Протеолитическая активность клеток хориона регулируется функцией металлопротеиназ (MMP), вызывающих деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса матки по ходу миграции ворсин, однако, предлагаемый способ прогнозирования вращающейся плаценты посредством определения матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и их ингибиторов предполагает обследование женщин только во второй половине беременности [167]. По мнению ряда авторов, аномальный гравидарный рост маточных сосудов и избыточная инвазия трофобласта, происходящие на фоне неполноценной трансформации децидуальной оболочки матки, могут сопровождаться дисбалансом целого ряда биологически активных веществ и нарушением равновесия звеньев системы гемостаза, хотя не все публикации подтверждают роль активации пропротеолитического звена при вращении плаценты [28, 74, 87, 112, 163, 182, 186].

В качестве маркеров, позволяющих прогнозировать вращение плаценты (при отсутствии аномалий развития плода), в последние годы все чаще рассматриваются специфические белки плодово-плацентарного происхождения – α -фетопроtein (АФП) и β -хорионический гонадотропин (β -ХГЧ), поскольку доказано, что нарушение их экспрессии сопряжено с патологическим течением гестационного процесса [54, 60, 62, 82, 101, 146].

Альфа-фетопроtein – гликопротеин, который впервые обнаружен в сыворотке крови эмбриона человека более 60 лет назад и в настоящее время является компонентом пренатального скрининга для выявления нарушений развития ребенка [69]. Однако молекула АФП содержит различные функциональные последовательности, что свидетельствует о широком спектре его биологической активности. По мнению ряда исследователей, изменение концентрации АФП гораздо чаще ассоциировано с различными вариантами патологического течения беременности, чем с аномалиями развития плода [5, 69, 148, 171].

С нашей точки зрения, особый интерес представляет ретроспективный анализ оценки биохимических предикторов с использованием многомерной логистической регрессии, проведенный у 316 женщин с полным предлежанием плаценты на базе больницы Zekai Tahir Burak (Анкара, Турция) в период с 2009 по 2015 годы [82]. При этом для прогнозирования вращаения плаценты на основе результатов скрининг-тестирования все беременные были разделены на две группы. В первую группу вошли 204 женщины с предлежанием плаценты без ее вращаения. Вторую группу составили 112 пациенток с вращением плаценты, среди которых была выделена подгруппа, состоящая из 51 беременной с последующей гистерэктомией, проведенной в процессе оперативного родоразрешения. Из анализа были исключены все факторы, которые могли оказать влияние на уровень специфических белков: ВПР плода, беременность после ВРТ, многоплодие, наличие системных заболеваний, курение и употребление алкоголя. Результаты данного исследования показали, что уровень альфа-фетопroteина в материнской сыворотке, превышающий пороговое значение, (1,25 МоМ с чувствительностью 85,94% и специфичностью 71,43%, $p=0,036$) может являться независимым предиктором вращаения плаценты, требующего гистерэктомии ($OR=25,329$, [95% CI: 1,487-43,143, $p=0,025$]). Полученные результаты вполне согласуются с данными Т.Н. Hung et al. (1999), Y. Oyelese and J.C. Smulian (2006), констатирующими, что около половины (45%) беременных с вращением плаценты имеют повышенный уровень АФП [131, 165]. А согласно наблюдениям Pooja Verma et al. (2016), только у одной из 15 пациенток с вращением плаценты уровень АФП не превышал 2,5 МоМ [188].

Общепризнанным протектором ранних сроков беременности является хорионический гонадотропин – специфический гормон гестации, который появляется в крови и моче только при беременности и исчезает вскоре после ее завершения [54]. Уровень β -ХГЧ рассматривается в качестве маркера плацентации на основании его участия в дифференцировке цитотрофобласта и регуляции иммуносупрессии посредством блокирования фагоцитоза клеток цитотрофобласта [118, 184]. При сравнении уровня β -ХГЧ в первом триместре

беременности у женщин трех групп (при физиологической беременности, предлежании плаценты и ее вращении), О. Thompson et al. (2015) выявили снижение его количественных значений в последней группе [106]. Другие авторы, напротив, указывают на повышение экспрессии β -ХГЧ у женщин с предлежанием и вращением плаценты [165].

Кроме того, немаловажную роль в процессе инвазии трофобласта играет ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A), продуцируемый формирующейся плацентой в период высокой активности инвазионного трофобласта [27, 67]. PAPP-A, не являясь специфическим белком беременности, относится к цинксодержащим металлопротеиназам, повышает активность инсулиноподобных факторов роста (IGF), расщепляя IGF-связывающий белок (IGFBP-4) и приводя, тем самым, к высвобождению биологически активного IGF-I [27, 67, 101]. В рутинной акушерской практике определение PAPP-A используется в качестве биохимического маркера хромосомных аномалий, однако при отсутствии таковых низкий уровень данного белка в ряде исследований ассоциируется с развитием преэклампсии и формированием задержки роста плода [60, 107, 122, 153].

В доступной литературе встречаются публикации, предполагающие наличие корреляции между повышенным риском вращения плаценты и увеличением уровня PAPP-A в первом триместре беременности [106, 118, 161]. Так, N. Desai et al. (2014) при анализе 82 случаев предлежания плаценты, в 16 из которых имело место ее вращение, установили, что медиана показателя PAPP-A при наличии *placenta increta* была существенно выше, чем у женщин без данного осложнения и составила 1,68 и 0,98 MoM ($p=0,002$) соответственно [101]. Данная тенденция подтверждается в работах D. Lyell et al. (2015), О. Thompson et al. (2015) и Efser Oztas and al. (2016) [82, 106, 118].

Среди дополнительных лабораторных предикторов вращения плаценты рассматривается определение сывороточного уровня креатинкиназы, внеклеточной плодовой ДНК и м-РНК человеческого плацентарного лактогена, причем тест на выявление последней показал высокую чувствительность

и оказался отрицательным в случаях ложноположительной диагностики по УЗИ [9, 96, 101, 169].

В настоящее время установлено, что в нормальном процессе инвазии трофобласта существенная роль принадлежит не только биохимическим маркерам, специфичным для гестационного процесса, но и проангиогенным факторам, в частности, сосудисто-эндотелиальному (VEGF, СЭФР) и плацентарному факторам роста (PlGF, ФРП) [114, 181]. В отечественной и зарубежной литературе существует достаточно сведений, указывающих на то, что полноценное развитие плаценты зависит от взаимодействия сосудистых факторов роста (СЭФР, ФРП) и их рецепторов (pСЭФР-1, -2 и -3), которые при нормальном течении беременности контролируют выработку большого количества белков и гормонов клетками трофобласта [94, 95, 177, 187]. При этом гипоксия стимулирует пролиферацию экстравиллезного трофобласта и трансляцию мРНК VEGF, а нормоксия обладает ингибирующим эффектом [80, 160, 162, 181]. В то же время локальная ишемия в проекции рубца на матке может стимулировать миграцию бластоцисты в эту область за счет повышения экспрессии генов ряда регуляторных белков [80, 100, 114, 162].

Существует мнение, что растворимые изоформы pСЭФР-1, -2 могут регулировать биологическую активность ФРП и СЭФР, а, следовательно, принимать участие в патогенезе аномального прикрепления плаценты [103]. При исследовании гистологических образцов установлено, что у пациенток с вращанием плаценты имеет место повышение активности СЭФР на фоне уменьшения специфических рецепторов (рецептора-2 СЭФР, растворимого рецептора-2). Однако, выявленные изменения не рассматриваются авторами как специфичные для патологической плацентации, и, вероятнее всего, связаны с нарушением баланса между факторами, способствующими и препятствующими инвазии трофобласта, регулирующими глубину и степень инвазии плодного яйца [16].

Несмотря на все возрастающий научный интерес, вопрос прогнозирования аномальной плацентации посредством определения биохимических маркеров

остается дискуссионным, поскольку имеющиеся на сегодняшний день исследования демонстрируют противоречивые результаты [82, 146].

Представленный обзор позволяет предположить, что определение уровней специфических белков беременности и проангиогенных факторов роста в первом и втором триместрах гестации может быть полезным для ранней идентификации группы беременных с высоким риском вставания плаценты.

1.4 Родоразрешение беременных с вставанием плаценты

В настоящее время не вызывает сомнений, что выделение группы риска вставания плаценты и своевременная антенатальная диагностика данного осложнения необходимы для выполнения целого ряда организационных мероприятий, позволяющих не только предотвратить материнскую летальность, но и обеспечить органосохраняющую технику хирургического вмешательства, уменьшить продолжительность операции, снизить объем кровопотери, вероятность послеоперационных осложнений и длительность госпитализации. В отдельных отечественных публикациях высказывается мнение, что подобные операции должны быть доступны в любом стационаре РФ [49]. Однако большинство исследователей считают, что только заблаговременная госпитализация беременных с установленным или предполагаемым вставанием плаценты в акушерские стационары 3-го уровня, обеспеченные соответствующей материально-технической базой и кадровыми ресурсами, может гарантировать благоприятный исход для матери и плода. Оказание помощи подобным пациенткам представляет собой сложную задачу даже при плановом абдоминальном родоразрешении, наличии современных кровосберегающих технологий и опытной междисциплинарной команды специалистов, поскольку всегда сохраняется риск массивного кровотечения, и в ряде случаев клиническая ситуация не оставляет выбора в пользу органосберегающего родоразрешения [10, 84, 126].

Значение органосохраняющих операций в сравнении с акушерской гистерэктомией переоценить сложно, поскольку общий объем кровопотери в процессе выполнения гистерэктомии по поводу врастания плаценты в большинстве случаев превышает 3 000 мл [148]. По данным М.М. Chou (2015), величина кровопотери у пациенток с вращением плаценты при гистерэктомии составляет $4445,7 \pm 996,48$ мл (с диапазоном от 1 040 до 15 000 мл) [176].

По мнению многих авторов, сохранение органа в процессе оперативных родов возможно лишь в условиях существенного снижения объема кровопотери. Современная оперативная техника позволяет минимизировать кровопотерю посредством применения донного кесарева сечения и выполнения метропластики путем иссечения стенки матки в области вращения [43, 180, 185]. Для обеспечения данного объема операции в настоящее время используются как экстравазальные, так и эндоваскулярные способы гемостаза, позволяющие уменьшить приток артериальной крови к нижнему сегменту матки. В первом случае производится перевязка магистральных сосудов (маточных и внутренних подвздошных артерий), позволяющая изменить характер и направление кровотока, а также наложение компрессионных швов на область нижнего маточного сегмента [12, 19, 132, 134]. Однако, в связи с наличием коллатерального кровоснабжения перешеечной области и нижнего сегмента матки, эффективность двусторонней перевязки маточных артерий не превышает 50%, а эффект от лигирования подвздошных сосудов и использования компрессионных швов достигается в 85-88% и 85-96% случаев соответственно [91, 97, 133]. При этом следует отметить, что наложение компрессионных швов на нижний сегмент матки доступно узкому кругу квалифицированных хирургов, так как требует вхождения в подбрюшинное пространство, глубокого отделения мочевого пузыря и имеет высокий процент осложнений [49, 66, 70].

К эндоваскулярным методам, применяемым с целью минимизации кровопотери, относятся такие рентген-интервенционные технологии, как катетеризация, баллонирование и эмболизация магистральных артерий [31, 42, 72, 78, 156]. Практический опыт показал, что гемостатический эффект

при использовании данных методов сопоставим с таковым при применении экстравазальных технологий и составляет от 86% до 91%. Вместе с тем, характерные для данной техники осложнения (тромбоз и повреждение сосудов, ишемизация нижних конечностей) диктуют необходимость поиска альтернативных методов гемостаза [76, 97, 133].

Отсутствие ожидаемого гемостатического эффекта от вышеописанных методов большинство исследователей связывают с особенностями кровоснабжения матки. При этом тело матки кровоснабжается за счет восходящей ветви маточной артерии и нисходящей яичниковой артерии, в то время как кровоснабжение нижнего сегмента, области перешейка и шейки матки осуществляется из нисходящей ветви маточной артерии, влагалищных, шейечных артерий, верхней пузырной и срамной артерий, между которыми существует широкая сеть мелких анастомозов [44, 133]. В работе В.Б. Цхая и соавт. (2015) убедительно показано, что использование технологий, позволяющих блокировать кровотоки в области тела матки, не исключает высокой вероятности продолжения нижнесегментного кровотечения [48]. К эффективным методам остановки подобных видов кровотечения в настоящее время относят применение вагинального и маточного модулей баллонного катетера Жуковского, которые осуществляют компрессию коллатеральной сети сосудов малого таза и создают условия для выполнения органосохраняющих операций [44].

В последние годы широкое распространение в акушерской практике получили местные гемостатические препараты и системы для возврата аутологичной крови [44]. Так, исследование С.В. Барина и соавт. (2016) свидетельствует, что совместное применение двухбаллонного катетера Жуковского и местного гемостатика «Гемоблок» в сравнении с изолированным использованием баллонной тампонады матки позволяет снизить количество органосохраняющих операций в 9,1 раза, объем кровопотери в 1,7 раза, число массивных кровопотерь (более 2 000 мл) в 2,3 раза [45]. Кроме того, разрабатываются технологии ведения пациенток с послеродовым кровотечением, обусловленным вращением плаценты, с использованием электрохирургической

гистерорезектоскопии, позволяющей удалить патологический фрагмент плаценты и иссечь видоизмененную плацентарную площадку [1].

Таким образом, в литературе последних лет практически не дискутируется вопрос, касающийся объема оперативного вмешательства при вращении плаценты. Но при этом широко обсуждаются хирургические стратегии, позволяющие сохранять детородный орган с минимальными потерями для общего здоровья пациенток [12, 44, 65]. В то же время, на сегодняшний день не существует идеального метода хирургического гемостаза, способного полностью предотвратить массивную кровопотерю и гистерэктомию при аномальной инвазии плаценты.

1.5. Резюме

Поскольку вращение плаценты относится к числу акушерских осложнений, потенциально опасных для жизни матери и плода, решающее значение в определении стратегии родоразрешения и благоприятного исхода беременности принадлежит своевременному прогнозированию и дородовой диагностике. Высокий риск материнской смертности, связанной с вращением плаценты, диктует необходимость проведения комплексного анализа различных подходов к ведению беременных с данным осложнением в зависимости от информативности методов антенатального прогнозирования и диагностики. Существующие на сегодняшний день методологические подходы базируются на разрозненных анамнестических данных и недостаточно разработанных диагностических критериях. Исследования последних лет показывают, что идентификацию группы риска вращающейся плаценты целесообразно проводить в ранние сроки беременности, поскольку именно такой подход позволяет верифицировать группу беременных, требующих проведения прицельного и расширенного антенатального мониторинга. Основными вопросами, требующими дальнейшего

изучения, являются поиск предикторов вращаения плаценты, доступных для использования в практическом здравоохранении, и проблемы своевременной диагностики данного осложнения. При этом наиболее перспективным направлением прогнозирования нам представляется поэтапный и многофакторный анализ, включающий клинико-анамнестические данные, результаты биохимического тестирования (в том числе проводимого в рамках стандартной программы диспансеризации) и методы инструментальной визуализации. Дальнейшие исследования в указанных направлениях могут существенно улучшить акушерский прогноз для матерей и новорожденных при вращении плаценты, поэтому научные изыскания в данной области представляются нам весьма перспективными.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. кафедрой – д.м.н., доцент Ремнева О.В.). В рамках запланированной работы были обследованы и родоразрешены 345 женщин с рубцом на матке в период с 2012 по 2020 гг. Научно-исследовательский проект был утвержден 20 марта 2018 г. (протокол № 3), соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО «Алтайский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения РФ. План проведения научно-исследовательской работы был разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Все пациентки добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические наблюдения и сбор материала выполнены на клинической базе кафедры – в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.).

Для решения поставленных в диссертационном исследовании задач работа проводилась в два этапа.

На первом этапе работы (период наблюдения – с 2012 по 2017 гг.) в ходе одномоментного (поперечного) исследования проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических параметров, особенностей течения беременности, данных ультразвукового и клинико-лабораторного обследования у 75 женщин

с вращением плаценты, подтвержденным методом гистологического исследования (I группа): placenta accreta выявлена у 29 женщин, placenta increta – у 44 и placenta percreta – у двух пациенток. На данном этапе исследования (случай-контроль) выполнена верификация клиничко-анамнестических факторов риска вращаения плаценты и проведена оценка клинической информативности биохимических предикторов данного осложнения в сравнении с показателями 150 беременных с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты (II группа). Участницы ее подбирались методом целенаправленной выборки из числа женщин с рубцом на матке, родоразрешенных в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр» в течение 2016-2017 гг. Дизайн первого этапа работы представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн I этапа исследования

Критерии включения в I группу: женщины с рубцом на матке после кесарева сечения, одноплодная беременность и гистологически верифицированное вращение плаценты.

Критерии исключения из I группы: гистологически верифицированное вращение плаценты у женщин, не имевших в анамнезе эпизодов абдоминального родоразрешения, многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода.

Критерии включения во II группу: женщины с одноплодной беременностью и рубцом на матке после кесарева сечения без аномалий прикрепления плаценты, состоявшие на диспансерном учете по беременности с ранних сроков, с выполненными биохимическими и ультразвуковыми скрининг-тестами.

Критерии исключения из II группы: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, поздняя явка или нерегулярное наблюдение, тяжелые осложнения беременности и декомпенсированные соматические заболевания.

В соответствии с задачами работы, по результатам первого этапа исследования были верифицированы клинико-анамнестические факторы риска, выполнено определение отношения шансов вращаения плаценты с помощью однофакторного анализа, проведена оценка клинической информативности биохимических предикторов вращаения плаценты и анализ диагностической информативности ультразвуковых маркеров данного осложнения. По результатам однофакторного анализа был проведен логистический регрессионный анализ с включением всех потенциальных факторов риска, установленных при проведении однофакторного анализа. Конечной точкой данного этапа исследования явилось составление оценочно-прогностической шкалы риска вращаения плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в которой для количественной оценки значения исследуемого признака, увеличивающего вероятность вращаения плаценты, были использованы веса Байеса на основе определения отношения правдоподобия (LR – likelihood ratio). При формировании данной шкалы были учтены все статистически значимые факторы, приводящие к увеличению шансов данного осложнения.

На втором этапе работы в течение 2018-2020 гг. выполнена оценка уровня фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина в динамике гестации у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе у 83 женщин с формированием плаценты в проекции рубца по результатам УЗИ в 12-14 недель гестации.

Дизайн второго этапа представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн II этапа исследования

У всех беременных выполнена оценка факторов вращаения плаценты по предложенной шкале. После завершения беременности из числа женщин, обследованных на втором этапе работы, были сформированы три группы: группа пациенток с гистологически верифицированным вращением плаценты (**III группа** – 23 женщины) и две группы сравнения:

IV группа – 60 беременных с формированием плаценты в проекции рубца по результатам УЗИ в 12-14 недель гестации без аномалий прикрепления плаценты (в том числе 12 пациенток с предлежанием плаценты);

V группа – 37 беременных без аномалий локализации и прикрепления плаценты.

Критерии включения в III группу: женщины с рубцом на матке после кесарева сечения, одноплодной беременностью и гистологически верифицированным врастанием плаценты, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из III группы: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в IV группу: женщины с одноплодной беременностью и рубцом на матке после кесарева сечения, диспансерный учет по беременности с ранних сроков, регулярное наблюдение, выполнение биохимических скрининг-тестов, локализация формирующейся плаценты в проекции рубца по результатам ультразвукового исследования в 12-14 недель гестации, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из IV группы: многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, поздняя явка или нерегулярное наблюдение, локализация формирующейся плаценты вне зоны рубца по результатам ультразвукового исследования в 12-14 недель гестации, тяжелые осложнения беременности и декомпенсированные соматические заболевания, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в V группу: женщины с рубцом на матке после кесарева сечения без аномалий локализации и прикрепления плаценты, диспансерный учет по беременности с ранних сроков гестации, выполнение биохимических скрининг-тестов, регулярное наблюдение, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из V группы: многоплодная беременность, локализация формирующейся плаценты в проекции рубца по результатам ультразвукового исследования в 12-14 недель гестации, врожденные пороки развития плода, поздняя явка или нерегулярное наблюдение, тяжелые осложнения беременности и декомпенсированные соматические заболевания, отказ от участия в исследовании.

После анализа результатов обследования и родоразрешения женщин III, IV и V групп был разработан алгоритм поэтапного прогнозирования и диагностики вращающейся плаценты, после чего были сделаны окончательные выводы.

2.1 Клиническая характеристика обследованных женщин

2.1.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток I и II групп

У всех пациенток был подробно проанализирован акушерско-гинекологический и соматический анамнез. Оценивали акушерский паритет, количество перенесенных операций кесарева сечения и показания к первому случаю абдоминального родоразрешения, наличие осложнений в послеродовом периоде, интергенетический интервал, наличие гинекологических заболеваний и оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе. Также изучалось течение настоящей беременности, наличие акушерских осложнений, анализировалась локализация плаценты и ее миграция в течение гестации. Особое внимание уделялось результатам биохимического тестирования в конце I – начале II триместров и данным ультразвуковой диагностики в динамике беременности. Социальная характеристика женщин представлена в таблице 1.

Возрастная характеристика показала, что средний возраст беременных I группы составил $32,4 \pm 4,3$ года и был выше, чем возраст женщин II группы – $30,6 \pm 4,6$ года ($p=0,004$). В I группе женщин в возрасте от 31 года и старше было существенно больше (45 пациенток, что составляет 60,0%), чем во II группе (67 беременных, т.е. 44,7%, $p=0,0431$).

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что практически по всем социальным параметрам женщины групп сравнения были сопоставимы. Единственное различие заключалось в том, что количество курящих женщин в I группе было значительно больше, чем во II группе.

Таблица 1 – Социальная характеристика женщин I и II групп

Признак	Группы женщин				
	I (n=75)		II (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет					
21-30	30	40,0	83	55,3	0,043
31-35	30	40,0	39	26,0	0,046
Старше 35	15	20,0	28	18,7	0,957
Профессия					
Служащие	32	42,7	52	34,7	0,306
Рабочие	14	18,7	48	32,0	0,052
Домохозяйки	29	38,6	50	33,3	0,524
Семейное положение					
Брак зарегистрирован	52	69,3	121	80,7	0,081
Брак не зарегистрирован	14	18,7	22	14,7	0,563
Одинокая	9	12,0	7	4,6	0,077
Алкогольная/никотиновая зависимость					
Курение	11	14,7	9	6,0	0,05
Алкогольная зависимость	3	4,0	0	0	0,064

Средний возраст наступления менархе в группах сравнения был практически одинаковым и составил $13,1 \pm 1,0$ года в I группе и $13,2 \pm 1,1$ года во II группе ($p=0,969$). Раннее менархе было зарегистрировано только у пациенток II группы (у 7 женщин, что составляет 4,7%, $p=0,099$). Удельный вес случаев позднего менархе также не имел статистически значимых различий: у двух (2,7%) и 6 женщин (4,0%) соответственно ($p=0,909$).

Особенности акушерского анамнеза беременных сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, в I группе было значительно больше пациенток, настоящая беременность у которых была четвертой и более, а также женщин, подвергавшихся оперативному родоразрешению два и более раза. Кроме того, в I группе было существенно больше женщин с тремя и более случаями прерывания беременности до 22 недель в анамнезе.

Таблица 2 – Акушерский анамнез беременных I и II групп

Анамнестические данные	Группы женщин				p
	I (n=75)		II (n=150)		
	абс.	%	абс.	%	
Настоящая беременность вторая	6	8,0	56	37,3	<0,0001
Настоящая беременность 3-я	20	26,7	46	30,7	0,641
Настоящая беременность 4-я и более	49	65,3	48	32,0	<0,0001
Однократное кесарево сечение в анамнезе	36	48,0	116	77,3	<0,0001
Два и более кесаревых сечений в анамнезе	39	52,0	34	22,7	<0,0001
Прерывание беременности до 22 недель (самопроизвольные выкидыши и искусственные аборт), всего	54	72,0	90	60,0	0,105
В том числе:					
Однократное прерывание беременности	23	30,7	55	36,7	0,458
2 случая прерывания беременности	14	18,7	23	15,3	0,647
3 и более случаев	17	22,7	12	8,0	0,0039
Привычное невынашивание беременности	8	10,6	5	3,3	0,055
Неразвивающаяся беременность	7	9,3	18	12,0	0,702

Структура показаний к первому кесареву сечению у беременных I и II групп представлена в таблице 3.

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что существенных различий в показаниях к операции в группах сравнения не было. В плановом порядке первое кесарево сечение было выполнено у 24 пациенток I группы (32,0%) и 50 женщин II группы (33,3%, $p=0,964$). Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде после предыдущих кесаревых сечений (субинволюция матки, лохиометра, послеродовой эндометрит, инфекция послеоперационной раны) имели 11 пациенток I группы (14,7%) и 2 женщины II группы (1,3%, $p=0,0002$).

Таблица 3 – Структура показаний к первому кесареву сечению у женщин I и II групп

Показания	Группы женщин				
	I (n=75)		II (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Аномалии родовой деятельности	29	38,7	53	35,3	0,724
Преэклампсия и эклампсия	6	8,0	21	14,0	0,277
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	5,3	14	9,3	0,433
Предлежание плаценты	3	4,0	1	0,7	0,221
Узкий таз, крупный плод	8	10,7	15	10,0	0,944
Анте- и интранатальный дистресс плода	9	12,0	19	12,7	0,949
Неправильное положение плода	9	12,0	17	11,3	0,947
Соматические заболевания	7	9,3	10	6,7	0,669

Интергенетический интервал (таблица 4) составил от одного года до 18 лет (в среднем – $6,0 \pm 4,5$ года в I группе и $5,5 \pm 3,5$ года во II группе, $p=0,404$), интервал до 2-х лет наблюдался у 24,0% и 13,3% пациенток соответственно ($p=0,067$).

Таблица 4 – Интергенетический интервал после кесарева сечения у беременных I и II групп

Интергенетический интервал	Группы женщин				
	I (n=75)		II (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Менее одного года	6	8,0	1	0,7	0,011
от одного года до 2 лет	12	16,0	19	12,7	0,637
от 3 до 5 лет	26	34,7	66	44,0	0,233
от 5 до 9 лет	17	22,7	44	29,3	0,373
10 лет и более	14	18,7	20	13,3	0,385

Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток сравниваемых групп отражен в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности гинекологического анамнеза женщин I и II групп

Гинекологические заболевания в анамнезе	Группы женщин				
	I (n=75)		II (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков	24	32,0	17	11,3	0,0003
Гормонально-зависимые заболевания	14	18,7	17	11,3	0,222
Бесплодие	2	2,7	7	4,7	0,719
Опухоли яичников	6	8,0	5	3,3	0,492
Пороки развития матки	6	8,0	3	2,0	0,071
Внутриматочные инструментальные вмешательства	29	38,7	38	25,3	0,055

Как видно из таблицы, отличием гинекологического анамнеза женщин с вращением плаценты являлся более высокий удельный вес хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков в анамнезе.

Удельный вес соматических заболеваний у беременных I и II групп представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Удельный вес соматических заболеваний у беременных I и II групп

Заболевание	Группы женщин				p
	I (n=75)		II (n=150)		
	абс.	%	абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия	6	8,0	17	11,3	0,591
Ожирение	17	22,7	31	20,7	0,863
Отдельные проявления синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, всего:	45	60,0	68	45,3	0,05

Продолжение таблицы 6

Заболевание	Группы женщин				p
	I (n=75)		II (n=150)		
	абс.	%	абс.	%	
В том числе:					
- Миопия	19	25,3	20	13,3	0,039
- Варикозная болезнь	13	17,3	20	13,3	0,548
- Дефицит массы тела	6	8,0	4	2,7	0,141
- Нефроптоз	5	6,7	3	2,0	0,158
- Пропалс митрального клапана	10	13,3	4	2,7	0,005
- Нейро-циркуляторная дистония	42	56,0	32	21,3	<0,0001
Сочетание трех и более признаков синдрома нДСТ	38	50,7	47	31,3	0,0073
Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей	24	32,0	35	23,3	0,279
Хронические заболевания бронхо-легочной системы и ЛОР-органов	9	12,0	14	9,3	0,691
Хронические специфические инфекционные заболевания (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С)	13	17,3	12	8,0	0,062

Отличительной особенностью женщин I группы являлась более высокая частота выявления отдельных проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (согласно критериям Смольновой Т.Ю. и соавт., 2003) [64], в том числе сочетание трех и более признаков данного синдрома.

Таким образом, в рамках нашего исследования выявлен ряд социальных и клиничко-анамнестических особенностей женщин с рубцом на матке и вращанием плаценты: возраст женщин, особенности их акушерского паритета, акушерско-гинекологического анамнеза и соматической отягощенности.

2.1.2 Клинико-анамнестическая характеристика женщин III, IV и V групп

На втором этапе работы проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование с целью оценки уровней фактора роста плаценты и альфа-фетопroteина в динамике гестации у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе у 23 беременных с вращением плаценты (III группа) в сравнении с показателями женщин без аномалий прикрепления плаценты (IV группа – 60 беременных с формированием плаценты в проекции рубца по результатам первого скрининг-УЗИ, V группа – 37 беременных без аномалий локализации плаценты).

Возраст беременных в группах сравнения варьировал в пределах от 22 до 42 лет и не имел достоверных различий (таблица 7). Средний возраст беременных III группы составил $33,1 \pm 3,5$ года, IV группы – $31,7 \pm 4,3$ года ($p=0,189$), V группы – $30,9 \pm 5,0$ года ($p=0,079$ в сравнении с III группой и $p=0,412$ в сравнении с IV группой).

Характеристика социального статуса беременных (таблица 7) демонстрирует отсутствие статистически значимых различий между IV и V группами, тогда как в III группе было значительно больше беременных, имеющих никотиновую зависимость.

Таблица 7 – Возрастная и социальная характеристика женщин III, IV и V групп

Признак	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет							
До 30 лет	7	30,4	24	40,0	18	48,6	$p_{III-IV}=0,578$ $p_{III-V}=0,262$ $p_{IV-V}=0,536$

Продолжение таблицы 7

Признак	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет							
31 год и старше	16	69,6	36	60,0	19	51,4	p _{III-IV} =0,578 p _{III-V} =0,262 p _{IV-V} =0,536
Социальный статус							
Служащие	7	30,4	25	41,7	12	32,4	p _{III-IV} =0,487 p _{III-V} =0,902 p _{IV-V} =0,484
Рабочие	9	39,2	14	23,3	8	21,6	p _{III-IV} =0,234 p _{III-V} =0,239 p _{IV-V} =0,956
Домохозяйки	7	30,4	21	35,0	17	46,0	p _{III-IV} =0,891 p _{III-V} =0,353 p _{IV-V} =0,388
Семейное положение							
Брак зарегистрирован	17	73,9	44	73,3	29	78,4	p _{III-IV} =0,824 p _{III-V} =0,931 p _{IV-V} =0,747
Брак не зарегистрирован	4	17,4	12	20,0	5	13,5	p _{III-IV} =0,966 p _{III-V} =0,969 p _{IV-V} =0,587
Одинокая	2	8,7	4	6,7	3	8,1	p _{III-IV} =0,874 p _{III-V} =0,690 p _{IV-V} =0,885
Алкогольная/никотиновая зависимость							
Курение	9	39,2	2	3,3	4	10,8	p _{III-IV} =0,0001 p _{III-V} =0,0230 p _{IV-V} =0,290
Алкогольная зависимость	1	4,3	1	1,7	0	0	p _{III-IV} =0,914 p _{III-V} =0,819 p _{IV-V} =0,820

Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе женщин III, IV и V групп (таблица 8) не имел статистически значимых различий.

Таблица 8 – Удельный вес гинекологических заболеваний в анамнезе женщин III, IV и V групп

Признак	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	2	8,7	2	3,3	4	10,8	$p_{III-IV}=0,648$ $p_{III-V}=0,858$ $p_{IV-V}=0,290$
Гормонально-зависимые заболевания	4	17,4	5	8,3	3	8,1	$p_{III-IV}=0,424$ $p_{III-V}=0,498$ $p_{IV-V}=0,729$
Бесплодие	1	4,3	2	3,3	1	2,7	$p_{III-IV}=0,659$ $p_{III-V}=0,685$ $p_{IV-V}=0,660$
Опухоли яичников	1	4,3	2	3,3	0	0	$p_{III-IV}=0,659$ $p_{III-V}=0,819$ $p_{IV-V}=0,706$
Пороки развития матки	1	4,3	0	0	0	0	$p_{III-IV}=0,627$ $p_{III-V}=0,819$
Внутриматочные инструментальные вмешательства	5	23,8	13	21,7	6	16,2	$p_{III-IV}=0,929$ $p_{III-V}=0,696$ $p_{IV-V}=0,689$

По особенностям акушерского анамнеза (таблица 9) были получены различия, характерные для пациенток с вращением плаценты, обследованных на первом этапе работы: высокий акушерский паритет, наличие двух и более кесаревых сечений в анамнезе, значительный удельный вес случаев прерывания беременности до 22 недель (как самопроизвольных выкидышей, так и искусственных абортов).

Таблица 9 – Акушерский анамнез беременных III, IV и V групп

Анамнестические данные	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Настоящая беременность 2-я	2	8,7	18	30,0	16	43,0	$p_{III-IV}=0,243$ $p_{III-V}=0,00339$ $p_{IV-V}=0,834$
Настоящая беременность 3-я	5	21,7	21	35,0	9	24,3	$p_{III-IV}=0,366$ $p_{III-V}=0,934$ $p_{IV-V}=0,378$
Настоящая беременность 4-я и более	16	69,6	21	35,0	12	32,4	$p_{III-IV}=0,0288$ $p_{III-V}=0,033$ $p_{IV-V}=0,967$
Однократное кесарево сечение в анамнезе	10	43,5	47	78,3	27	73,0	$p_{III-IV}=0,0156$ $p_{III-V}=0,1326$ $p_{IV-V}=0,726$
2 и более кесаревых сечений в анамнезе	13	56,5	13	21,7	10	27,0	$p_{III-IV}=0,0156$ $p_{III-V}=0,1326$ $p_{IV-V}=0,726$
Прерывание беременности до 22 недель, всего	19	82,6	28	46,7	15	40,5	$p_{III-IV}=0,0204$ $p_{III-V}=0,0102$ $p_{IV-V}=0,629$
3 и более случаев прерывания беременности	4	17,4	5	8,3	1	2,7	$p_{III-IV}=0,424$ $p_{III-V}=0,0384$ $p_{IV-V}=0,497$
Привычное невынашивание беременности	4	17,4	3	5,0	1	2,7	$p_{III-IV}=0,168$ $p_{III-V}=0,128$ $p_{IV-V}=0,976$
Неразвивающаяся беременность	6	26,1	5	8,3	3	8,1	$p_{III-IV}=0,0751$ $p_{III-V}=0,127$ $p_{IV-V}=0,729$

Интергенетический интервал в III группе составил $5,8 \pm 3,2$ года, в IV группе – $5,5 \pm 3,2$ года ($p=0,727$ в сравнении с III группой), в V группе – $6,1 \pm 4,0$ года

($p=0,762$ в сравнении с III группой и $p=0,456$ в сравнении с IV группой). Интервал до 2-х лет наблюдался у трех женщин (13,0%) III группы, 7 беременных (11,7%) IV группы ($p=0,831$ в сравнении с III группой) и 3 пациенток (8,1%) V группы ($p=0,924$ в сравнении с III группой и $p=0,829$ в сравнении с IV группой). Инфекционно-воспалительные осложнения после предшествующих операций кесарева сечения наблюдались у одной женщины III группы (4,3%), в группах сравнения данные осложнения не регистрировались ($p=0,820$).

Структура соматических заболеваний у беременных III, IV и V групп представлена в таблице 10. У женщин с вращением плаценты, обследованных на втором этапе работы, как и у беременных I группы, выявлен высокий удельный вес синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Таблица 10 – Удельный вес соматических заболеваний у беременных III, IV и V групп

Признак	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Хроническая артериальная гипертензия	1	4,3	7	11,7	7	18,9	$p_{III-IV}=0,544$ $p_{III-V}=0,219$ $p_{IV-V}=0,495$
Ожирение	9	39,1	11	18,3	4	10,8	$p_{III-IV}=0,089$ $p_{III-V}=0,346$ $p_{IV-V}=0,0482$
Отдельные проявления синдрома нДСТ	13	56,5	16	26,7	15	40,5	$p_{III-IV}=0,022$ $p_{III-V}=0,346$ $p_{IV-V}=0,0233$
В том числе:							
- Миопия	5	21,7	6	10,0	4	10,8	$p_{III-IV}=0,296$ $p_{III-V}=0,437$ $p_{IV-V}=0,828$

Продолжение таблицы 10

Признак	Группы женщин						
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
- Варикозная болезнь	4	17,4	7	11,7	4	10,8	$p_{III-IV}=0,746$ $p_{III-V}=0,733$ $p_{IV-V}=0,846$
- Дефицит массы тела	2	8,7	5	8,3	2	5,4	$p_{III-IV}=0,702$ $p_{III-V}=0,973$ $p_{IV-V}=0,945$
- Нефроптоз	2	8,7	1	1,7	0	0	$p_{III-IV}=0,385$ $p_{III-V}=0,278$ $p_{IV-V}=0,820$
- Пропалс митрального клапана	2	8,7	1	1,7	1	2,7	$p_{III-IV}=0,385$ $p_{III-V}=0,669$ $p_{IV-V}=0,691$
- Нейро-циркуляторная дистония	13	56,5	8	13,3	8	21,6	$p_{III-IV}=0,0002$ $p_{III-V}=0,0132$ $p_{IV-V}=0,430$
Сочетание трех и более признаков синдрома нДСТ	8	34,8	7	11,7	2	5,4	$p_{III-IV}=0,0333$ $p_{III-V}=0,0089$ $p_{IV-V}=0,498$
Воспалительные заболевания мочевыводящих путей	8	34,8	15	25,0	8	21,6	$p_{III-IV}=0,536$ $p_{III-V}=0,401$ $p_{IV-V}=0,891$
Хронические заболевания бронхо-легочной системы и ЛОР-органов	2	8,7	7	11,7	3	8,1	$p_{III-IV}=0,999$ $p_{III-V}=0,690$ $p_{IV-V}=0,824$
Специфические инфекционные заболевания (гепатиты В и С, ВИЧ, сифилис)	2	8,7	6	5,0	2	5,4	$p_{III-IV}=0,906$ $p_{III-V}=0,973$ $p_{IV-V}=0,699$

Таким образом, представленный анализ позволяет заключить, что беременные III, IV и V групп были сопоставимы по клинико-анамнестическим характеристикам с пациентками соответствующих групп первого этапа исследования, а параметры женщин IV и V групп не имели статистически значимых различий.

2.2 Методы клинических, инструментальных и лабораторных исследований

2.2.1 Анализ медицинской документации и методы клинического обследования

Для каждой единицы наблюдения была разработана карта обследования, включающая информацию о течении беременности путем выкопировки данных из первичной медицинской документации: индивидуальной карты беременной и родильницы (форма № 111/у), истории родов (форма № 096/у) и истории развития новорожденного (форма № 097/у). Раздел данных из медицинской документации женской консультации содержит параметры, отражающие возраст беременной, весо-ростовые показатели, сроки появления первой менструации и начала половой жизни, наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, исходы предыдущих беременностей, заболевания и осложнения во время настоящей беременности, результаты стандартного клинико-лабораторного и ультразвукового обследования, данные о госпитализации и лечении беременной. Данные о родоразрешении и течении послеродового периода заносятся в раздел «роды» и содержат параметры, позволяющие оценить характер оперативного вмешательства, объем кровопотери, осложнения в послеродовом периоде.

Оценка объема кровопотери проводилась визуальным методом (оценивали интенсивность пропитывания операционного материала и белья кровью) и гравиметрическим, предполагающим взвешивание операционного материала

и вычисление объема кровопотери по формуле М.А. Либова (1960) [4]. Определение объема кровопотери проводилось также на основании показателей аппарата «Cell-Saver» в автоматическом режиме работы.

Оценка состава и объема инфузионных и трансфузионных сред проводилась на основе анализа карт течения анестезии (вкладыш в медицинскую карту стационарного больного (форма № 003/у).

Течение послеродового (послеоперационного) периода оценивали по наличию и частоте осложнений, продолжительности пребывания женщины в стационаре после родоразрешения.

Состояние новорожденных оценивалась по шкале V. Apgar (1952) на 1-ой и 5-ой минуте жизни. Выкопировка данных из истории развития новорожденного включала антропометрические показатели и функциональное состояние ребенка в момент рождения, а также состояние его здоровья и заболевания в период пребывания в родильном доме.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

В течение беременности все женщины были обследованы в соответствии с отраслевыми стандартами в акушерстве, регламентированными приказами Минздрава РФ № 572-н (от 01.11.2012 г.) и Минздравсоцразвития РФ № 224 (от 30.03.2006 г.). В рамках стандартной скрининг-программы всем беременным было проведено трехкратное ультразвуковое исследование с доплерометрией на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Tochiba Aplio XG, Sonoline-Elegra (Simens), ALOKA – SSD-2000, Philips iu22, Accuvix V-10. На этапе дородовой госпитализации проводилось ультразвуковое исследование на аппаратах Samsung (UGEO H60, Medison Accuvix V20-RUS) с прицельным поиском признаков вставания плаценты на основании унифицированных описательных ультразвуковых критериев при разной степени прикрепления плаценты (консенсус FIGO по пренатальной диагностике и скринингу вставания плаценты) [105, 157].

Оценка гемодинамических нарушений маточно-плацентарного (МПК) и плодово-плацентарного (ППК) кровообращения производилось по классификации М.В. Медведева (1990), в которой выделены три степени тяжести гемодинамических нарушений: I степень: А – нарушение МПК; В – нарушение ППК при сохраненном МПК; II степень: одновременное нарушение МПК и ППК, не достигающее критических значений; III степень: критическое нарушение ППК при сохраненном или нарушенном МПК [3].

Задержка роста плода диагностировалась в соответствии с процентильными таблицами [3, 33]. С 28 недель беременности оценивалось функциональное состояние плода при помощи кардиотокографического исследования. КТГ осуществлялась на фетальных мониторах Sonicaid® Team и Sonicaid® Team Duo (Oxford Medical) с функцией анализа Care непрямым способом. Полученные данные интерпретировались путём визуальной балльной оценки кардиотокограммы по шкале W. Fischer (1976) (в модификации Г.М. Савельевой), либо классифицировали КТГ в соответствии с критериями FIGO (2015) [3, 83]. При оценке КТГ рассматривались 5 параметров (базальный ритм, частота и амплитуда осцилляций, наличие или отсутствие акцелераций и децелераций), каждый из которых оценивался от 0 до 2 баллов. По сумме всех баллов судили о функциональном состоянии плода: 8-10 баллов – компенсированное состояние плода, 5-7 баллов – наличие признаков нарушения жизнедеятельности плода и 4 и менее баллов – признаки тяжелых нарушений состояния плода [3].

2.2.3 Морфологическое исследование

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе операции (плацента, матка в случаях гистерэктомии и резецированная стенка матки с вросшей плацентой при выполнении метропластики) осуществлялось в патологоанатомическом отделении КГБУЗ КГБУЗ «Алтайский краевой

клинический центр охраны материнства и детства» (зав. отделением – Нестеров Ю.Н.) в соответствии с приказами Министерства здравоохранения РФ от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий» и от 24 марта 2016 г. № 179н «О Правилах проведения патолого-анатомических исследований» [56, 57]. Микроскопическое исследование проводилось после фиксирования в 10% формалине, промывания, спиртовой проводки и парафиновой заливки с последующим окрашиванием срезов толщиной 4 мкм гематоксилин-эозином (использовались бинокулярные световые микроскопы Leica DM 1000 LED и БИММ Р-11).

2.2.4 Лабораторные методы исследования

Определение концентрации альфа-фетопroteина в сыворотке крови

Забор крови для исследования производился утром из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумные пробирки Vacutainer с активатором свертывания (кремнеземом). Материалом для изучения являлась сыворотка крови. После завершения процесса свертывания крови (в течение 30 минут при комнатной температуре и вертикальном положении) пробирки со свернувшейся кровью центрифугировали со скоростью 2 500 оборотов в минуту в течение 10 минут. В случае необходимости хранения материала более 7 суток супернатантную сыворотку отбирали в пробирки типа Eppendorf объемом 0,5 мл и тотчас замораживали при температуре -20° С. Непосредственно перед анализом образцы медленно размораживали при комнатной температуре (23-25° С) и аккуратно перемешивали.

Определение уровня АФП в образцах сыворотки крови проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i1000 Abbott Laboratories с использованием наборов «Тест ARCHITECT AFP». Тест является двуступенчатым иммуноанализом для количественного определения АФП

в сыворотке и плазме крови человека и околоплодной жидкости с использованием технологии CMIA с гибкими протоколами, называемой Chemiflex. На первой стадии соединяются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами к АФП. АФП, присутствующий в образце, соединяется с микрочастицами, сенсibilизированными антителами к АФП. После промывки на второй ступени добавляется акридин-меченый конъюгат антител к АФП и образуется реакционная смесь. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются претриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (RLU). Между количеством АФП в образце и RLU, выявленных оптической системой ARCHITECTiSystem, существует прямая зависимость.

В работе использовались стандарты, контроли к стандартным тест-системам для определения концентраций альфа-фетопротеина. Результаты выражали в МЕ/мл.

Исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.) первоначально в сроки беременности 15-20 недель и в последующем с интервалом 4-6 недель до 35-37 недель гестации.

Определение концентрации фактора роста плаценты (PlGF) в сыворотке крови

Определение концентрации фактора роста плаценты в сыворотке крови осуществлялось иммуноферментным методом с использованием наборов «R&D Systems» (Великобритания). Тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». В ходе реакции в лунки микропланшета, покрытого специфическими моноклональными антителами к PlGF, добавляются исследуемые образцы (сыворотка крови), в результате чего PlGF связывается с иммобилизованными антителами. После промывки несвязавшиеся компоненты удаляются, и в ячейки добавляется

конъюгат поликлональных антител к PlGF, который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации PlGF. Цветная реакция останавливается стоп-реагентом и интенсивность окраски измеряется на планшетном фотометре при длине волны 450 нм. Результаты выражали в пкг/мл.

Исследования выполнены в ООО МЦ «Лаборатории ДНК-диагностики» (научный руководитель – к.м.н. Селиванов Е.В.) первоначально во втором триместре беременности и в последующем с интервалом 4-6 недель до 35-37 недель гестации.

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ (среднее значение, стандартное отклонение, коэффициент корреляции, достоверность различий по t-критерию Стьюдента, критерий U-Манна-Уитни) выполнялся с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902) [14]. Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро–Уилка (W-тест). Для оценки достоверности различий в распределении показателей, характеризующих качественные признаки (указывали абсолютное значение и относительную величину в %), дополнительно вычислялся критерий согласия χ^2 (хи-квадрат). При нормальном распределении для описания материала исследования использовались среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (σ) признаков; при распределении отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25–й и 75–й квартили). Корреляцию количественных показателей оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$. При множественных сравнениях трех и более групп между собой с помощью

критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни применялась поправка Бонферрони по формуле:

$$p = p' \times N, \quad (1)$$

где p' – полученный при сравнении двух групп между собой уровень значимости;

N – число сравнений групп между собой;

p – уровень значимости, рассчитанный с учетом поправки Бонферрони.

Поправка применялась только при $p' < 0,05$ [36].

Оценка факторов риска вращаения плаценты проводилась с использованием четырехпольных таблиц сопряженности, где одним из факторов был случай вращаения плаценты. Эффект воздействия каждого конкретного фактора оценивался по величине отношения шансов (Odds ratio, OR) на ретроспективном этапе исследования и относительного риска (Relative risk, RR) – на проспективном этапе. Для демонстрации силы связи между признаками вычисляли 95% доверительный интервал (confidence interval 95%, 95%CI) для OR и RR. Моделирование вероятности вращаения плаценты осуществлялось методом логистической регрессии с включением потенциальных предикторов, а их ранжирование проводилось по стандартизированным коэффициентам регрессии β . Качество модели логистической регрессии и ее предсказательная способность оценивались по показателю конкордантности и результатам ROC-анализа (receiver operating characteristic analysis) с вычислением площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC). Клиническая информативность лабораторных тестов включала комплекс характеристик: чувствительности, специфичности, диагностического порога, или порога отсечения (cut-off level). Для определения диагностически значимых пороговых значений концентраций специфических белков беременности оценивали чувствительность и специфичность посредством ROC-анализа с определением площади под ROC-кривой. Для количественной оценки значения исследуемого признака, увеличивающего вероятность вращаения плаценты, использованы веса Байеса на основе определения отношения правдоподобия (LR – likelihood ratios).

Глава 3

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ

Поскольку вращение плаценты является одним из наиболее грозных акушерских осложнений, в настоящее время особое внимание уделяется формированию группы риска и динамическому наблюдению беременных в учреждениях, имеющих достаточные диагностические ресурсы. Более точная верификация факторов риска может способствовать разработке объективных методов прогнозирования вращающейся плаценты, а точность диагностического этапа позволяет запланировать оперативную стратегию и улучшить исход беременности для матери.

3.1 Клинико-анамнестические факторы риска вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке

Для определения факторов риска вращающейся плаценты с оценкой их значимости (всего оценено более 50 потенциальных предикторов) был использован комплексный клинико-анамнестический подход, базирующийся на современных методах статистического анализа [108]. Результаты расчета отношения шансов (OR) с применением однофакторного анализа на основе анализа клинико-анамнестических параметров 75 женщин с вращающейся плацентой (I группа) в сравнении с данными 150 женщин с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты (II группа) представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Клинико-анамнестические факторы риска врастания плаценты у женщин с рубцом на матке

Признак	OR	95% CI	p
Социальные факторы			
Возраст 31 год и старше	1,86	[1,06-3,26]	0,0310
Курение	2,69	[1,06-6,82]	0,0367
Акушерско-гинекологический анамнез			
Настоящая беременность 4-я и более	4,0	[2,23-7,19]	<0,0001
Два и более кесаревых сечений в анамнезе	3,69	[2,04-6,69]	<0,0001
Интергенетический интервал менее двух лет	2,05	[1,01-4,17]	0,0468
Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде	12,7	[2,74-59,0]	0,0012
3 и более случаев прерывания беременности до 22 недель (самопроизвольные выкидыши и искусственные аборты)	3,37	[1,51-7,50]	0,0029
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков	3,68	[1,83-7,42]	0,0003
Соматические заболевания			
Синдром недифференцированной ДСТ	2,25	[1,27-3,98]	0,0052
Примечание – OR – отношение шансов; 95% CI – 95% доверительный интервал.			

Полученные в рамках нашего исследования данные свидетельствуют, что ряд клинико-анамнестических факторов оказывает существенное влияние на увеличение шансов врастания плаценты при наличии рубца на матке. Вероятность данного осложнения возрастала у женщин в возрасте 31 год и старше и у пациенток, имевших в анамнезе два и более кесаревых сечений. Выявлены два фактора, связанных с акушерским паритетом и анамнезом: 4-я и более настоящая беременность и наличие трех и более случаев прерывания беременности до 22 недель (как самопроизвольных, так и искусственных) в анамнезе. Достоверная сопряженность данного осложнения установлена с интергенетическим интервалом менее двух лет и инфекционно-воспалительными

осложнениями после предшествующих операций кесарева сечения. В блоке гинекологического анамнеза выявлено, что вероятность врастания плаценты в значительной степени ассоциирована с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями матки и придатков. Анализ соматических заболеваний позволил установить, что наличие у пациентки синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани увеличивает отношение шансов врастания плаценты в 2,2 раза. Полученные данные также свидетельствуют, что курение приводит к возрастанию отношения шансов данного осложнения более чем в 2 раза.

3.2 Сывороточные концентрации специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и врастанием плаценты

В настоящее время исследование уровней гормонов плодово-плацентарного происхождения широко используется для пренатального скрининга врожденных пороков развития плода (ВПР). Однако внедрение в широкую практику количественного определения сывороточного уровня альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) создает также возможность выявления нарушений, создающих потенциальную угрозу развития гестационных осложнений при отсутствии ВПР (в рамках нашего исследования случаев врожденных пороков развития плода не зарегистрировано). После количественного определения сывороточных концентраций РАРР-А, ХГЧ и АФП, проведенного в рамках стандартного биохимического тестирования в сроки беременности от 11 до 14 недель (в случаях ранней явки) и в сроки от 15 до 20 недель (в случаях начала диспансеризации беременных во II триместре), для удобства интерпретации результатов использовался показатель МоМ (multiply of median – умножение медианы). Исследование концентрации РАРР-А выполнено

у 67 беременных I группы и у 112 женщин II группы, АФП – у 17 и 47 пациенток сравниваемых групп, ХГЧ – у 71 и 145 беременных соответственно. Медианы показателей изучаемых белков представлены на рисунке 4.

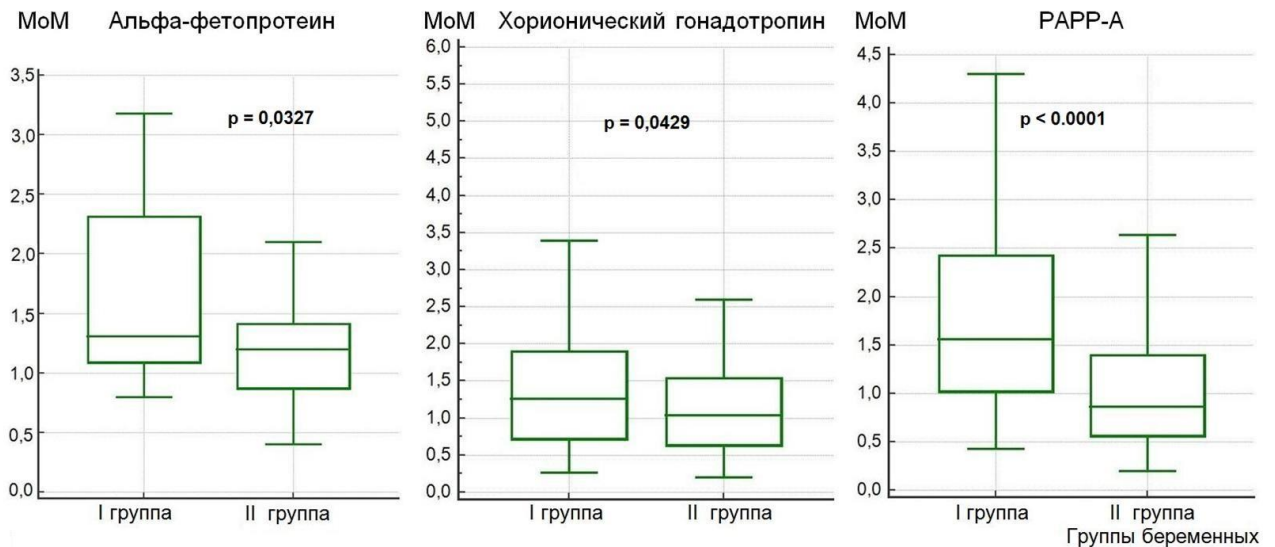


Рисунок 4 – Показатели специфических белков беременности (MoM) по результатам стандартного биохимического тестирования у пациенток I и II групп (Ме и интерквартильный размах)

Из представленных данных видно, что средние показатели всех определяемых белков беременности в группе женщин с вращением плаценты были существенно выше показателей группы женщин с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты. Медиана показателя АФП в I группе составила 1,31 МоМ (интерквартильный размах 1,08-2,32 МоМ), во II группе – 1,2 МоМ (интерквартильный размах 0,87-1,41 МоМ, $p=0,0327$), ХГЧ – 1,27 МоМ (интерквартильный размах 0,72-1,93 МоМ) и 1,04 МоМ (интерквартильный размах 0,64-1,6 МоМ, $p=0,0429$) соответственно. Наиболее информативным из исследованных белков был ассоциированный с беременностью плазменный протеин А: медиана показателя у женщин с вращением плаценты составила 1,59 МоМ (интерквартильный размах 1,02-2,56 МоМ), в группе сравнения – 0,8 МоМ (интерквартильный размах 0,68-1,67 МоМ, $p<0,0001$).

Поскольку в практическом акушерстве крайними (нормативными) значениями считают показатели 0,5 МоМ и 2,0 МоМ, у беременных I и II групп было проведено определение удельного веса показателей специфических белков беременности, превышающих крайние (нормативные) значения (таблица 12).

Таблица 12 – Удельный вес показателей специфических белков беременности, превышающих крайние (нормативные) значения (в виде показателя МоМ)

Показатели (МоМ)		Группы беременных						p
		I			II			
		n	абс.	%	n	абс.	%	
АФП	более 2,0	17	6	35,3	47	1	2,1	0,0009
	менее 0,5	17	0	0	47	1	2,1	0,584
ХГЧ	более 2,0	71	19	26,8	145	19	13,1	0,0218
	менее 0,5	71	2	2,8	145	14	9,7	0,124
РАРР-А	более 2,0	67	26	38,8	112	12	10,7	<0,0001
	менее 0,5	67	3	4,5	112	8	7,1	0,704

Результаты исследования позволили установить практически одинаковый удельный вес низких показателей исследованных белков (менее 0,5 МоМ). В то же время показатели белков, превышающие 2,0 МоМ, в группе беременных с вращением плаценты регистрировались существенно чаще. При этом у 9 беременных с вращением плаценты (12,0%) выявлено одновременное повышение двух биохимических маркеров выше 2,0 МоМ (во II группе – у двух пациенток, что составляет 1,3%, $p=0,0014$).

Проведенное исследование позволяет предположить, что показатели специфических белков беременности могут служить маркерами для оценки вероятности вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке. Для оценки прогностической ценности данных тестов был произведен расчет диагностического порога концентраций АФП, ХГЧ и РАРР-А посредством ROC-анализа (рисунки 5-7).

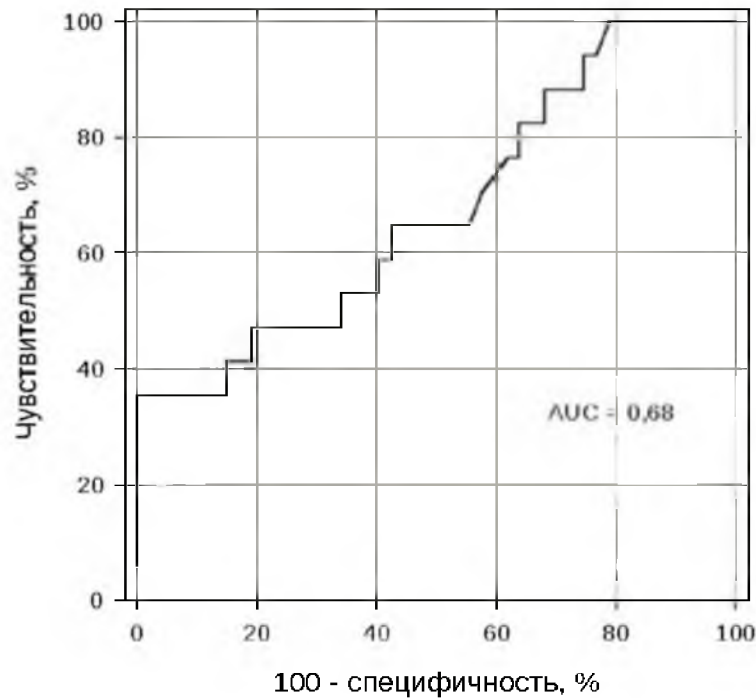


Рисунок 5 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации альфа-фетопротеина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой = 0,68)

Диагностический порог концентрации альфа-фетопротеина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рисунок 5), составил 1,64 МоМ (чувствительность теста – 41,2%, специфичность – 85,1%).

Диагностический порог концентрации хорионического гонадотропина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рисунок 6), составил 1,41 МоМ (чувствительность теста – 47,9%, специфичность – 66,9%).

Диагностический порог концентрации PAPP-A составил 1,41 МоМ (чувствительность теста – 65,7%, специфичность – 70,6%). Данные ROC-анализа представлены на рисунке 7.

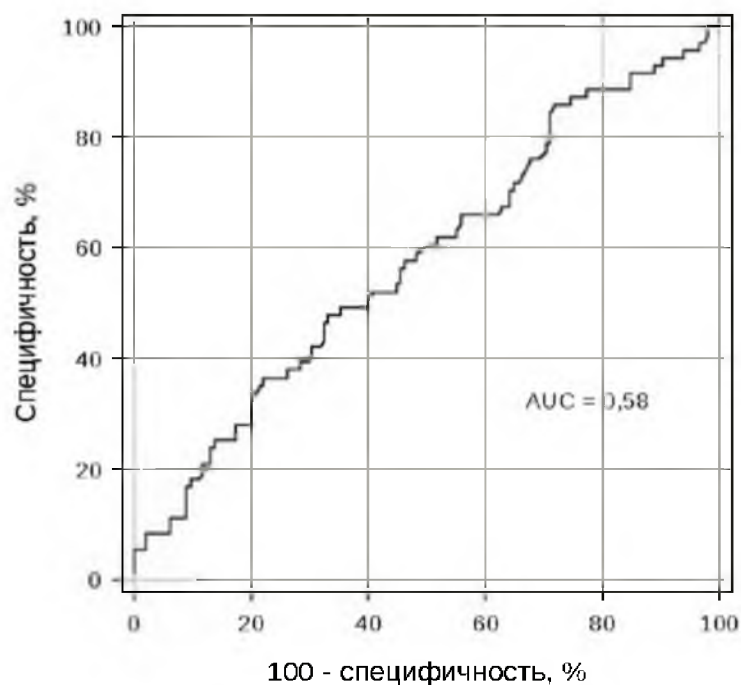


Рисунок 6 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации хорионического гонадотропина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой =0,58)

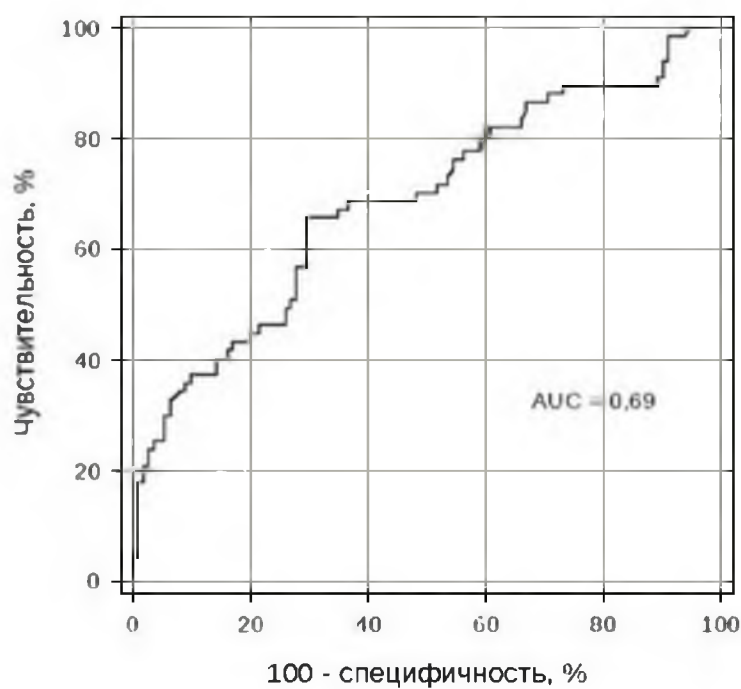


Рисунок 7 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой =0,69)

Проведенный ROC-анализ данных показал, что все исследованные лабораторные показатели, определяемые в ранние сроки беременности, могут быть использованы в системе комплексного прогнозирования вращения плаценты у беременных с рубцом на матке, поскольку имеют приемлемые для практического использования характеристики клинической информативности. Значения чувствительности тестов варьировали в пределах от 41,2% до 65,7%, значения специфичности – от 70% до 85,1%. Среди рассмотренных тестов наилучшие сочетания чувствительности и специфичности имела сывороточная концентрация РАРР-А и в меньшей степени – концентрация АФП. Отношение шансов (OR) вращения плаценты у женщин с рубцом на матке в случаях превышения диагностического порога концентрации РАРР-А составило 4,58 [95% CI 2,39-8,75] ($p < 0,0001$), АФП – 4,0 [95% CI 1,14-14,05] ($p = 0,0305$), ХГЧ – 2,46 [95% CI 1,38-4,41] ($p = 0,0024$). Одновременное превышение диагностического порога двух специфических белков беременности имело место у 25 пациенток I группы (33,3%) и у 20 женщин II группы (13,3%, $p = 0,0008$). Отношение шансов вращения плаценты при этом составило 3,25 [95% CI 1,65-6,37] ($p = 0,0006$).

Таким образом, определение биохимических маркеров, специфичных для гестационного процесса, позволяет с определенной долей вероятности прогнозировать аномальную инвазию плаценты. При этом параллельное исследование нескольких серологических маркеров беременности может повысить прогностическую эффективность.

3.3 Результаты ультразвуковой диагностики у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты

Ультразвуковая диагностика вращения плаценты является сложным и трудоемким процессом, поэтому в рамках нашего исследования выполнена поэтапная оценка диагностических критериев данного осложнения на основании

результатов обследования в рамках стандартной скрининг-программы с конца первого триместра беременности. Наиболее поздний срок выполнения первого УЗИ составил 14-15 недель. Данные о локализации формирующейся плаценты в конце I триместра беременности представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Локализация формирующейся плаценты в конце I триместра беременности у пациенток I и II групп

Локализация формирующейся плаценты	I группа (n=75)		II группа (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
По передней стенке матки	57	76,0	74	49,3	0,0002
По задней стенке матки	18	24,0	76	50,7	0,0002
В проекции рубца	73	97,3	32	21,3	<0,0001
Предлежание хориона (перекрывает внутренний зев)	72	96,0	74	49,3	<0,0001

Анализ результатов УЗИ в сроки 12-14 недель беременности позволил установить, что отношение шансов врастания при формировании плаценты в проекции рубца возрастало многократно (OR=134,6 [95% CI 31,3-578,5], $p<0,0001$). Значимыми факторами также являлись расположение плаценты на передней стенке матки (OR=3,25 [95% CI 1,75-6,04], $p=0,0002$) и полное предлежание хориона (OR=24,6 [95% CI 7,43-81,7], $p<0,0001$). Полученные данные полностью согласуются с результатами исследований других авторов [31]. В то же время, формирование плаценты в проекции рубца было выявлено не у всех пациенток с врастанием плаценты, и у половины беременных II группы (49,3%) было зарегистрировано полное предлежание хориона. Кроме того, ни в одном из наблюдений не были описаны признаки врастания плаценты, рекомендованные для верификации в ранние сроки гестации [105]. Данный факт, безусловно, затрудняет прогнозирование врастания плаценты на основе исключительно УЗИ. Следует также отметить, что определение локализации хориона при проведении ультразвукового исследования в I триместре

беременности до сих пор является предметом дискуссий, поскольку в большинстве случаев при втором скрининговом исследовании расположение нижнего края плаценты относительно внутреннего зева меняется в результате ее «миграции» [9].

Результаты ультразвуковой плацентографии в сроки 18-21 недели беременности (таблица 14) показали, что у большинства женщин II группы, имевших предлежание хориона по результатам первого скрининг-УЗИ, произошли изменения в локализации плаценты (у 63 из 74 беременных, что составляет 85,1%). У большинства пациенток I группы (98,7%) данная закономерность отсутствовала. Во всех наблюдениях, описывающих феномен миграции плаценты, указывается на направление смещения плаценты от нижнего сегмента к дну матки [40]. Данный феномен объясняется формированием нижнего сегмента матки, растяжением и истончением мышц этой области, а также процессами атрофии ворсин нижнего края плаценты [37, 40]. Известен ряд факторов, затрудняющих миграцию, к числу которых относится высокий акушерский паритет и наличие аборт в анамнезе. В рамках нашего исследования подобные особенности акушерского анамнеза были верифицированы как факторы риска вставания плаценты. Кроме того, по мнению А.В. Буштырева (2017), «препятствием», ограничивающим миграцию плаценты, может служить рубец на матке после кесарева сечения [9]. Учитывая структуру клинических групп нашего исследования (все женщины имели рубец на матке), можно предположить, что данный факт не является определяющим в формировании предлежания плаценты и отсутствии ее миграции.

Данные, представленные в таблице 14, демонстрируют, что предлежание плаценты (как полное, так и неполное) достоверно чаще регистрировалось у женщин с вставанием плаценты. Следовательно, предлежание плаценты во II триместре максимально увеличивает вероятность данного осложнения ($OR=303,3$ [95% CI 81,9-1121,7], $p<0,0001$), а при полном предлежании плаценты шансы возрастают в большей степени в сравнении с неполным ($OR=134,7$ [95% CI 38,5-471,5], $p<0,0001$ и $OR=5,2$ [95% CI 2,13-17,7], $p=0,0003$ соответственно).

Таблица 14 – Локализация плаценты во II триместре беременности у пациенток I и II групп

Локализация плаценты	I группа (n=75)		II группа (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Полное предлежание плаценты	55	73,3	3	2,0	<0,0001
Неполное предлежание плаценты	17	22,7	8	5,3	0,0002
Низкая плацентация	3	4,0	37	24,7	0,0003
Нормальная локализация плаценты	0	0	102	68,0	<0,0001

Результаты ультразвуковой плацентографии в 32–34 недели (таблица 15) позволили установить, что изменения в локализации плаценты в III триместре беременности произошли в обеих клинических группах, в большей степени – у пациенток II группы. Однако и в I группе беременных, в сравнении с показателями II триместра, уменьшилось количество случаев полного предлежания плаценты и увеличилось количество женщин с низкой плацентацией. Полученные данные несколько противоречат результатам других исследователей, свидетельствующих о невозможности миграции плаценты в случаях ее врастания [9], но подтверждают факт смещения плаценты преимущественно при ее неполном предлежании, что характерно для беременных II группы. У большинства пациенток I группы (у 57 женщин, что составляет 76,0%) плацента располагалась на передней (передне-боковой) стенке матки, тогда как во II группе подобная локализация плаценты имела место только у половины беременных (у 74 женщин, т.е. 49,3%, $p=0,0002$). Поэтому расположение на передней стенке матки было расценено как значимый фактор риска ее врастания ($OR=3,25$ [95% CI 1,75-6,04], $p=0,0002$), но наиболее весомым фактором в III триместре беременности является полное предлежание плаценты ($OR=59,1$ [95% CI 17,3-202,2], $p<0,0001$), что согласуется с результатами исследований других авторов [31]. Согласно нашим наблюдениям, в III триместре беременности любой вариант предлежания плаценты существенно увеличивал шансы ее врастания ($OR=69,9$ [95% CI 25,2-193,9], $p<0,0001$). Кроме того,

вероятность врастания плаценты также существенно возросла при наличии низкой плацентации (OR=6,5 [95% CI 2,81-15,0], $p<0,0001$).

Таблица 15 – Локализация плаценты в III триместре беременности у пациенток I и II групп

Локализация плаценты	I группа (n=75)		II группа (n=150)		p
	абс.	%	абс.	%	
Полное предлежание плаценты	41	54,7	3	2,0	<0,0001
Неполное предлежание плаценты	12	16,0	2	1,3	0,0001
Низкая плацентация	22	29,3	9	6,0	<0,0001
Нормальная локализация плаценты	0	0	136	90,7	<0,0001

Безусловно, на сегодняшний день ультразвуковая эхография решила задачу определения группы высокого риска формирования предлежания плаценты во II триместре беременности, но относительно врастания плаценты, в рамках нашего исследования, были получены неоднозначные результаты. Ультразвуковые маркеры, которые позволили предположить наличие врастания плаценты при скрининг-исследовании в сроки 18-21 неделя, представленные на рисунке 8, свидетельствуют о недостаточной информативности данного вида обследования во II триместре беременности (признаки врастания плаценты были выявлены только у 32,0% женщин). Однако, ультразвуковая диагностика в III триместре беременности имеет решающее значение для верификации специфических признаков врастания плаценты, поэтому у большинства беременных I группы ультразвуковые признаки врастания плаценты были выявлены именно в поздние сроки гестации (рисунок 8).



Рисунок 8 – Результаты выявления ультразвуковых маркеров врастания плаценты у пациенток I группы по результатам скрининг-обследования во II-III триместрах гестации и на этапе дородовой госпитализации

Из представленных данных видно, что среди всех ультразвуковых признаков наиболее диагностически значимым при скрининг-обследовании в III триместре беременности оказалась неравномерность толщины мышечного слоя рубца (в том числе его истончение до 1 мм), тогда как отсутствие гипозоногенной зоны между миометрием и плацентой выявлялось только в 16,0% случаев. Следует отметить, что на основании скрининг-УЗИ в III триместре у 27 пациенток I группы (36,0%) не было выявлено ни одного ультразвукового признака врастания плаценты, у 21 женщины (28,0%) выявлены 2 признака и у одной пациентки (1,3%) – 3 признака.

В стационаре III уровня (на этапе дородовой госпитализации) ультразвуковые признаки врастания плаценты были выявлены у 61 (81,3%) беременной (рисунок 8). Наиболее информативными признаками оказались отсутствие гипоэхогенной зоны между миометрием и плацентой и гиперваскуляризация стенок матки в области плацентации в проекции рубца при доплерографии. Сочетание двух и более признаков было установлено у 27 (36,0%) беременных, и у 14 (18,7%) пациенток ультразвуковых маркеров врастания плаценты выявлено не было, диагноз был установлен только в процессе кесарева сечения.

Проведенный анализ позволяет заключить, что использование описательных ультразвуковых критериев врастания плаценты не является точным, поскольку базируется на субъективной визуальной оценке, а наличие значительного количества недиагностированных случаев данного осложнения диктует необходимость разработки и внедрения методов комплексного прогнозирования врастания плаценты с ранних этапов диспансеризации беременных с рубцом на матке.

3.4 Составление прогноза врастания плаценты у беременных с рубцом на матке

Основу прогноза врастания плаценты составил клинико-anamнестический подход, который был дополнен информативными ультразвуковыми и лабораторными тестами.

Математический анализ для оценки риска врастания плаценты у беременных с рубцом на матке состоял из выявления зависимости между развитием изучаемого осложнения и рассматриваемыми факторами, определения вероятности врастания плаценты для каждого из выявленных факторов и прогнозирования врастания плаценты на основании совокупности выявленных

факторов риска. Для определения взаимосвязи между вероятностью вращения плаценты и установленными критериями был проведен многофакторный анализ посредством множественной логистической регрессии с включением всех потенциальных факторов риска, установленных при проведении однофакторного анализа (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты логистического регрессионного анализа значимости клинико-анамнестических факторов риска вращения плаценты

Факторы риска	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	p	Скорректированное OR	95% CI
Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде	2,543	0,783	0,0012	12,72	2,74-59,03
Настоящая беременность 4-я и более	1,375	0,299	<0,0001	3,88	2,16-6,97
Кесаревых сечений в анамнезе 2 и более	1,307	0,302	<0,0001	3,69	2,05-6,69
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе	1,303	0,357	0,0003	3,68	1,83-7,42
3 и более случаев прерывания беременности до 22 недель	1,22	0,408	0,0029	3,37	1,51-7,5
Курение	0,990	0,474	0,0367	2,69	1,06-6,82
Интергенетический интервал менее 2 лет	0,849	0,361	0,0188	2,34	1,15-4,75
Синдром недифференцированной ДСТ	0,811	0,290	0,0052	2,25	1,27-3,98
Возраст 31 год и старше	0,619	0,287	0,031	1,86	1,06-3,26
Процент конкордации 82,67%					
Chi-squared – 73,52; p<0,0001					
AUC=0,778; 95% CI 0,718-0,831					

Из представленных данных видно, что прогностическая ценность модели логистической регрессии имела следующие характеристики: площадь под ROC-кривой составила 0,778, процент конкордации – 82,67%, что свидетельствует о ее достаточной клинической информативности.

Оценка риска вставания плаценты у беременных с рубцом на матке, с нашей точки зрения, требует дополнения клинико-анамнестических параметров наиболее информативными тестами, установленными в результате ультразвукового и лабораторного обследования беременных в ранние сроки. Таковыми в нашем исследовании являлись сывороточные концентрации специфических белков беременности (РАРР-А, ХГЧ и АФП), превышающие диагностический порог, а также верификация формирования плаценты в проекции рубца по результатам ультразвукового скрининг-обследования в 12-14 недель гестации.

Определение информативности клинических факторов риска, дополненных лабораторно-диагностическими тестами и результатами ультразвукового обследования, позволило разработать оценочно-прогностическую шкалу риска вставания плаценты у беременных с рубцом на матке (таблица 17), основанную на определении отношения правдоподобия (LR), которую целесообразно использовать в конце I – начале II триместров беременности после проведения стандартного скрининг-обследования пациенток. При составлении данной шкалы были учтены все статистически значимые факторы, приводящие к увеличению риска данного осложнения.

Таблица 17 – Шкала оценки риска вставания плаценты у женщин с рубцом на матке

Признаки	LR	95% CI	Балл
Социальные факторы			
Возраст 31 год и старше	1,51	1,03-2,22	2
Курение	2,44	1,06-5,64	2
Акушерско-гинекологический анамнез			
Два и более кесаревых сечений в анамнезе	2,29	1,59-3,31	2

Продолжение таблицы 17

Признаки	LR	95% CI	Балл
4-я и более настоящая беременность	2,04	1,53-2,72	2
3 и более случаев прерывания беременности до 22 недель	2,83	1,43-5,62	3
Интергенетический интервал менее двух лет	1,80	1,01-3,19	2
Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде	11,0	2,5-48,4	11
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков	2,82	1,62-4,92	3
Соматические заболевания			
Синдром недифференцированной ДСТ	1,62	1,17-2,24	2
Результаты биохимического скрининг-обследования			
Сывороточная концентрация PAPP-A $\geq 1,41$ МоМ	2,24	1,75-3,79	2
Сывороточная концентрация АФП $\geq 1,64$ МоМ	2,5	1,17-5,36	3
Сывороточная концентрация ХГЧ $\geq 1,41$ МоМ	1,45	1,09-2,32	1
Результаты ультразвукового скрининг-обследования в 12-14 недель			
Формирование плаценты в проекции рубца	4,56	3,35-6,22	5
Примечание – LR – отношение правдоподобия; 95% CI – 95% доверительный интервал.			

Результаты оценки риска врастания плаценты по предложенной шкале показали, что средний показатель ($M \pm \sigma$) в I группе женщин составил $14,03 \pm 4,62$ балла [95% CI 12,84-15,15], медиана показателя – 13,0 (интерквартильный размах 10,75-16,0). Во II группе средний показатель составил $4,67 \pm 3,09$ балла [95% CI 4,17-5,16], медиана показателя – 5,0 (интерквартильный размах 2,0-7,0, $p < 0,0001$). Полученные результаты позволяют заключить, что при индивидуальной оценке при сроке беременности 12-14 недель количество баллов, составляющее 12 и более, позволяет отнести пациентку с рубцом на матке к группе высокого риска врастания плаценты. В I группе суммарную оценку 12 баллов и более имели 62 пациентки, во II группе – одна беременная. Таким образом, шкала риска врастания плаценты, основанная на ретроспективной оценке клинико-анамнестических факторов и результатов стандартного

ультразвукового и биохимического обследования, имеет высокую чувствительность – 82,7% [72,2-90,4%] и специфичность – 99,3% [96,3-99,9%]. Прогностическая ценность положительного результата теста (ПЦПР, positive predictive value) составила 98,4% [91,5-99,9%], отрицательная (ПЦОР, negative predictive value) – 93,9% [88,7-95,7%].

Поскольку к группе «высокого риска» вращения плаценты относятся пациентки с предлежанием плаценты [31, 116, 137] и, согласно нашим наблюдениям, предлежание плаценты в III триместре беременности значительно увеличивает шансы ее вращения ($OR=69,9$ [95% CI 25,2-193,9], $p<0,0001$), предложенная балльная измерительная система была протестирована на независимой выборке из 50 женщин с предлежанием плаценты без аномалий ее прикрепления. Данная группа была сформирована путем целенаправленной выборки из числа женщин, обследованных в полном объеме с проведением биохимического скрининг-тестирования и родоразрешенных в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр» в 2015-2018 гг. Результаты оценки риска вращения плаценты у женщин с предлежанием плаценты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Тестирование шкалы оценки риска вращения плаценты на независимой выборке женщин с предлежанием плаценты

Оценка риска по шкале	Вращение плаценты есть	Вращения плаценты нет	Всего
12 баллов и более	62	5	67
11 баллов и менее	13	45	58
Всего	75	50	125

При индивидуальной оценке риска ($M\pm\sigma$) средний показатель в группе женщин с предлежанием плаценты составил $6,98\pm3,92$ балла [95% CI 5,86-8,09], медиана показателя – 7,0 (интерквартильный размах 4,0-10,0, $p<0,0001$)

в сравнении с показателем I группы. Предложенная балльная измерительная система обладала не только хорошей чувствительностью (82,7%), но и высокой специфичностью (90,0%) [78,2-96,7%]. Сравнительная оценка информативности каждого фактора предложенной шкалы приведена на рисунке 9.

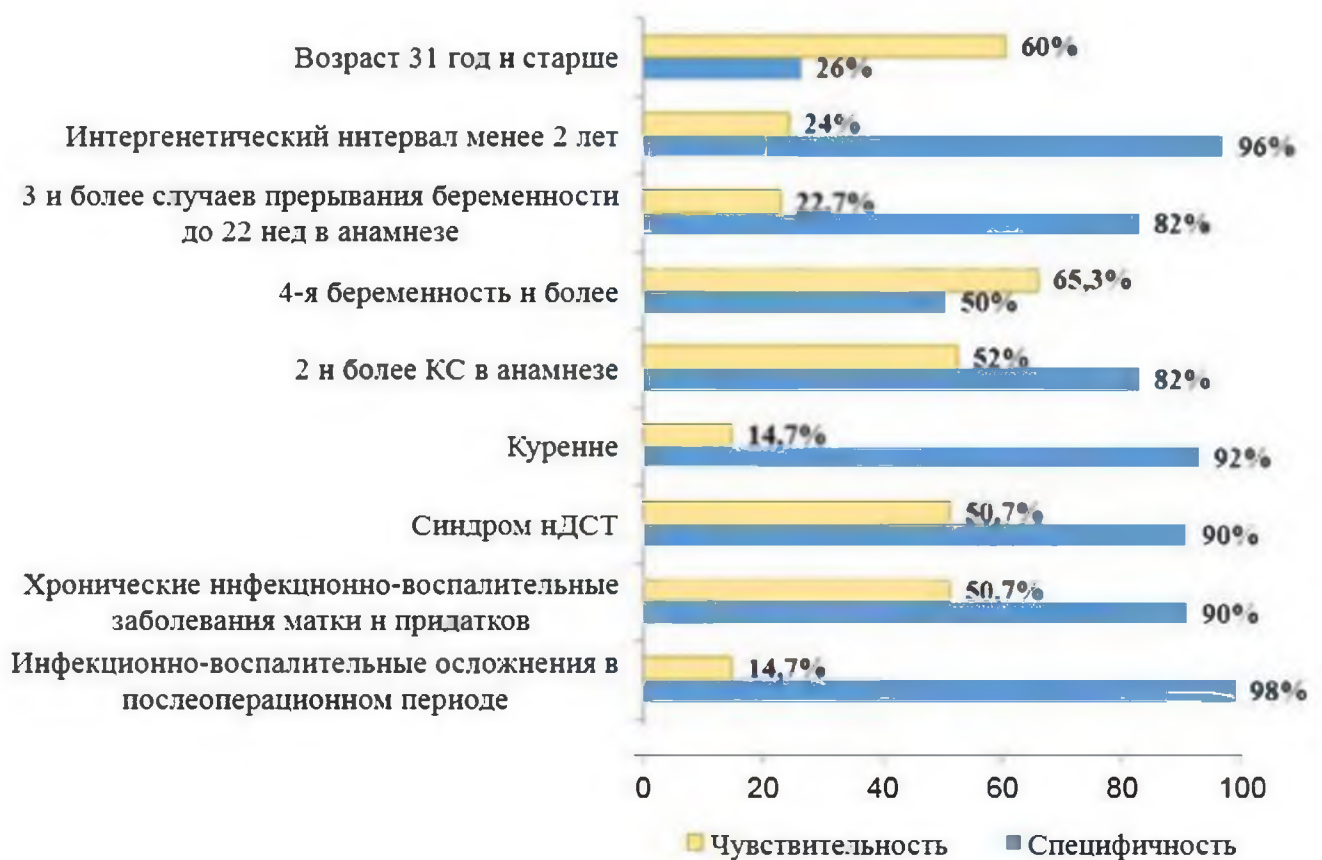


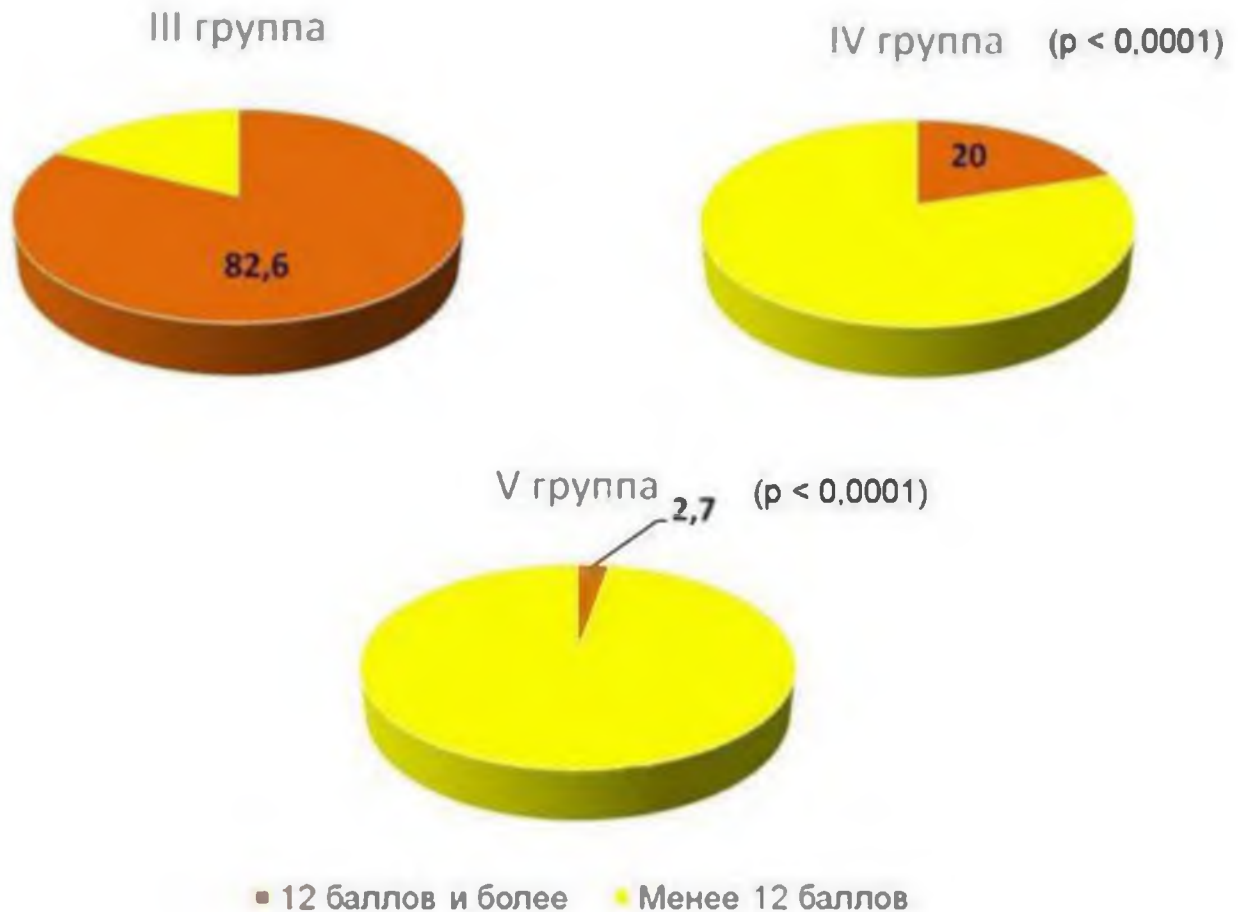
Рисунок 9 – Сравнительная характеристика информативности прогнозирования врастания плаценты на основе отдельных клинико-анамнестических факторов у беременных с предлежанием плаценты

Подводя итог данного раздела работы, следует подчеркнуть, что использование предложенной шкалы позволяет обосновать целесообразность прицельного и расширенного антенатального мониторинга беременных с рубцом на матке и высоким риском врастания плаценты.

3.5 Результаты оценки риска вращаения плаценты и ультразвуковой диагностики у женщин с рубцом на матке (проспективное исследование)

В рамках нашего исследования выполнена оценка риска вращаения плаценты по предложенной балльной измерительной системе у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, обследованных на втором этапе научного исследования. У беременных с вращаением плаценты (III группа, $n=23$) средняя оценка составила $13,69 \pm 4,58$ балла [95% CI 11,72-15,67], медиана показателя – 14,0 (интерквартильный размах 12,2-15,0). В группе беременных без аномалий локализации и прикрепления плаценты (V группа, $n=37$) оценка была существенно ниже и составила $4,05 \pm 2,66$ балла [95% CI 3,17-4,94], медиана показателя – 4,0 (интерквартильный размах 2,0-6,0, $p < 0,0001$). Закономерно, что у женщин с формированием плаценты в проекции рубца на матке по результатам ультразвукового исследования в 12-14 недель гестации, но без аномалий ее прикрепления (IV группа, $n=60$), суммарная оценка в сравнении V группой была выше и составила $9,17 \pm 2,26$ балла [95% CI 8,58-9,75], медиана показателя – 9,0 (интерквартильный размах 7,0-11,0, $p < 0,0001$), поскольку отношение шансов вращаения при наличии данного признака возрастает многократно ($OR=134,6$ [95% CI 31,3-578,5], $p < 0,0001$). В то же время данный показатель был существенно ниже средней оценки риска у пациенток III группы ($p < 0,0001$).

При индивидуальной проспективной оценке риска вращаения плаценты по предложенной шкале (рисунок 10) сумма баллов 12 и более установлена у 19 пациенток III группы (82,6%), 12 женщин IV группы (20,0%, $p < 0,0001$ в сравнении с III группой) и у одной беременной V группы (2,7%, $p < 0,0001$ в сравнении с III группой и $p=0,1014$ в сравнении с IV группой).



Примечание: достоверность различий ($p < 0,0001$) в сравнении с III группой.

Рисунок 10 – Результаты индивидуальной проспективной оценки риска врастания плаценты по предложенной шкале у беременных III, IV и V групп

Сравнительная характеристика информативности отдельных клиничко–анамнестических факторов риска врастания плаценты у беременных III, IV и V групп представлена на рисунке 11. Влияния такого значимого фактора, как инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде, оценить не удалось из-за малого количества пациенток с данным признаком на втором этапе исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прогнозирование врастания плаценты на основе отдельных клиничко–анамнестических факторов риска недостаточно информативно ввиду низкой чувствительности изолированных параметров.

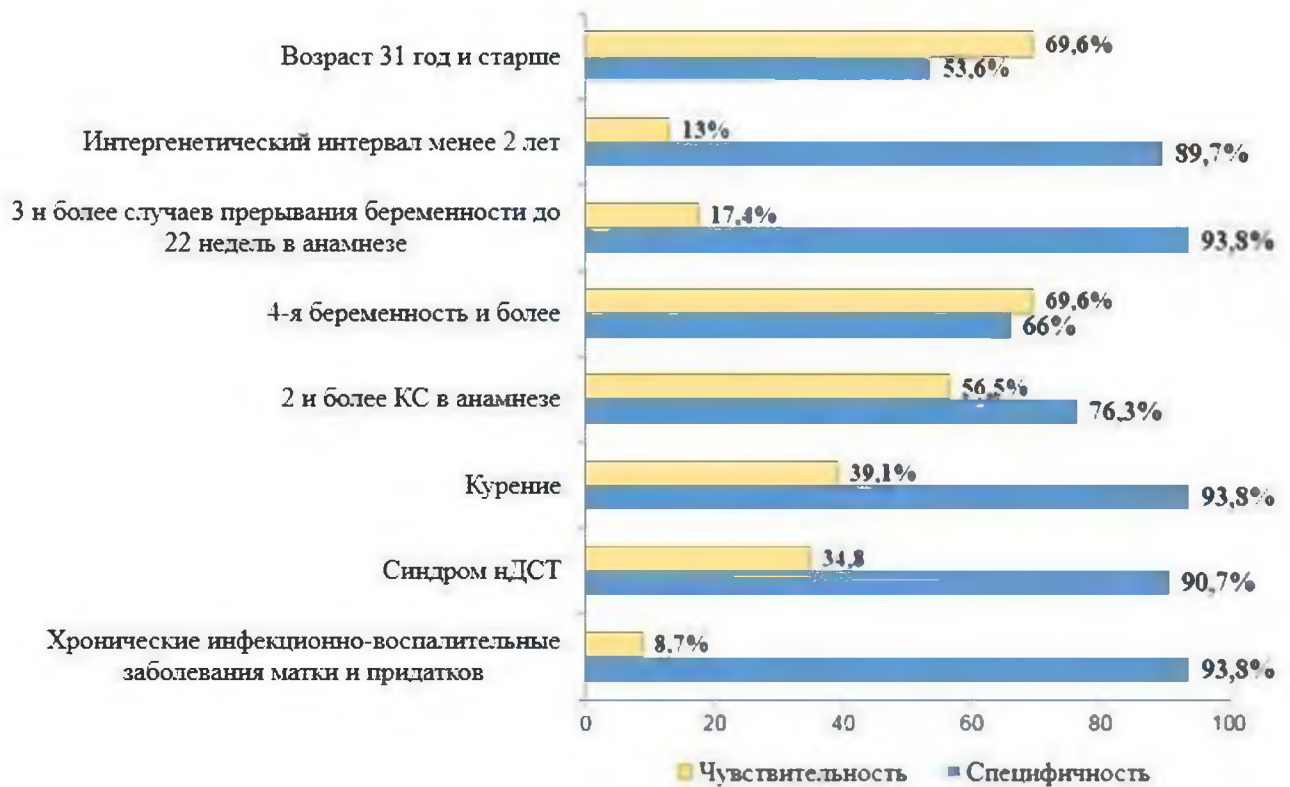


Рисунок 11 – Сравнительная характеристика информативности отдельных клиничко-анамнестических факторов риска вращаения плаценты у беременных III, IV и V групп

Ультразвуковые маркеры, которые позволили предположить наличие вращаения плаценты при первом и втором скрининг-обследовании (в сроки 12-14 и 18-21 недели), представлены в таблице 19. Из представленных данных видно, что в ранние сроки беременности информативные признаки вращаения плаценты выявлялись в единичных случаях (21,7%), при втором скрининг-обследовании с прицельным поиском ультразвуковых маркеров в группе риска удельный вес их верификации повысился до 56,5%, но чувствительность оставалась низкой. Наиболее информативными признаками оказались гиперваскуляризация стенок матки в области плацентации в проекции рубца, неравномерность толщины мышечного слоя рубца и наличие аномальных сосудистых лакун в субплацентарном пространстве и подлежащем миометрии с турбулентным кровотоком при доплерографии.

Таблица 19 – Результаты выявления ультразвуковых маркеров вращаения плаценты у беременных III группы

Ультразвуковые признаки	Удельный вес признака					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствие гипэхогенной зоны между миометрием и плацентой	1	4,3	1	4,3	3	13,0
Неравномерность толщины мышечного слоя рубца, истончение до 1 мм	2	8,7	5	21,7	15	65,2
Деформация контура передней стенки матки в виде «грыжевого» выпячивания	0	0	1	4,3	7	30,4
Гиперваскуляризация стенок матки в области плацентации в проекции рубца	1	4,3	5	21,7	6	26,1
Наличие аномальных сосудистых лакун в субплацентарном пространстве и подлежащем миометрии с турбулентным кровотоком при доплерографии	1	4,3	6	26,1	18	78,3
Радиарные сосуды в ткани плаценты, достигающие до серозной оболочки матки	0	0	4	17,4	10	43,5

Прицельный поиск ультразвуковых маркеров вращаения плаценты (таблица 19) в III триместре гестации позволил выявить их у всех пациенток III группы, сочетание двух и более признаков было установлено у 19 (82,6%) беременных.

Положительным результатом проведенного прицельного поиска признаков вращаения плаценты можно считать отсутствие верификации последних у пациенток IV группы, в том числе у беременных, имевших оценку 12 баллов и более по предложенной шкале и пациенток с предлежанием плаценты.

3.6 Результаты исследования сывороточных концентраций альфа-фетопroteина и фактора роста плаценты у беременных с вращанием плаценты (проспективное исследование)

На втором этапе работы было проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование с целью оценки уровней фактора роста плаценты и альфа-фетопroteина в динамике гестации у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе у 23 беременных с вращением плаценты (III группа). Исследование сывороточных концентраций исследуемых белков производилось однократно в начале второго триместра беременности и в последующем с интервалом 4-6 недель до 34-37 недель гестации.

Исследование уровня АФП в рамках данной работы было обусловлено тем, что поступление белка в материнскую кровь ассоциировано как с возможностью проникновения его в кровоток беременной из амниотической жидкости, так и с особенностями маточно-плацентарного кровообращения [23]. Концентрация АФП в сыворотке крови беременных сравниваемых групп представлена в таблице 20 и на рисунке 12.

Таблица 20 – Концентрация альфа-фетопroteина в сыворотке крови беременных с рубцом на матке, МЕ/мл

Сроки гестации, нед.	Группы женщин						p
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		
	N	Me	n	Me	n	Me	
15-20	21	45,2 [37,9-76,5]	24	27,8 [20,5-40,8]	17	32,3 [21,9-41,1]	p _{III-IV} =0,0018 p _{III-V} =0,0153 p _{IV-V} =0,4667
21-24	8	110,5 [92,5-130,0]	14	76,7 [45,9-100,1]	15	73,5 [46,45-96,5]	p _{III-IV} =0,0378 p _{III-V} =0,0531 p _{IV-V} =0,9652

Продолжение таблицы 20

Сроки гестации, нед.	Группы женщин						p
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		
	N	Me	n	Me	n	Me	
25-28	10	169,7 [163,4-173,5]	14	151,1 [115,1-162,3]	16	121,5 [101,7-167,5]	$p_{III-IV}=0,0231$ $p_{III-V}=0,0459$ $p_{IV-V}=0,4419$
29-32	10	209,2 [203,2-217,3]	9	158,0 [121,1-172,7]	11	150,3 [135,9-185,5]	$p_{III-IV}=0,048$ $p_{III-V}=0,0351$ $p_{IV-V}=0,4250$
33 и более	12	189,45 [149,2-195,9]	13	165,6 [109,7-189,8]	12	133,0 [105,9-156,7]	$p_{III-IV}=0,0818$ $p_{III-V}=0,0117$ $p_{IV-V}=0,1827$
Примечание – в скобках – интерквартильный размах.							

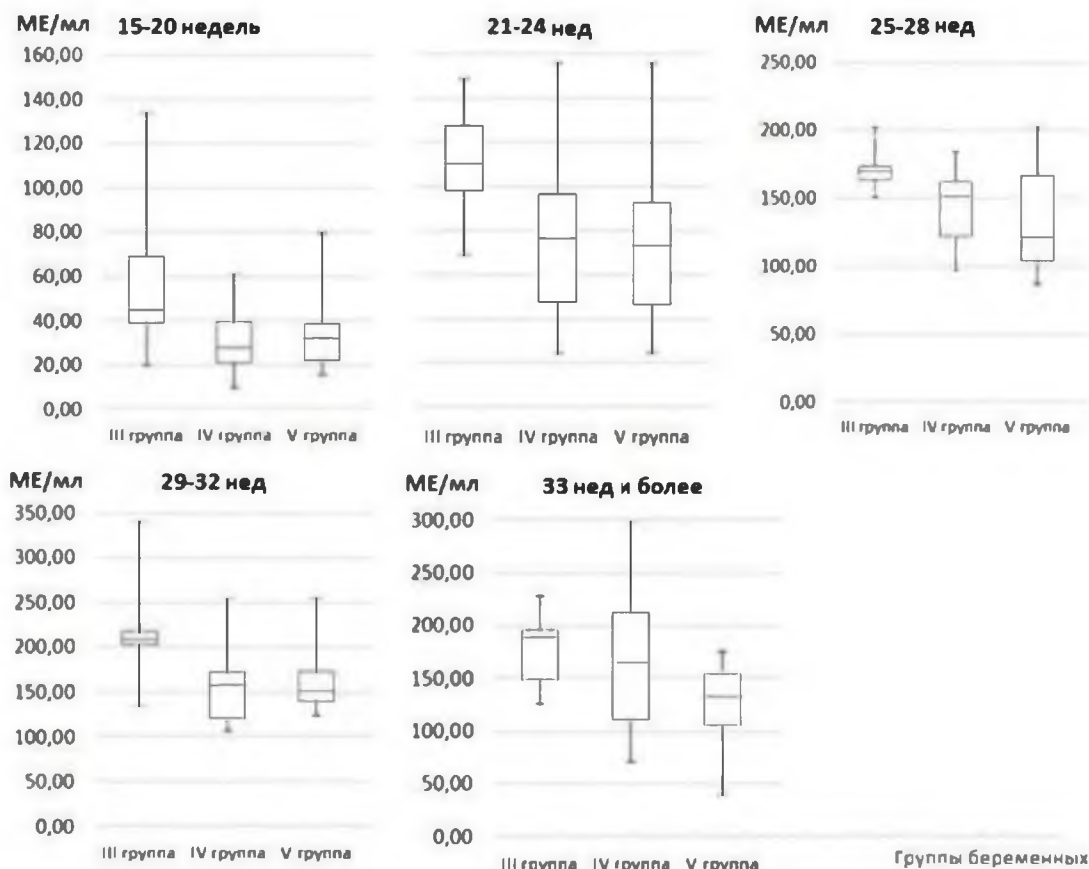
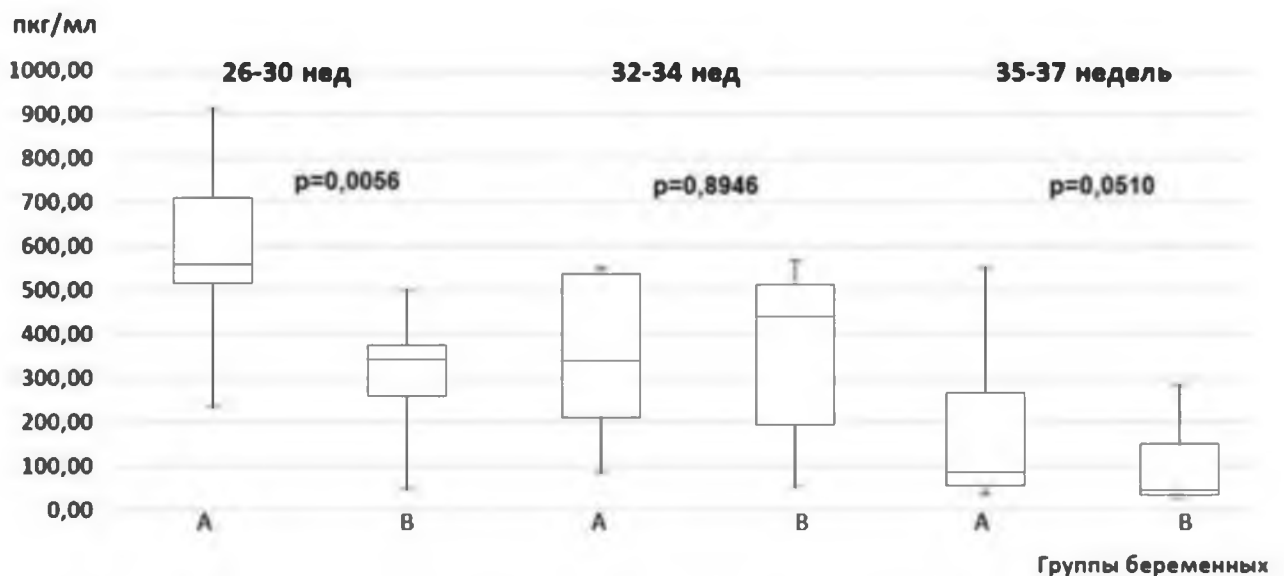


Рисунок 12 – Концентрация альфа-фетопротеина в сыворотке крови (МЕ/мл) беременных III, IV и V групп (медиана и интерквартильный размах)

Из представленных данных видно, что у беременных IV и V групп показатели существенно не различались на протяжении всего периода гестации, тогда как у женщин III группы концентрация белка была выше с ранних сроков до 33 и более недель беременности в сравнении с показателями пациенток как IV, так и V групп.

Современные представления о патогенезе врастания плаценты основаны на изучении морфо-функциональных особенностей, определяющих формирование плаценты с ранних сроков беременности, и важная роль в этом процессе отводится оптимальному влиянию факторов роста. Процессы формирования, роста и развития плаценты находятся в прямой зависимости от экспрессии сосудисто-эндотелиальных ростовых факторов, к числу которых относится фактор роста плаценты (ФРП, PlGF), контролирующий морфо-функциональное становление маточно-плацентарной сосудистой сети [25]. Концентрация фактора роста плаценты в сыворотке крови беременных с рубцом на матке в зависимости от наличия или отсутствия врастания плаценты представлена на рисунке 13.



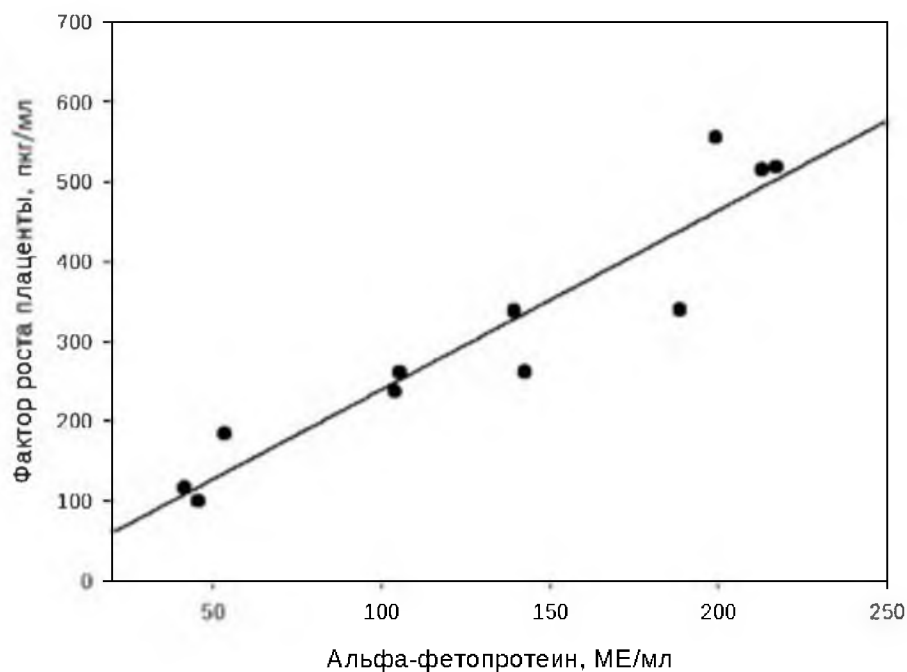
Примечание: А – Пациентки с врастанием плаценты; В – Беременные без аномалий инвазии плаценты.

Рисунок 13 – Концентрация фактора роста плаценты в сыворотке крови (пкг/мл) беременных с врастанием плаценты (III группа) и без аномалий инвазии плаценты (IV и V группы) (медиана и интерквартильный размах)

Наше исследование показало, что у пациенток с вращением плаценты в период интенсивного роста плаценты отмечено увеличение концентрации PIGF в сроки с 26 по 30 недели гестации что, вероятно, является отражением усиленного плацентарного ангиогенеза. Медиана показателя составила 560,7 пкг/мл (интерквартильный размах 476,8-745,1 пкг/мл), в группе беременных без аномалий инвазии плаценты – 344,3 пкг/мл (интерквартильный размах 259,0-386,5 пкг/мл) ($p=0,0056$). В сроки беременности 32-34 недели достоверных различий в показателях ФРП установлено не было, медиана показателя у беременных III группы составила 339,4 пкг/мл (интерквартильный размах 181,9-537,9 пкг/мл), у пациенток без аномалий инвазии плаценты – 441,3 пкг/мл (интерквартильный размах 160,0-525,4 пкг/мл, $p=0,8946$). В сроки беременности от 35 до 37 недель в обеих группах произошло существенное снижение экспрессии ФРП: медиана показателя у женщин с вращением плаценты составила 85,8 пкг/мл (интерквартильный размах 55,3-303,0 пкг/мл), в группе сравнения – 46,4 пкг/мл (интерквартильный размах 33,4-171,1 пкг/мл, $p=0,0510$).

В процессе корреляционного анализа между концентрацией альфа-фетопротеина и количественным содержанием фактора роста плаценты в сыворотке крови была установлена прямая зависимость с высокой степенью достоверности ($r=0,955$; $p<0,0001$), представленная графически на рисунке 14.

Для оценки прогностической информативности концентрации АФП был произведен расчет диагностического порога концентрации белка при сроках беременности 20-25 недель посредством ROC-анализа (рисунок 15). Диагностический порог для прогноза вращающейся плаценты вращающейся плаценты составил 97,8 МЕ/мл, площадь под ROC-кривой =0,833. Чувствительность теста составила 80,0%, специфичность – 85,0%. Риск данного осложнения при показателе концентрации АФП более 97,8 МЕ/мл возрастает в 5 раз ($RR=5,33$ [95% CI 1,82-15,6], $p=0,0022$).



Примечание: результаты представлены в виде коэффициента корреляции r Spearman ($r=0,955$; $p<0,0001$).

Рисунок 14 – Линейная зависимость между концентрацией фактора роста плаценты и содержанием альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных с вращением плаценты

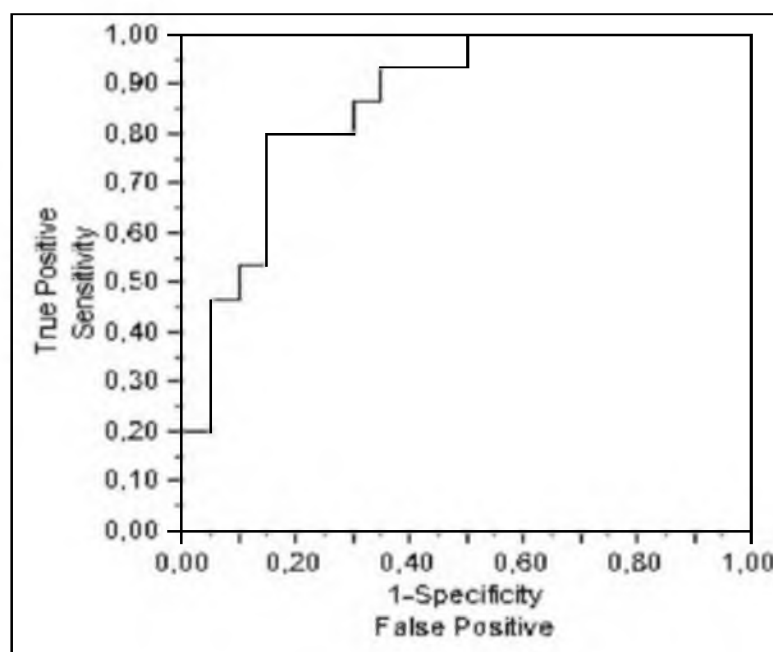


Рисунок 15 – Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови в сроки беременности 20-25 недель (площадь под ROC-кривой =0,833)

Таким образом, сывороточная концентрация альфа-фетопroteина, составляющая 97,8 МЕ/мл и более при сроках беременности 20-25 недель, может рассматриваться в качестве лабораторно-диагностического показателя, объективно оценивающего риск вставания плаценты. Включение данного теста в программу обследования беременных группы высокого риска создает возможность с высокой долей вероятности прогнозировать вставание плаценты.

Резюме

Проведенное исследование позволило выявить факторы риска вставания плаценты у беременных с рубцом на матке, наиболее значимыми из которых были высокий акушерский паритет, послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения, а также наличие в анамнезе двух и более операций кесарева сечения, хотя неоднократные эпизоды абдоминального родоразрешения в анамнезе не были верифицированы как определяющие факторы и по влиянию на увеличение шансов оказались сопоставимы со значением факторов отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Полученные результаты также позволяют заключить, что прогнозирование вставания плаценты на основе отдельных клиничко-анамнестических факторов риска недостаточно информативно ввиду низкой чувствительности изолированных параметров. В то же время потенциальная угроза для жизни и здоровья женщины при наличии вставания плаценты определяет необходимость поиска комплексных методов эффективного прогнозирования данного осложнения с перспективой использования не одного, а целого ряда клинических и биохимических маркеров, поскольку УЗИ в рамках стандартного обследования в большинстве случаев не позволяет обеспечить своевременную диагностику. Точность пренатальной диагностики вставания плаценты может повысить комплексный подход, основанный на формировании группы риска в ранние сроки гестации. С целью формирования группы риска, наряду с оценкой клиничко-анамнестических факторов, целесообразно использовать наиболее информативные из доступных тестов исследования.

Таковыми, в рамках нашей работы, были результаты регламентированного биохимического тестирования в первой половине беременности. Значительное увеличение удельного веса женщин с повышенными уровнями гормонов плодово-плацентарного происхождения (РАРР-А, АФП, ХГЧ) в группе пациенток с вращением плаценты позволило установить диагностический порог каждого показателя на основании ROC-анализа для использования в комплексной оценке риска как дополнение к отягощающим клинико-анамнестическим факторам.

С целью принятия клинических решений и обоснования необходимости проведения расширенного антенатального мониторинга риск данного осложнения целесообразно оценивать в ранние сроки беременности по предложенной оценочно-прогностической шкале, предполагающей выделение группы женщин с благоприятным прогнозом (при оценке менее 12 баллов) и группы риска вращающейся плаценты (при суммарной оценке 12 баллов и более).

Выполненное на проспективном этапе работы исследование сывороточных концентраций фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина выявило повышение концентраций данных маркеров фето-плацентарного гомеостаза, находящихся в прямой корреляционной взаимосвязи, у женщин с вращением плаценты в течение всего периода гестации. Наиболее доступным для использования в практическом акушерстве является определение концентрации альфа-фетопротеина, как информативного предиктора вращающейся плаценты. Включение данного теста в программу обследования беременных группы высокого риска может способствовать повышению точности доклинической диагностики с помощью визуализирующих методов обследования после маршрутизации пациенток в специализированные стационары с достаточными диагностическими возможностями.

Глава 4

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ И ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

4.1 Особенности течения беременности и сроки родоразрешения женщин с вращением плаценты

Осложнения беременности у женщин ретроспективного этапа работы (I и II группы) представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Удельный вес осложнений гестации у женщин I и II групп

Осложнения беременности	Группы женщин				p
	I (n=75)		II (n=150)		
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	3	4,0	5	3,3	0,909
Угрожающий аборт (до 21 недели 6 дней)	29	38,7	43	28,7	0,173
Угрожающие преждевременные роды (с 22,0 недель до 36 недель 6 дней)	40	53,3	34	22,7	<0,0001
Преждевременные роды	62	82,7	14	9,3	<0,0001
Умеренная преэклампсия	2	2,7	17	11,3	0,05
Анемия	28	37,3	49	32,7	0,592
Результаты ультразвукового обследования во II и III триместрах					
Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод, всего	14	18,7	55	36,7	0,009
Маточно-плацентарные гемодинамические нарушения (IA тип)	11	14,7	48	32,0	0,009
Плодово-плацентарные гемодинамические нарушения (IB тип)	3	4,0	7	4,7	0,918
Задержка роста плода	2	2,7	10	6,7	0,346
Маловодие	5	6,7	13	8,7	0,795
Многоводие	2	2,7	17	11,3	0,053

При анализе течения гестации отмечено, что удельный вес угрожающих абортов в группах сравнения был сопоставим (38,7% и 28,7%, $p=0,173$), тогда как угрожающие преждевременные роды регистрировались в I группе женщин значительно чаще (53,3% и 22,7%, $p<0,0001$). Анемия несколько чаще выявлялась у беременных с вращением плаценты (у 37,3% женщин I группы и 32,7% беременных II группы, $p=0,592$). Закономерно, что большинство женщин с вращением плаценты (82,7%) были родоразрешены в сроке до 37 недель (в группе сравнения частота преждевременных родов составила 9,3%, $p<0,0001$). В то же время ряд гестационных осложнений не был характерен для пациенток с вращением плаценты. У беременных с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты чаще регистрировались умеренная преэклампсия (2,7% и 11,3%, $p=0,05$) и плацентарная дисфункция с гемодинамическими нарушениями в системе «мать–плацента–плод» по результатам доплерометрии во II и III триместрах беременности (18,7% и 36,7%, $p=0,009$). В обеих группах преобладали нарушения маточно-плацентарного кровообращения (14,7% и 32,0%, $p=0,009$). Задержка роста плода (2,7% и 6,7%, $p=0,346$) и маловодие (6,7% и 8,7%, $p=0,795$) по результатам УЗИ регистрировались в группах сравнения с одинаковой частотой.

На втором (проспективном) этапе исследования относительно осложнений гестации были выявлены аналогичные закономерности (таблица 22): в группе пациенток с вращением плаценты также достоверно чаще регистрировались преждевременные роды и анемия, удельный вес которой в 2-3 раза превышал аналогичные показатели беременных без аномалий инвазии плаценты. Кроме того, у женщин III группы не было зарегистрировано случаев преэклампсии.

Поскольку клинико-анамнестические характеристики женщин с вращением плаценты, обследованных на ретроспективном и проспективном этапах исследования, были практически одинаковы (глава 2), закономерно, что не было выявлено и статистически значимых различий и в частоте осложнений беременности у пациенток I и III групп (таблица 23).

Таблица 22 – Удельный вес осложнений гестации у женщин III и IV и V групп

Осложнения беременности	Группы женщин						p
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	2	8,7	2	3,3	1	2,7	pIII-IV=0,648 pIII-V=0,669 pIV-V=0,660
Угрожающий аборт	7	30,4	9	15,0	8	21,6	pIII-IV=0,200 pIII-V=0,646 pIV-V=0,578
Угрожающие преждевременные роды	8	34,8	11	18,3	7	18,9	pIII-IV=0,190 pIII-V=0,282 pIV-V=0,845
Преждевременные роды	17	73,9	3	5,0	2	5,4	pIII-IV<0,0001 pIII-V<0,0001 pIV-V=0,699
Умеренная преэклампсия	0	0	7	11,7	3	8,1	pIII-IV=0,203 pIII-V=0,429 pIV-V=0,824
Анемия	9	39,1	11	18,3	5	13,5	pIII-IV=0,089 pIII-V=0,0493 pIV-V=0,736
Результаты ультразвукового обследования во II и III триместрах							
Маточно-плацентарные гемодинамические нарушения	7	30,4	8	13,3	11	29,7	pIII-IV=0,135 pIII-V=0,816 pIV-V=0,086
Плодово-плацентарные гемодинамические нарушения	0	0	1	1,7	1	2,7	pIII-IV=0,629 pIII-V=0,808 pIV-V=0,691
Задержка роста плода	0	0	2	3,3	2	5,4	pIII-IV=0,938 pIII-V=0,694 pIV-V=0,997

Продолжение таблицы 22

Осложнения беременности	Группы женщин						p
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Маловодие	3	13,0	2	3,3	1	2,7	$p_{III-IV}=0,250$ $p_{III-V}=0,306$ $p_{IV-V}=0,660$
Многоводие	2	8,7	2	3,3	2	5,4	$p_{III-IV}=0,648$ $p_{III-V}=0,669$ $p_{IV-V}=0,984$

Таблица 23 – Сравнительная характеристика осложнений гестации у женщин с вращением плаценты, обследованных на ретроспективном и проспективном этапах работы

Осложнения беременности	Группы женщин				p
	I (n=75)		III (n=23)		
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	3	4,0	2	8,7	0,723
Угрожающий аборт (до 21 недели 6 дней)	29	38,7	7	30,4	0,635
Угрожающие преждевременные роды (с 22,0 недель до 36 недель 6 дней)	40	53,3	8	34,8	0,177
Преждевременные роды	62	82,7	17	73,9	0,527
Умеренная преэклампсия	2	2,7	0	0	0,967
Анемия	28	37,3	9	39,1	0,928
Результаты ультразвукового обследования во II и III триместрах					
Маточно-плацентарные гемодинамические нарушения (IA тип)	11	14,7	7	30,4	0,164
Плодово-плацентарные гемодинамические нарушения (IB тип)	3	4,0	0	0	0,777
Задержка роста плода	2	2,7	0	0	0,967
Маловодие	5	6,7	3	13,0	0,596
Многоводие	2	2,7	2	8,7	0,504

При анализе сроков беременности на момент родов установлено, что абсолютное большинство пациенток I (78,7%) и III (73,9%, $p=0,844$) групп были родоразрешены при сроке беременности более 34 недель. Максимальная частота операций приходилась на поздние преждевременные роды в сроке гестации 34,0-36,6 недель и не имела значимых различий в сравниваемых группах (таблица 24). При этом следует отметить, что у каждой шестой пациентки I группы роды произошли при сроке беременности 37 недель (17,3%). Возможность пролонгирования беременности была связана с отсутствием антенатальной диагностики вставания плаценты у пациенток с неполным ее предлежанием и отсутствием клинических показаний к досрочному родоразрешению (кровотечения). У пациенток III группы срочные роды были зарегистрированы в 6 случаях (26,2%, $p=0,520$). Детальный анализ сроков родоразрешения представлен в таблице 24.

Таблица 24 – Сроки родоразрешения пациенток с вставанием плаценты

Сроки родоразрешения	Группа I (n=75)		Группа III (n=23)		p
	абс.	%	абс.	%	
22-27 недель и 6 дней	2	2,7	0	0	0,967
28-30 недель и 6 дней	1	1,3	1	4,3	0,962
31-33 недели и 6 дней	13	17,3	5	21,7	0,866
34-36 недель и 6 дней	46	61,4	11	47,8	0,360
37 недель и более	13	17,3	6	26,2	0,520

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа установлено, что у пациенток с вставанием плаценты на I и II этапах исследования сроки родоразрешения не имели достоверных различий.

4.2 Родоразрешение женщин с вращением плаценты

При сравнительной оценке исходов беременности у женщин I и III групп в качестве критериев эффективности предложенной системы прогнозирования вращающейся плаценты были использованы следующие показатели: частота гистерэктомий, продолжительность операции, общий объем кровопотери, объем и качество инфузионно-трансфузионной терапии. Также выполнен анализ перинатальных исходов.

Известно, что главной проблемой при родоразрешении пациенток с вращением плаценты является профузное неконтролируемое кровотечение, которое может являться причиной материнской смертности. В мировой практике на протяжении длительного времени в качестве единственного метода, позволяющего сохранить жизнь женщины, рассматривалась акушерская гистерэктомия. Однако последние годы ознаменовались разработкой мультидисциплинарных стратегий, направленных на снижение интраоперационной кровопотери и позволяющих производить органосохраняющее хирургическое вмешательство, суть которого заключается в реконструкции стенки матки после резекции измененного участка миометрия единым блоком с подлежащей плацентой. Поэтому на ретроспективном этапе работы гистерэктомия преобладала в структуре родоразрешения (53 случая, что составляет 70,7%) пациенток с данным осложнением (рисунок 16). На втором (проспективном) этапе работы данный объем оперативного вмешательства был выполнен только в двух случаях (8,7%, $p < 0,0001$).



Рисунок 16 – Структура методов оперативного родоразрешения женщин с вращением плаценты (2012-2020 годы)

В настоящее время российские исследователи широко применяют и описывают разнообразные методы хирургической профилактики и остановки кровотечения (лигирование и эмболизация магистральных сосудов, использование временных сосудистых зажимов Сатинского, наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шеечно-перешеечную область, компрессионные швы различных модификаций, управляемая баллонная тампонада матки и др.), которые наряду с современными технологиями кровесбережения и адекватным инфузионно-трансфузионным обеспечением позволяют проводить органосохраняющие операции без фатальных последствий для матери и плода. Вместе с тем, по мнению многих авторов, вышеописанные мероприятия далеко не всегда могут являться гарантией адекватного гемостаза,

а продолжающееся кровотечение, в ряде случаев, вынуждает хирурга принимать интраоперационное решение о проведении гистерэктомии [7, 44, 48, 70].

С целью установления факторов, обуславливающих объем оперативного вмешательства и обеспечивающих успешное проведение метропластики, на заключительном этапе исследования нами проведен анализ показаний, объемов, технических особенностей и основных показателей, характеризующих исходы операции для матери плода у всех 98 пациенток (75 – I группы и 23 – III группы), родоразрешенных в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.) в период с 2012 по 2020 годы.

В зависимости от объема операции 75 пациенток I этапа исследования (I группа) были разделены на 2 подгруппы: IA составили 53 женщины с выполненной гистерэктомией, в IB были включены 22 пациентки, которым после проведения кесарева сечения была выполнена органосохраняющая операция (метропластика). По аналогичному принципу 23 женщины II этапа исследования (III группа) сформировали подгруппы IIIA (2 пациентки) и IIIB (21 пациентка).

Всем пациенткам I и II этапа исследования на первой стадии хирургического лечения после проведения лапаротомии были выполнены различные модификации кесарева сечения (донное, корпоральное, в нижнем сегменте). При этом детальный анализ протоколов операций показал, что всем беременным с подозрением на вращение плаценты вскрытие брюшной полости проводилось нижнесрединным доступом, в ряде случаев (при проведении сагиттального разреза в дне матки), с обходом пупка слева. Лапаротомия по Пфанненштилю или Джоэл-Кохену свидетельствовала об отсутствии подозрения на вращение плаценты до операции.

Анализ последующей хирургической тактики показал, что на I этапе исследования (до 2017 года включительно) после проведенного кесарева сечения тотальная гистерэктомия была выполнена у 30 женщин (40,0%), субтотальная – у 23 пациенток (30,7%) и только в 22 случаях (29,3%) проведена органосохраняющая операция. При этом следует отметить, что до 2015 года

у пациенток I группы преобладали радикальные объемы оперативного вмешательства. Так, из 21 гистерэктомии, выполненной в данный промежуток времени, экстирпация матки проведена у 19 (90,5%), а ампутация – только у 2 пациенток (9,5%, $p < 0,0001$). Данный факт во многом обусловлен отсутствием собственного клинического опыта (в том числе недостаточными навыками специалистов УЗ-диагностики) и при наличии любого подозрения на вращение плаценты по данным УЗИ в большинстве случаев, в качестве операции выбора, позволяющей предотвратить летальный исход, нами рассматривалась экстирпация матки. Кроме того, на I этапе исследования из 75 пациенток диагноз вращающейся плаценты (или подозрение на него) антенатально был установлен только у 61 (81,3%) беременной. В 14 (18,7%) случаях наличие патологической инвазии плаценты было заподозрено интраоперационно. При интраоперационной диагностике вращающейся плаценты после проведения соответствующей подготовки (формирование квалифицированной бригады и подключение аппарата для реинфузии эритроцитов) в большинстве случаев, также была выполнена тотальная гистерэктомия.

Исходный настрой на проведение тотальной гистерэктомии в данный промежуток времени во многом определял выбор разреза на матке при проведении кесарева сечения. При этом у большинства пациенток выполнялся сагиттальный разрез в дне матки с последующей экстирпацией. Помимо этого, донное кесарево сечение считалось фактором, ограничивающим возможность проведения органосохраняющей операции, поскольку препятствовало иссечению передней стенки с подлежащей плацентой, непосредственно из разреза. В этих случаях для проведения метропластики приходилось производить второй разрез на матке на передней стенке выше верхнего края плаценты, тем самым формируя дополнительный рубец на матке. По мере увеличения количества пациенток, а также обретения навыков УЗ-диагностики и хирургического опыта выполнения оперативных вмешательств, уже на I этапе исследования после 2015 года существенно возросло количество субтотальных гистерэктомий и органосохраняющих операций. Так, из 32 гистерэктомий, выполненных

в 2015-2017 гг., экстирпация матки произведена только у 11 женщин (34,4%), а в 21 случае (65,6%) проведена субтотальная гистерэктомия, преимуществами которой были снижение величины кровопотери и длительности операции. Если при проведении экстирпации средний объем кровопотери составлял $2220,0 \pm 1515,3$ мл, а длительность операции $152,9 \pm 73,4$ мин, то при ампутации матки данные показатели снижались до $1866,0 \pm 1153,95$ мл и $131,0 \pm 64,4$ мин соответственно ($p=0,1208$ и $p=0,0270$).

Анализ статистики органосохраняющих операций на I этапе исследования подчинялся той же закономерности. Из 22 проведенных метропластик только 3 (13,6%) были выполнены до 2015 года, а в период 2016-2017 гг. произошел существенный рост числа органосохраняющих операций (19 случаев, что составляет 86,4%, $p<0,0001$).

При анализе хирургической тактики на II этапе исследования установлено, что с 2018 года произошли радикальные изменения в структуре объемов оперативного вмешательства. Так, из 23 проведенных операций тотальная гистерэктомия произведена только у двух пациенток III группы (8,7%), а в 21 случае была выполнена метропластика (91,3%, $p<0,0001$). При этом у беременных III группы в 100% случаев имела место антенатальная диагностика вращения плаценты.

По мере увеличения количества органосохраняющих операций менялся и подход к локализации разреза на матке при проведении кесарева сечения. Если на I этапе исследования преобладал донно-сагитальный разрез с последующей экстирпацией, то на II этапе ведущее место стал занимать поперечный корпоральный разрез на матке выше верхнего края плаценты, позволяющий проводить иссечение измененной передней стенки с ее последующей реконструкцией и формированием единого рубца на матке.

При анализе величины кровопотери мы не выявили достоверных различий между пациентками I и II этапа исследования (таблица 25).

Таблица 25 – Общая характеристика объема кровопотери у женщин с вращением плаценты

Объем кровопотери, мл	Группа I (n=75)		Группа III (n=23)		p
	абс.	%	абс.	%	
Менее 999	15	20	5	21,7	0,906
1000-1499	14	18,7	4	17,4	0,868
1500-1999	17	22,7	6	26,1	0,956
2000-2999	19	25,3	3	13,1	0,347
Более 3000	10	13,3	5	21,7	0,517

С целью уменьшения объема кровопотери на I этапе исследования в ряде случаев применялись экстравазальные методы дополнительного гемостаза с привлечением сосудистого хирурга. При этом из 53 пациенток подгруппы IA данные методы были использованы у 12 (22,6%) женщин (лигирование ВПА – у 6, временное клипирование ВПА – у 6), а у 41 (77,4%) пациентки оперативное вмешательство проводилось без использования дополнительных методов деваскуляризации. При выполнении органосохраняющих операций в подгруппе IB временное клипирование ВПА имело место в 2 (9,1%) случаях, а у 20 (90,9%) пациенток дополнительные методы гемостаза использованы не были.

Оценка эффективности дополнительных способов интраоперационного гемостаза у пациенток I этапа исследования представлена в таблице 26.

Ретроспективный анализ эффективности способов гемостаза в зависимости от объема оперативного вмешательства показал, что в подгруппе IA (гистерэктомия) средний объем кровопотери при перевязке ВПА составил 2775 ± 1173 мл, при временном клипировании ВПА – 2260 ± 1825 мл, а без проведения дополнительных методов деваскуляризации – 1876 ± 1117 мл ($p=0,0734$ и $p=0,4405$). При этом частота массивной кровопотери (2 000 мл и более) при использовании экстравазальных методов в среднем увеличивалась в 1,3 раза.

Таблица 26 – Оценка эффективности дополнительных способов интраоперационного гемостаза у пациенток I этапа исследования

Объем кровопотери, мл / способ гемостаза	Подгруппа IA (гистерэктомия, n=53)				Подгруппа IB (метропластика, n=22)				p
	перевязка/ клиппирование ВПА (1) (n=12)		без де- васкуля- ризации (2) (n=41)		перевязка/ клиппирование ВПА (3) (n=2)		без де- васкуля- ризации (4) (n=20)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Менее 999	0	0	11	26,8	0	0	4	20,0	p ₂₋₄ =0,793
1000-1499	2	16,7	6	14,6	1	50,0	5	25,0	p ₁₋₂ = 0,779 p ₁₋₄ =0,914 p ₂₋₄ =0,524
1500-1999	4	16,7	7	17,1	1	50,0	5	25,0	p ₁₋₂ =0,686 p ₁₋₄ =0,934 p ₂₋₄ =0,699
2000-2999	2	33,3	12	29,3	0	0	5	25,0	p ₁₋₂ =0,927 p ₁₋₄ =0,921 p ₂₋₄ =0,962
Более 3000	4	33,3	5	12,2	0	0	1	5,0	p ₁₋₂ = 0,202 p ₁₋₄ =0,103 p ₂₋₄ =0,668

У пациенток подгруппы IB при проведении метропластики перевязка ВПА не применялась ни в одном случае, а временное клиппирование ВПА, использованное у 2-х женщин, не привело к уменьшению величины кровопотери в сравнении с пациентками, у которых экстравазальные методы гемостаза отсутствовали. Данный факт вполне согласуется с мнением других исследователей о недостаточной эффективности данных способов гемостаза при вращении плаценты в связи с наличием коллатерального кровоснабжения перешеечной области и нижнего сегмента матки [91, 97, 133].

Принимая во внимание низкую эффективность вышеописанных методов гемостаза и необходимость привлечения смежных специалистов, на II этапе исследования от их использования отказались. При этом с целью уменьшения объема кровопотери стали широко применяться другие кровесберегающие технологии: деваскуляризация матки посредством двусторонней перевязки маточных сосудов, наложение компрессионных швов различных модификаций на нижний сегмент матки, управляемая баллонная тампонада маточным и вагинальным модулем, а также их комбинация. Учитывая, что на втором этапе исследования гистэктомию была выполнена только у двух пациенток, провести сравнение эффективности различных способов гемостаза в зависимости от объема оперативного вмешательства не представляется возможным. Поэтому выполнена сравнительная оценка эффективности дополнительных способов интраоперационного гемостаза только в подгруппе женщин с выполненной метропластикой (таблица 27).

Таблица 27 – Оценка эффективности дополнительных способов интраоперационного гемостаза у пациенток II этапа с метропластикой

Объем кровопотери, мл / способ гемостаза	Подгруппа III В (метропластика, n=21)						p
	компрессионные швы (1) (n=9)		управляемая баллонная тампонада (2) (n=13)		сочетание двух и более методов (3) (n=12)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Менее 999 мл	1	11,1	2	15,4	2	16,7	p ₁₋₂ = 0,734 p ₁₋₃ =0,789 p ₂₋₃ =0,648
1000-1499	2	22,2	2	15,4	3	25	p ₁₋₂ = 0,876 p ₁₋₃ =0,712 p ₂₋₃ =0,921
1500-1999	3	33,4	5	38,4	3	25	p ₁₋₂ = 0,833 p ₁₋₃ =0,947 p ₂₋₃ =0,773

Продолжение таблицы 27

Объем кровопотери, мл / способ гемостаза	Подгруппа III В (метропластика, n=21)						p
	компрессионные швы (1) (n=9)		управляемая баллонная тампонада (2) (n=13)		сочетание двух и более методов (3) (n=12)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
2000-2999	1	11,1	2	15,4	2	16,7	p1-2= 0,734 p1-3=0,789 p2-3=0,648
Более 3000	2	22,2	2	15,4	2	16,7	p1-2= 0,876 p1-3=0,807 p2-3=0,648

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим протоколом МЗ РФ «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» от 2014 г., в качестве базового метода деваскуляризации матки у пациенток подгруппы III В при проведении органосохраняющих операций в 100% случаев была использована перевязка маточных сосудистых пучков с обеих сторон и во всех случаях проводилась реинфузия аутоэритроцитов посредством использования аппарата «Cell-Saver 5+», который после сбора крови из операционной раны осуществляет отмывание эритроцитов в центрифуге и их возврат в сосудистое русло. Результаты проведенного анализа показали, что для обеспечения адекватного интраоперационного гемостаза в 9 случаях (42,9%) было достаточно изолированной перевязки маточных сосудов. У 12 (57,1%) пациенток было предпринято сочетание нескольких способов уменьшения кровопотери. При этом у 6 (28,6%) женщин были использованы два дополнительных метода гемостаза и еще у 6 (28,6%) – 3 метода. Оценка величины кровопотери показала, что при изолированной перевязке маточных артерий средний объем потери крови составил $1192,8 \pm 306,3$ мл, а при сочетании нескольких методов остановки

кровотечения – $1850 \pm 1127,8$ ($p=0,154$), в том числе двух методов – $1233,3 \pm 647,04$ мл ($p=0,885$), трех – $2466,7 \pm 1211,1$ мл ($p=0,0206$). Однако данный факт не может свидетельствовать о максимальной эффективности изолированной деваскуляризации матки, но указывает на то, что отсутствие полноценного гемостаза после лигирования маточных сосудов всегда требует проведения дополнительных мероприятий по остановке кровотечения.

Для сравнения исходов беременности и оценки эффективности предложенной системы прогнозирования в рамках собственного исследования представлены два клинических случая.

Первый клинический случай. Пациентка К., 35 лет. Настоящая беременность пятая. Первая завершилась преждевременными родами путем кесарева сечения в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения при дородовом излитии околоплодных вод в 34 недели гестации. Вторая закончилась плановым абдоминальным родоразрешением в доношенном сроке. Исходом третьей беременности было искусственное прерывание в 9 недель, осложненное перфорацией матки с последующим ушиванием перфорационного отверстия и гемотрансфузией. Четвертая завершена в 32 недели оперативным путем в экстренном порядке в связи с несостоятельностью послеоперационного рубца на матке. Настоящая беременность наступила через 1 год после предыдущих родов.

Результаты скрининг-обследования: при проведении УЗ-скрининга в сроке 11 недель и 5 дней диагностировано формирование хориона по передней стенке матки. По данным УЗ-скрининга в сроке 22 недели – плацента расположена по передней стенке, нижний край на уровне внутреннего зева, структура плаценты неоднородная за счет субхориального расширения МВП, мышечный слой в проекции рубца толщиной 3,5 мм.

Исследование концентраций специфических белков беременности: РАРР-А – 1,39 МоМ, ХГЧ – 1,12 МоМ.

Риск врастания плаценты (оценка выполнена ретроспективно) по оценочно-прогностической шкале составил 13 баллов (**высокий**).

В сроке гестации 34 недель госпитализирована в перинатальный центр в связи с появлением симптомов угрожающих преждевременных родов. При проведении УЗИ установлено: плацента располагается по передней стенке в проекции рубца на матке, нижний край плаценты определяется на 30 мм выше внутреннего зева, в структуре плаценты преобладает чередование зон повышенной и пониженной эхогенности, рубец на матке состоятелен на всем протяжении. При оценке состояния плода диагностировано наличие двойного контура туловища, гидроторакса, кардиомегалии. В связи с наличием фетопатии неясного генеза принято решение о необходимости досрочного завершения беременности в интересах плода.

Родоразрешение: После проведения нижнесрединной лапаротомии и адгезиолизиса установлено, что передняя стенка нижнего сегмента матки истончена с формированием «маточной грыжи» по всей площади послеоперационного рубца на матке и пролабированием плацентарной ткани по центру (рисунок 17). Матка вскрыта во внеплацентарной области поперечным корпоральным разрезом. За ножки извлечен живой недоношенный плод мужского пола, массой 2 320 грамм, длиной 42 см, с оценкой по шкале Апгар 2/4 балла. Плацента оставлена *in situ*. Матка сократилась, признаков отделения плаценты нет, четко сформировались границы плацентации. После низведения мочевого пузыря и поэтапного лигирования множественных мелких кровоточащих сосудов, произведено обширное иссечение передней стенки матки и нижнего сегмента по границам плаценты в пределах полноценного миометрия (рисунок 18) с последующим восстановлением ее целостности за счет отдельных викриловых швов и частичной перитонизацией пузырно-маточной складкой. Общая кровопотеря – **1 800** мл. Продолжительность операции – 106 минут.

Исходный Нв перед операцией – 97 г/л, после окончания операции – 76 г/л.

Течение послеродового периода без осложнений. Продолжительность послеродовой госпитализации: 7 суток

Гистологическое заключение: placenta increta с локальным врастанием в область послеоперационного рубца и нижнего сегмента матки.



Рисунок 17 – «Маточная грыжа» области несостоятельного рубца на матке



Рисунок 18 – Макропрепарат: плацента с фрагментом миометрия
нижнего сегмента в месте врастания

Второй клинический случай. Пациентка Ш., 33 лет, настоящая беременность четвертая. Первая закончилась срочными абдоминальными родами в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения при дородовом излитии околоплодных вод. Вторая беременность – неразвивающаяся, завершилась выскабливанием полости матки в первом триместре. Третья завершена посредством планового кесарева сечения при наличии рубца на матке в сочетании с крупными размерами плода. Настоящая беременность наступила через 1,5 года после предыдущих родов.

Результаты скрининг-обследования: УЗИ в 11 недель и 5 дней – диагностировано предлежание хориона без атипического кровотока. Уровень специфических белков беременности: РАРР-А – 1,783 МоМ, ХГЧ – 0,68 МоМ. Риск вращения плаценты по оценочно-прогностической шкале составил **15 баллов** (высокий), что послужило поводом для повторного УЗ-исследования при сроке 13 недель и 3 дня; описаны признаки неполноценности послеоперационного рубца на матке (истончение мышечного слоя до 1 мм с полным его отсутствием на участке 23 мм и наличием в этой зоне множественных сосудов с радиальным расположением) и маркеры патологической инвазии: хорион лакунарного строения с множественными расширениями МВП до 15-20 мм и турбулентным током крови. УЗ-скрининг при сроке гестации 20 недель и 4 дня выполнен в отделении УЗ-диагностики перинатального центра, результат подтвердил наличие центрального предлежания плаценты со структурой лакунарного типа и наличие признаков несостоятельности рубца на матке.

Уровень ФРП в 16 недель составил 237 пкг/мл; АФП в 24 недели – **104,03 МЕ/мл**.

При сроке беременности 30 недель и 4 дня госпитализирована в перинатальный центр. В период госпитализации проводилась антианемическая терапия, осуществлена заготовка 990,0 мл аутоплазмы.

Родоразрешение произведено в плановом порядке в сроке гестации 35 недель и 3 дня в связи с появлением признаков угрожающих преждевременных родов без эффекта от токолитической терапии. Операция начата в условиях развернутого аутогемотрансфузиологического обеспечения. До начала операции на операционном столе во влагалище введен вагинальный модуль без наполнения баллона. При вскрытии брюшной полости диагностирована несостоятельность послеоперационного рубца на матке с формированием «маточной грыжи» размером 6×5 см (рисунок 19). Матка вскрыта поперечным корпоральным разрезом во внеплацентарной области. За ножки извлечен живой недоношенный плод женского пола массой 2 380 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов.



Рисунок 19 – Несостоятельный рубец на матке
с формированием «маточной грыжи»

Планта оставлена **in situ**. Матка сократилась, признаков отделения плаценты нет, четко сформировались границы «маточной грыжи». Произведено наполнение баллона вагинального модуля стерильным раствором. После низведения мочевого пузыря и перевязки восходящих ветвей маточных артерий с обеих сторон начато бережное отделение плаценты от задней стенки матки. По мере отделения плаценты и обнажения кровоточащих сосудов плацентарной площадки проводилось наложение отдельных поперечных компрессионных швов. В области истончения миометрия использовалось наложение отдельных наружно-маточных сборочных швов на заднюю стенку матки. Область истонченного послеоперационного рубца и часть нижнего сегмента матки с несостоятельным миометрием иссечена в пределах неизменной мышечной ткани вместе с вросшей плацентой. Иссечение проводилось поэтапно, с временным наложением кровоостанавливающих зажимов на края раны. В дальнейшем произведена реконструкция (метропластика) обширной раны передней стенки матки посредством наложения отдельных викриловых швов. **Общая кровопотеря – 1 800 мл.** Длительность операции – 110 минут. Интраоперационно: собрано 1 680 мл аутокрови, возвращено 870 мл отмытых аутоэритроцитов. Исходный показатель гемоглобина – 97 г/л, на пике кровопотери – 77 г/л, после трансфузии

аутоэритроцитов – 92 г/л. Течение послеоперационного периода: без осложнений. Продолжительность послеродовой госпитализации: 6 суток.

Гистологическое заключение: При исследовании иссеченного фрагмента стенки нижнего маточного сегмента в миометрии обнаружены группы склерозированных ворсин, выпадение фибриноида (рисунок 20).

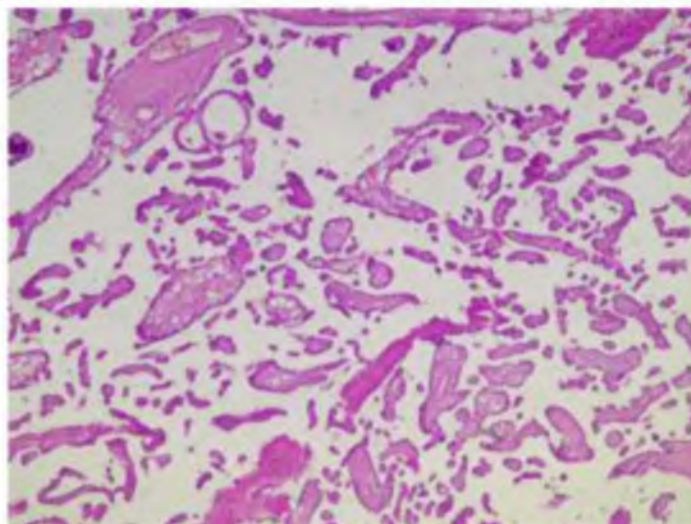


Рисунок 20 – микропрепарат: Placenta increta. Фрагмент передней стенки нижнего сегмента матки с кровеносными сосудами, имеющими расширенный просвет, в котором определяются ворсины хориона. Мышечные пучки разволокнены.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Таким образом, несмотря на более обширный участок врастания плаценты с большей глубиной инвазии у пациентки Ш. (обследованной на проспективном этапе работы) в сравнении с пациенткой К. (случай из ретроспективного этапа работы), благодаря своевременной диагностике врастания плаценты и проведенной предоперационной подготовке удалось провести органосохраняющее оперативное вмешательство с сопоставимой кровопотерей.

Интересным аспектом, с нашей точки зрения, является оценка величины кровопотери в зависимости от гистологического варианта врастания плаценты. Распределение морфологических вариантов врастания плаценты по результатам гистологического исследования в общей выборке пациенток представлено на рисунке 21.

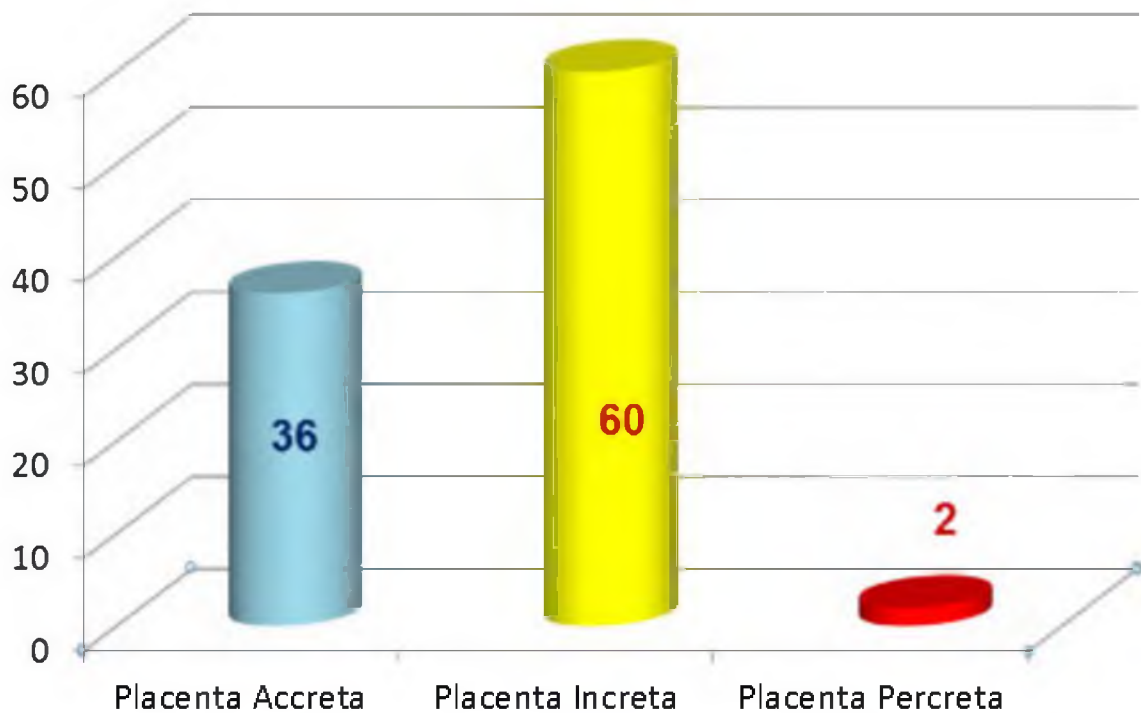


Рисунок 21 – Гистологические варианты вросания плаценты
(в абсолютных цифрах)

При этом удельный вес аналогичных гистологических вариантов среди женщин, обследованных на I и II этапах работы, был сопоставимым: placenta accreta выявлена в 29 случаях на I этапе работы (38,7%) и в 7 – на II этапе (30,4%, $p=0,635$) placenta increta – у 44 (58,7%) и 16 женщин (69,6%, $p=0,488$) соответственно, placenta percreta зарегистрирована только в двух случаях на ретроспективном этапе исследования (2,7%, $p=0,967$).

Характеристика продолжительности операции, количественные и качественные показатели объема кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от глубины инвазии плаценты по результатам гистологического исследования представлены в таблицах 28 и 29.

Из представленных в таблицах 28, 29 данных видно, что объем кровопотери сопряжен с глубиной инвазии плаценты.

Таблица 28 – Продолжительность операции (мин), объем кровопотери (мл) и инфузионно-трансфузионной терапии (мл) в зависимости от глубины инвазии плаценты

Показатели	Гистологический вариант врастания плаценты		p
	placenta accreta (n=36)	placenta increta/percreta (n=62)	
Продолжительность операции, мин	116,4±53,4	140,3±65,5	0,0761
Общий объем кровопотери, мл	1548,9±1328,0	2177,9±1246,3	0,0291
Общий объем ИТТ, мл	4524,9±4639,3	5750,9±3411,5	0,1461
В том числе:			
Объем трансфузии донорской СЗП, мл	1089,1±944,6	931,5±531,7	0,5164
Объем трансфузии аутоплазмы, мл	981,8±534,1	1157,3±268,9	0,0897
Объем трансфузии аутоэритроцитов, мл	469,4±396,7	854,7±467,9	0,0003

Таблица 29 – Характеристика объема кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от глубины инвазии плаценты по результатам гистологического исследования

Показатели	Гистологический вариант врастания плаценты				p
	placenta accreta (n=36)		placenta increta/percreta (n=62)		
	абс.	%	абс.	%	
Кровопотеря до 1500 мл	22	61,1	16	25,8	0,0012
Кровопотеря 1500-1999 мл	9	25,0	14	22,6	0,9816
Кровопотеря 2000 мл и более	4	11,1	32	51,6	0,0001
Применение аппаратной реинфузии аутоэритроцитов	25	69,4	57	91,9	0,0088
Трансфузия аутоплазмы	19	52,8	43	69,4	0,1538

Продолжение таблицы 29

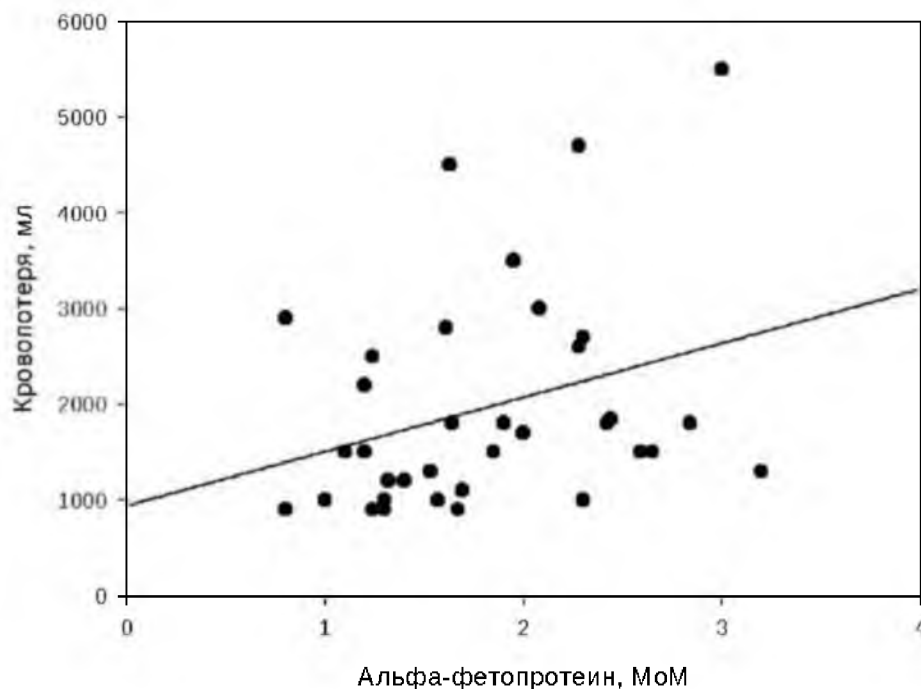
Показатели	Гистологический вариант врастания плаценты				p
	placenta accreta (n=36)		placenta increta/percreta (n=62)		
	абс.	%	абс.	%	
Трансфузия донорских эритроцитов	4	11,1	13	20,9	0,3373
Трансфузия донорской СЗП	11	30,6	34	54,8	0,0351

Определенный интерес представляет также стратификация пациенток с врастанием плаценты в зависимости от глубины ее инвазии в сопоставлении с удельным весом показателей специфических белков беременности, превышающих диагностический порог. В рамках нашего исследования определение концентрации двух и более биохимических маркеров было выполнено у 94 пациенток (в том числе у 34 беременных с placenta accreta и 60 женщин с placenta increta). Анализ распределения удельного веса концентраций специфических белков беременности, превышающих диагностический порог, в зависимости от глубины инвазии плаценты представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Удельный вес показателей специфических белков беременности, превышающих диагностический порог, в зависимости от глубины инвазии плаценты

Показатели	Группы женщин с врастанием плаценты				p
	placenta accreta		placenta increta/percreta		
	абс.	%	абс.	%	
РАРП более 1,41 МоМ (n=88)	11/28	39,3	30/60	50,0	0,4791
АФП более 1,64 МоМ (n=40)	2/12	16,7	16/28	57,1	0,0448
ХГЧ более 1,41 МоМ	16/34	47,1	32/60	53,3	0,7165
Повышение двух маркеров выше диагностического порога	8/34	23,5	19/60	31,7	0,5439

Из представленных данных видно, что глубина инвазии оказалась статистически значимо сопряжена с повышением концентрации АФП выше диагностического порога и показатель белка, составляющий 1,64 МоМ и более, в 3,4 раза чаще регистрировался у пациенток с *placenta increta* ($p=0,0448$). Поэтому установленная прямая связь глубины инвазии плаценты с величиной интраоперационной кровопотери позволила провести корреляционный анализ между показателями АФП и объемом кровопотери (рисунок 22). После оценки характера распределения объема кровопотери ($W=0,805$, $p<0,001$) и показателей АФП было установлено, что концентрация белка достоверно не подчиняется нормальному (параметрическому) распределению ($W=0,963$, $p=0,300$), поэтому для корреляционного анализа был использован коэффициент корреляции r Spearman.



Примечание: результаты представлены в виде коэффициента корреляции r Spearman ($r=0,339$, $p=0,0462$).

Рисунок 22 – Линейная зависимость между концентрацией альфа-фетопротеина в сыворотке крови (в виде показателя МоМ) и величиной интраоперационной кровопотери у беременных с вращением плаценты

Полученный результат ($r=0,339$, $p=0,0462$, рисунок 22) позволяет предположить, что повышение концентрации АФП выше диагностического порога может косвенно указывать не только на высокий риск вращения плаценты, но и на глубину ее инвазии.

4.3 Перинатальные исходы у женщин с вращением плаценты

В ходе исследования нами проведена сравнительная оценка антропометрических и клинических параметров детей, рожденных пациентками I и III групп.

Все дети родились живыми, случаев перинатальной смертности не было. Масса тела детей при рождении в I группе варьировала от 740 г до 3 760 г. Средняя масса новорожденных III группы ($2510,0 \pm 597,4$ г) существенно не отличалась от показателя I группы ($2586,7 \pm 541,3$, $p=0,763$) с размахом колебаний от 1 700 г до 3 540 г. При этом следует отметить, что подавляющее большинство детей обеих групп имели массу тела более 2 000 г (81,4% в I группе и 82,6% в III группе, $p=0,859$), поскольку в структуре сроков гестации преобладали поздние преждевременные роды.

Анализ состояния детей при рождении показал, что в реанимационных мероприятиях и интенсивной терапии в условиях ДРО нуждались 48 новорожденных I группы (64,0%) и 14 детей III группы (60,9%, $p=0,982$), а различные способы респираторной поддержки сразу после рождения были необходимы большинству новорожденных, как I (41 ребенок, что составляет 54,7%), так и III групп (14 детей, т.е. 60,9%, $p=0,776$). В обеих группах преобладали неинвазивные (CPAP, NIV) способы вентиляции легких, которые были применены у 28 новорожденных I группы (37,3%) и 11 детей III группы (47,8%, $p=0,511$). ИВЛ потребовалась 13 новорожденным I группы (17,3%) и 3 детям III группы (13,0%, $p=0,868$).

При анализе особенностей течения раннего неонатального периода достоверных различий по удельному весу заболеваний новорожденных в группах сравнения не выявлено (таблица 31). В детское реанимационное отделение сразу после рождения были переведены 48 новорожденных I группы (64,0%) и 14 детей III группы (60,9%, $p=0,982$). Продолжительность неонатальной госпитализации у детей на I и II этапе исследования была практически одинаковой и составила $5,4 \pm 4,4$ к/дня и $5,5 \pm 3,6$ к/дней соответственно ($p=0,9672$).

Большинство новорожденных обеих групп (76,0% детей I группы и 69,6% III группы, $p=0,732$) были переведены на II этап выхаживания, а 24,0% и 30,4% детей соответственно — выписаны из родильного дома в удовлетворительном состоянии на педиатрический участок.

Таблица 31 – Удельный вес основных показателей здоровья новорожденных I и III групп в раннем неонатальном периоде

Показатели	Группы новорожденных				p
	I (n=75)		III (n=23)		
	абс.	%	абс.	%	
Масса тела при рождении, г:					
до 1999	14	18,6	4	17,4	0,868
2000-2499	20	26,7	7	30,4	0,936
2500-2999	26	34,7	5	21,8	0,571
3000 и более	15	20	7	30,4	0,447
Длина тела, см:					
до 45	17	22,7	2	8,7	0,237
от 45 до 49	30	40,0	11	47,8	0,673
50 и более	28	37,3	10	43,5	0,772
Заболевания в неонатальном периоде:					
РДС	30	40,0	12	52,2	0,252
Пневмония	13	17,3	5	21,7	0,313
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	44	58,7	12	52,2	0,756

Продолжение таблицы 31

Показатели	Группы новорожденных				p
	I (n=75)		III (n=23)		
	абс.	%	абс.	%	
Анемия	9	12	2	8,7	0,951
Неонатальная желтуха	25	33,3	7	30,4	0,996
Задержка внутриутробного развития	6	8,0	2	8,7	0,367
Сочетание двух и более нозологических форм	42	56,0	12	52,2	0,936

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что по основным показателям здоровья новорожденные I и II этапа исследования были практически идентичны, а их состояние после рождения определялось, главным образом, сроком беременности на момент родоразрешения.

Резюме

Проведенный анализ родоразрешения беременных с рубцом на матке и вращением плаценты позволяет заключить, что комплексный подход к поэтапному прогнозированию и диагностике данного осложнения способствует улучшению исходов беременности для женщин за счет увеличения числа органосохраняющих операций. В то же время в нашей работе не было получено значимого различия по объему кровопотери в зависимости от вариантов использования дополнительных методов гемостаза как на первом (перевязка/клиппирование ВПА), так и на втором этапах исследования (УБТ, компрессионные швы или их сочетание).

Стратификация объема кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии показала четкую сопряженность объема интраоперационной кровопотери и необходимости трансфузии донорской СЗП (несмотря на идентичный удельный

вес аутоплазмодонорства) с глубиной врастания плаценты по результатам гистологического исследования. Также было установлено, что глубина инвазии статистически значимо сопряжена с повышением концентрации АФП выше диагностического порога. Корреляционный анализ между объемом кровопотери и показателями АФП, основанный на выявленной взаимосвязи глубины врастания плаценты с обеими стратами ($r=0,339$, $p=0,0462$), позволяет предположить, что повышение концентрации АФП может косвенно указывать не только на высокий риск врастания плаценты, но и на глубину ее инвазии, что создает возможности планирования оперативной стратегии для улучшения акушерских исходов с учетом результатов биохимического тестирования беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы фиксируется многократное увеличение числа случаев вставания плаценты, представляющего угрозу для жизни и здоровья женщины и до настоящего времени являющегося диагностической проблемой для акушеров. Возрастающие проблемы, обусловленные «молчаливой эпидемией» патологического прикрепления плаценты и трудностями диагностики данного осложнения, способствовали созданию Международного общества под названием «International Society for Abnormally Invasive Placenta (IS-AIP)» [76]. В ряде работ сообщается, что до 70% всех случаев вставания плаценты впервые диагностируется во время родов или операции [79]. В виду высокого риска массивного кровотечения и витальной угрозы для матери, изучение возможностей прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты остается одним из актуальных направлений современного акушерства, поскольку может способствовать своевременной госпитализации пациентки в стационар III уровня для проведения предоперационной подготовки и выбора оптимальной технологии оперативного родоразрешения. На сегодняшний день имеются многочисленные исследования, указывающие на основные факторы риска вставания плаценты – рубец на матке после кесарева сечения и предлежание плаценты, причем большинство авторов отмечает возрастание риска по мере увеличения числа абдоминальных родов в анамнезе [99, 100, 119, 120, 149, 183]. Золотым стандартом диагностики вставания плаценты в настоящее время является УЗИ с обязательным использованием режима цветового доплеровского картирования [86, 89, 164, 168]. Однако, использование визуализирующих методов до конца не решило проблему диагностики вставания плаценты, многие ультразвуковые критерии имеют неоднозначную оценку [31, 90, 93, 130, 156]. В обзоре литературы по данной проблеме, опубликованном в 2020 году Е.Г. Гуменюк и И.С. Рудаковой, отмечено, что, согласно отечественным источникам, эхографические критерии вставания плаценты не описываются в 20,2% случаев

[15]. Кроме того, наиболее ранним сроком гестации для ультразвуковой диагностики данного осложнения принято считать конец второго триместра беременности [11, 31]. Это послужило основанием для проведения двухэтапного исследования, целью которого было оптимизировать тактику диспансеризации беременных с рубцом на матке и локализацией плаценты в проекции рубца по результатам первого УЗИ-скрининга для более точного прогнозирования и ранней диагностики врастания плаценты на основе выделения группы риска и динамического обследования и наблюдения пациенток в стационарах III уровня.

Задачей первого этапа исследования явилась оценка клиничко-анамнестических факторов риска врастания плаценты на основе ретроспективного исследования случай-контроль (75 женщин с данным осложнением и 150 пациенток с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты). Полученные результаты полностью согласуются с мировой статистикой эпидемиологии врастания плаценты относительно основного фактора риска – наличия двух и более кесаревых сечений в анамнезе [13, 88, 114, 115, 125]. В то же время, в рамках нашего исследования, половина (48%) женщин с врастанием плаценты имели в анамнезе однократное кесарево сечение, что несколько отличается от результатов многофакторного анализа, выполненного А.А. Винницким (2018): автор пришел к заключению, что значимое влияние на риск оказывает не факт наличия рубца на матке, а количество кесаревых сечений в анамнезе, причем каждый эпизод абдоминальных родов повышает шанс врастания плаценты в 2,6 раза [10]. Поэтому нельзя не согласиться с мнением В.Б. Цхая и соавт. (2019) о возможности врастания плаценты не только у беременных с рубцом на матке после предшествующей операции кесарева сечения, но и у повторнородящих пациенток с выскабливанием стенок матки в анамнезе [51]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что анамнестическая отягощенность оказывает не меньшее влияние на риск врастания плаценты, чем неоднократные эпизоды абдоминального родоразрешения: имеет значение возраст женщин старше 30 лет, 4-я и более настоящая беременность, наличие трех и более случаев прерывания беременности

до 22 недель (как самопроизвольных, так и искусственных) в анамнезе. Достоверная сопряженность данного осложнения установлена с интергенетическим интервалом менее двух лет, инфекционно-воспалительными осложнениями после предшествующих операций, наличием хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков, а также курением. Возрастание риска врастания плаценты в старшем возрасте, у курящих, при высоком акушерском паритете, наличии инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде и гнойно-септических заболеваний гениталий в анамнезе отмечено многими авторами, тогда как ряд предикторов, отраженных в других работах (индекс массы тела, позднее менархе, неразвивающаяся беременность в анамнезе) в рамках нашего исследования подтверждения не нашли [10, 110, 123, 144, 150, 153, 183, 130]. При анализе соматической отягощенности установлено, что шансы увеличиваются в 2,2 раза при наличии у пациентки признаков синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что в доступной литературе практически не отражено, имеются лишь единичные наблюдения о повышении риска врастания плаценты у пациенток с варикозной болезнью вен нижних конечностей [10, 29]. В то же время в литературе имеются сведения об увеличении частоты акушерских осложнений у женщин с синдромом нДСТ и повышении риска формирования неполноценного рубца на матке после кесарева сечения у этих пациенток [2, 29, 46, 47, 63].

Ключевым моментом патогенеза врастания плаценты считается дефект децидуальной оболочки, способствующий аномальному гравидарному росту маточных сосудов и избыточной инвазии трофобласта, поскольку такие свойства трофобласта, как инвазия, пролиферация и миграция могут значительно меняться при неполноценном децидуальном слое [87, 92, 145]. В норме процесс имплантации плодного яйца происходит за счет повышения экспрессии генов ряда регуляторных белков [28], и немаловажную роль в этом процессе играют специфические белки беременности. В качестве маркера плацентации рассматривается уровень хорионического гонадотропина (ХГЧ), поскольку

доказано его участие в дифференцировке цитотрофобластов и иммуносупрессии [184]. В период высокой активности трофобласта в возрастающих количествах продуцируется ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A), который относится к цинксодержащим металлопротеиназам и повышает активность инсулиноподобных факторов роста (IGF), расщепляя IGF-связывающий белок (IGFBP-4) [27, 67]. Сравнительный анализ сывороточных концентраций ХГЧ, PAPP-A и альфа-фетопротеина (АФП), выполненный на основании результатов обследования женщин в рамках стандартной скрининг-программы (результаты выражали в виде МоМ – multiply of median), установил существенное увеличение показателей всех исследованных специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты в сравнении с данными группы беременных с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты. Посредством ROC-анализа произведен расчет диагностического порога концентраций исследованных белков: отношение шансов (OR) вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке в случаях превышения диагностического порога концентрации PAPP-A (1,41 МоМ) составило 4,58 [95% CI 2,39-8,75] ($p < 0,0001$), АФП (1,64 МоМ) – 4,0 [95% CI 1,14-14,05] ($p = 0,0305$), ХГЧ – 2,46 [95% CI 1,38-4,41] ($p = 0,0024$). Полученные в рамках нашего исследования результаты согласуются с наблюдениями других авторов о повышении экспрессии белков, способствующих пролиферации и инвазии трофобласта (ХГЧ, PAPP-A), при вращении плаценты [101, 146]. Дискуссионным остается вопрос о механизме повышения в материнской сыворотке уровня АФП – белка плодового происхождения, концентрация которого превышает нормальные значения (2,0 МоМ), по данным разных авторов, в 45-100% случаев вращающейся плаценты [142, 172, 188]. Вероятно, повышение уровня АФП у матери является результатом усиленной диффузии белка через плацентарный барьер вследствие аномальной васкуляризации, увеличения площади поверхности и наличия сосудистых нарушений (плацентарных лакун, гематом и инфарктов) [142, 172], поскольку аномалии плацентации

сопровожаются более высокой интенсивностью маточно-плацентарной гемодинамики на всех этапах беременности [9].

Таким образом, изученные лабораторно-диагностические маркеры – сывороточные концентрации специфических белков беременности – могут рассматриваться в комплексе акушерского мониторинга в качестве тестов, объективно оценивающих риск вращения плаценты, однако ни один из них не может претендовать на идеальный скрининг, а многофакторность вращения плаценты определяет необходимость поиска комплексных методов эффективного прогнозирования с перспективой использования не одного, а целого ряда клинико-анамнестических и биохимических показателей. Оценка клинической информативности определения специфических белков беременности показывает, что данные тесты могут быть использованы в системе комплексного прогнозирования вращения плаценты у беременных с рубцом на матке как дополнение к оценке клинико-анамнестических факторов риска, т.е. достоверная оценка факторов риска вращения плаценты и выделение группы пациенток для проведения углубленного мониторинга возможны в ранние сроки гестации. Поэтому в рамках нашего исследования выполнена стратификация беременных с рубцом на матке по степени риска посредством формирования балльной измерительной системы оценки с использованием как клинико-анамнестических, так и лабораторных маркеров, что повысило точность оценки степени риска. Оценочно-прогностическая шкала риска вращения плаценты, составленная с учетом лабораторно-диагностических маркеров, предполагает выделение группы женщин с благоприятным прогнозом (при оценке менее 12 баллов) и группы риска вращения плаценты (при суммарной оценке 12 баллов и более). Предложенная балльная измерительная система обладала не только хорошей чувствительностью (82,7%), но и высокой специфичностью (99,3%).

В процессе диспансеризации беременных с рубцом на матке для формирования группы риска вращения плаценты особое внимание следует уделять беременным, у которых плацента формируется в области рубца. В процессе проведения УЗИ в сроки 12-14 недель беременности формирование

плаценты в проекции рубца было выявлено у 73 пациенток с вращением плаценты (97,3%) и у 32 женщин без данного осложнения (21,3%, $p < 0,0001$), отношение шансов вращаия плаценты при этом возрастало ($OR = 134,6$ [95% CI 31,3-578,5], $p < 0,0001$). Значимыми факторами также являлись расположение плаценты на передней стенке матки ($OR = 3,25$ [95% CI 1,75-6,04], $p = 0,0002$) и полное предлежание хориона ($OR = 24,6$ [95% CI 7,43-81,7], $p < 0,0001$). Полученные данные полностью согласуются с результатами исследований других авторов [31]. В то же время, формирование плаценты в проекции рубца было выявлено не у всех пациенток с вращением плаценты, и у половины беременных группы сравнения было зарегистрировано полное предлежание хориона. Данный факт, безусловно, затрудняет прогнозирование вращаия плаценты на основе исключительно первого УЗИ-скрининга.

Следует также отметить, что целесообразность определения локализации хориона при проведении ультразвукового исследования в I триместре беременности до сих пор является предметом дискуссий, поскольку при втором скрининговом исследовании расположение нижнего края плаценты относительно внутреннего зева часто изменяется за счет ее «миграции» [9]. В то же время нельзя не согласиться с мнением А.В. Буштырева (2017), что информация о локализации хориона в I триместре беременности имеет чрезвычайно важное значение, так как в совокупности с данными анамнеза позволяет формировать группу риска предлежания плаценты для проведения расширенного обследования с прицельным поиском признаков вращаия плаценты [9].

Во II триместре гестации предлежание плаценты существенно чаще регистрировались у беременных с вращением плаценты и максимально увеличивало шансы данного осложнения ($OR = 303,3$ [95%CI 81,9-1121,7], $p < 0,0001$), что полностью согласуется с многочисленными литературными данными [31, 111, 137]. Поскольку пациентки с предлежанием плаценты относятся к группе «высокого риска» вращаия плаценты, предложенная балльная измерительная система была протестирована на независимой выборке из 50 женщин с предлежанием плаценты без аномалий ее прикрепления. Результаты

оценки риска врастания плаценты у пациенток данной группы подтвердили высокую информативность предложенной шкалы: при индивидуальной оценке средний показатель в группе женщин с предлежанием плаценты составил $6,98 \pm 3,92$ балла [95% CI 5,86-8,09] ($p < 0,0001$ в сравнении с показателем I группы), и только 5 беременных имели суммарную оценку 12 баллов и более. Таким образом, специфичность предложенного метода прогнозирования врастания плаценты при наличии ее предлежания составила 90,0%.

Не менее дискуссионным остается вопрос о возможности миграции плаценты при ее врастании. Некоторые авторы считают этот процесс невозможным [9], но в рамках нашего исследования у каждой четвертой беременной (25,3%) этот процесс был зарегистрирован в III триместре, что можно объяснить формированием и ростом нижнего сегмента матки, которые непрерывно продолжаются до конца III триместра гестации [56]. Поскольку данный факт может дезориентировать врача и уменьшить настороженность относительно риска врастания плаценты, решающее диагностическое значение в поздние сроки беременности имеют характерные ультразвуковые критерии данного осложнения. По данным некоторых авторов, среди всех ультразвуковых маркеров наиболее информативным для диагностики врастания плаценты является отсутствие гипоехогенной зоны между миометрием и плацентой, но в ряде публикаций данный признак имеет неоднозначную оценку [9, 31, 90, 156]. По данным ретроспективного этапа нашего исследования данный признак во II триместре беременности выявлялся только в 4% случаев, при скрининг-обследовании в III триместре – у 16% пациенток, но был наиболее информативным в конце III триместра. Общеизвестным УЗ-маркером врастания плаценты является визуализация сосудистых лакун в области плацентарной площадки (картина «швейцарского сыра») [31, 93, 130], однако, более чем у половины пациенток с врастанием плаценты, обследованных на ретроспективном этапе, данный признак отсутствовал даже в период дородовой госпитализации, но был наиболее информативным при обследовании беременных на втором этапе работы при условии прицельного поиска ультразвуковых маркеров в группе риска

(чувствительность признака составила 78,3%). Таким образом, полученные в рамках нашего исследования результаты информативности УЗИ для диагностики вставания плаценты отличаются от данных, опубликованных в течение последних лет, что обусловлено, вероятно, субъективным подходом к визуальной оценке ультразвуковых маркеров.

При динамическом наблюдении беременных с рубцом на матке для более точного формирования группы риска вставания плаценты целесообразно использование наиболее информативных из доступных тестов оценки фетоплацентарного гомеостаза. Поскольку УЗИ в первой половине беременности не дает достаточной диагностической информации, в течение последних лет внимание исследователей привлечено к проблеме разработки альтернативных методов предикции, а именно поиску молекулярных маркеров, позволяющих с высокой вероятностью прогнозировать вставание плаценты [10, 167]. Известно, что правильное развитие плаценты зависит от экспрессии сосудистых факторов роста – белковых соединений, представленных сосудисто-эндотелиальным фактором роста (СЭФР) и фактором роста плаценты (ФРП), продукция которого преобладает в сравнении с СЭФР [16]. А.И. Давыдов и соавт. (2012) высказывают мнение, что изменение экспрессии СЭФР и ФРП обусловлено нарушением баланса между факторами, способствующими и препятствующими инвазии трофобласта (т.е. не является специфическим изменением для аномалий прикрепления плаценты) [16], что не умаляет диагностической ценности исследования маркеров плацентарного ангиогенеза и сопряженных с ними специфических белков беременности для более детального формирования группы риска вставания плаценты. В связи с этим, на втором этапе работы было выполнено исследование концентрации фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина в сыворотке крови 120 женщин с рубцом на матке, в то числе у 83 пациенток с локализацией формирующейся плаценты в проекции рубца по результатам УЗИ в конце первого триместра гестации. Исследование было основано на проспективном наблюдении и динамическом обследовании 23 пациенток с вставанием плаценты и 97 беременных с рубцом на матке

без аномалий прикрепления плаценты. В ходе проведенного исследования было установлено увеличение концентрации ФРП и АФП в течении II триместра беременности у беременных с вращением плаценты, а экспрессия фактора роста плаценты находилась в прямой корреляционной взаимосвязи с сывороточной концентрацией альфа-фетопротеина ($r=0,955$; $p<0,0001$).

Одним из этапов нашего исследования являлось определение диагностического порога концентрации АФП посредством ROC-анализа, как наиболее доступного теста для использования в практическом акушерстве. Оценка прогностической информативности данного теста при сроках беременности от 20 до 25 недель позволила определить диагностический порог для прогноза вращающейся плаценты, который составил 97,8 МЕ/мл (площадь под ROC-кривой=0,833); чувствительность (80,0%) и специфичность (85,0%) теста оказались достаточно высокими. Риск данного осложнения при показателе концентрации АФП более 97,8 МЕ/мл возрастает в 5,3 раза. Таким образом, включение данного теста в программу обследования беременных группы высокого риска создает возможность с высокой долей вероятности прогнозировать вращение плаценты, что, в свою очередь, может способствовать повышению точности доклинической диагностики с помощью визуализирующих методов обследования в специализированных стационарах с достаточными диагностическими возможностями. Благодаря точности прогнозирования в рамках второго этапа нашего исследования отмечена 100%-ная антенатальная диагностика вращающейся плаценты, что позволило обеспечить заблаговременную госпитализацию пациенток в стационар третьего уровня для планирования родоразрешения.

В отечественной и зарубежной литературе имеется много публикаций, в которых специалисты делятся опытом ведения и родоразрешения пациенток с аномалиями прикрепления плаценты, описываются как относительно благоприятные исходы для женщин, так и случаи материнской смертности [15]. Многие авторы отмечают, что этапе предоперационной подготовки большое значение имеет лечение анемии и заготовка аутоплазмы, а в процессе оперативного

родоразрешения основными целями являются сохранение матки, снижение объема кровопотери и обеспечение безопасности техники за счет минимальной инвазивности и снижения времени операции. Благодаря этому возможно снижение частоты послеоперационных осложнений и длительности госпитализации родильницы [35]. В последние годы наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты органосберегающих операций на матке при вращении плаценты, основанных на иссечении пораженного миометрия в ходе лапаротомии. А.А. Веницкий (2018) считает, что органосохраняющий принцип родоразрешения пациенток с вращением плаценты возможен в большинстве случаев при условии использования комплексного компрессионного гемостаза, способствующего минимизации кровопотери за счет остановки кровоснабжения по сосудам, максимально приближенным к матке [49]. В то же время, по данным некоторых авторов, органосохраняющего эффекта удастся достичь менее чем в половине случаев [35]. В рамках нашего исследования у женщин, родоразрешенных на этапе ретроспективного исследования, гистерэктомия была выполнена в 70,7% случаев. В то же время результаты родоразрешения 23 пациенток с вращением плаценты, обследованных на втором этапе нашей работы, демонстрируют существенное снижение числа гистерэктомий: у 21 женщины (91,3%) был выполнен органосохраняющий объем хирургического вмешательства с минимальным использованием препаратов донорской крови благодаря точности предоперационной диагностики и готовности операционной бригады. Анализ величины кровопотери в процессе выполнения метроработы может свидетельствовать о надежности выполнения методики того или иного метода хирургического гемостаза. Однако, оценка величины кровопотери показала, что при изолированной перевязке маточных артерий средний объем потери крови составлял $1192,8 \pm 497,01$ мл, а при сочетании нескольких методов остановки кровотечения – $1850 \pm 1127,8$ мл ($p=0,154$). Очевидно, что данный факт не может свидетельствовать об эффективности изолированной деваскуляризации матки, а указывает на то, что отсутствие полноценного гемостаза после лигирования маточных сосудов всегда требует проведения дополнительных мероприятий

по остановке кровотечения. В целом, в нашей работе не было получено значимого различия по объему кровопотери в зависимости от вариантов использования дополнительных методов гемостаза как на первом (перевязка/клиппирование ВПА), так и на втором этапах исследования (управляемая баллонная тампонада, компрессионные швы или их сочетание). Наши данные несколько отличаются от результатов, полученных А.А. Венициным (2018), указывающим на наиболее высокую эффективность комплексного компрессионного гемостаза в плане минимизации кровопотери, хотя по уровню осложнений автор не выявил преимуществ той или иной методики гемостаза и сделал вывод об их равноценности с данной точки зрения [10]. Многочисленные работы, указывающие на значение анастомозов в бассейне маточных и яичниковых артерий и в перешеечно-влагалищной области, указывают на необходимость дальнейшего поиска эффективных методов гемостаза при выполнении органосохраняющих операций у пациенток с вращением плаценты [43, 48, 133].

Стратификация объема кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии в зависимости от глубины инвазии плаценты по результатам гистологического исследования показала четкую сопряженность объема кровопотери и необходимости трансфузии донорской СЗП (несмотря на идентичный удельный вес аутоплазмодонорства) с глубиной вращаения, что находит отражение и в работах других исследователей [31].

Одним из аспектов нашей работы явилась стратификация глубины инвазии плаценты в сопоставлении с удельным весом показателей специфических белков беременности, превышающих диагностический порог. Исследование показало, глубина инвазии оказалась статистически значимо сопряжена не только с объемом интраоперационной кровопотери, но и с повышением концентрации АФП выше диагностического порога, что позволило провести корреляционный анализ между показателями АФП и объемом кровопотери. Полученный статистически значимый результат ($r=0,339$, $p=0,0462$) позволяет предположить, что повышение концентрации АФП выше диагностического порога может

косвенно указывать не только на высокий риск врастания плаценты, но и на глубину ее инвазии.

Важным клиническим показателем эффективности предложенной методики прогнозирования врастания плаценты являются неонатальные исходы. Однако, в рамках нашего исследования было установлено, что состояние новорожденных и показатели их заболеваемости определялись, главным образом, сроком беременности на момент родоразрешения, а объем оперативного вмешательства, по результатам сравнения состояния новорожденных ретроспективного и проспективного этапов работы, не отражается на состоянии здоровья детей. Нельзя не согласиться с мнением других авторов, что данная тема остается дискуссионной, так как в настоящее время отсутствует доказательная база, позволяющая определить оптимальный срок родоразрешения в каждом конкретном случае [9, 31].

Таким образом, проведенная работа позволила на основании изучения клинико-анамнестических данных и результатов стандартного тестирования составить оценочно-прогностическую шкалу риска врастания плаценты у беременных с рубцом на матке. В результате исследования определено диагностическое и прогностическое значение лабораторных маркеров (фактора роста плаценты и АФП), показана связь между объемом интраоперационной кровопотери, глубиной врастания плаценты и повышением концентрации АФП выше диагностического порога. На основании полученных данных был разработан алгоритм поэтапного прогнозирования и диагностики, а также дальнейшей тактики ведения беременных с рубцом на матке и вращанием плаценты (рисунок 23).

Комплексный подход к поэтапному прогнозированию и диагностике вращания плаценты может способствовать своевременной антенатальной диагностике данного осложнения, планированию оперативной стратегии, тщательной подготовке к родоразрешению и улучшению исхода беременности для матери.

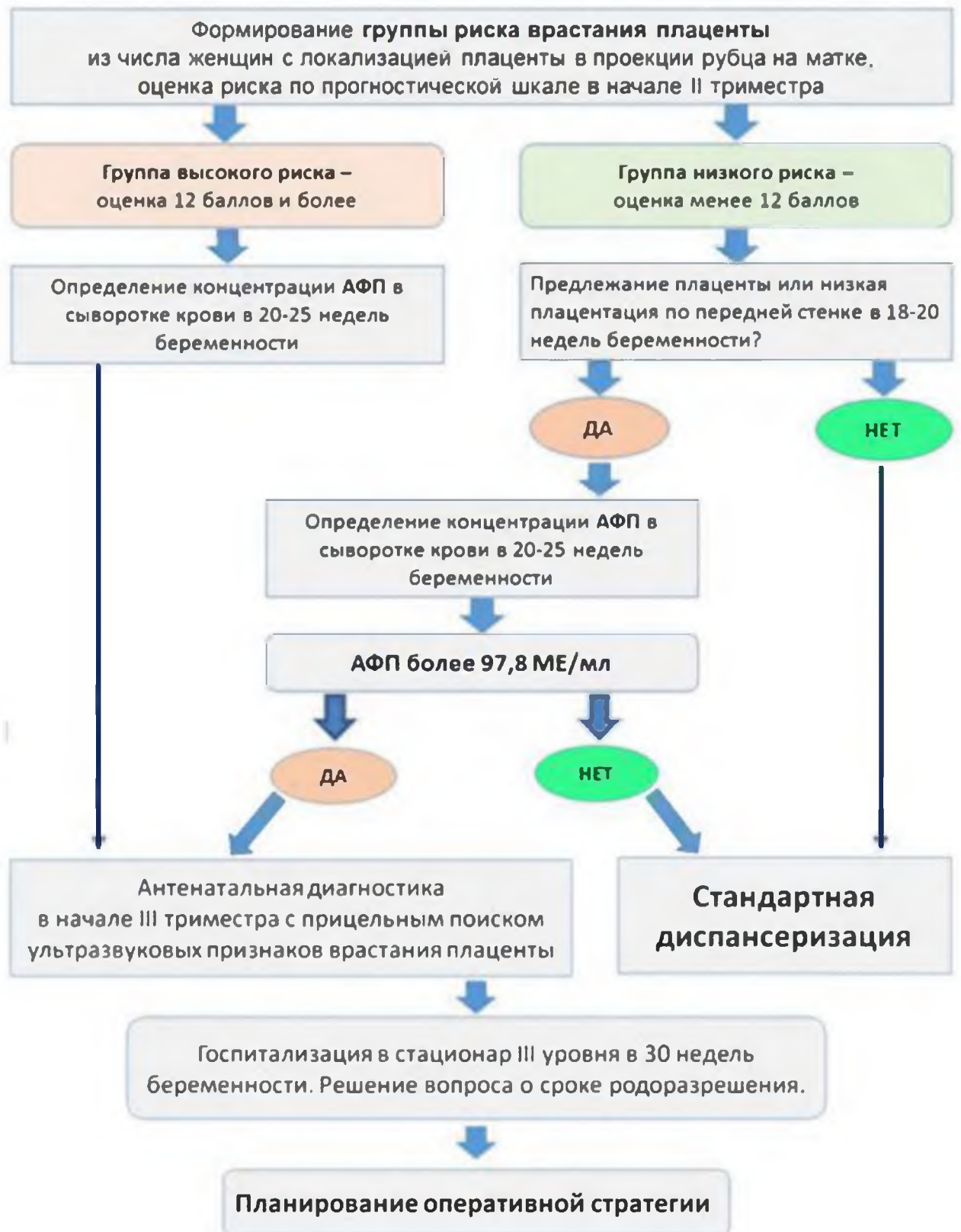


Рисунок 23 – Алгоритм поэтапного прогнозирования вrastания плаценты у беременных с рубцом на матке

ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестическими факторами, значимо повышающими риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, являются инфекционно-воспалительные осложнения после предшествующих операций кесарева сечения ($OR=12,7$ [95% CI 2,74-59,0], $p=0,0012$), наличие в анамнезе трех и более беременностей ($OR=4,0$ [95% CI 2,23-7,19], $p<0,0001$), двух и более эпизодов абдоминального родоразрешения ($OR=3,69$ [95% CI 2,04-6,69], $p<0,0001$) и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков ($OR=3,68$ [95% CI 1,83-7,42], $p=0,0003$). Неоднократные эпизоды абдоминального родоразрешения в анамнезе по влиянию на увеличение риска врастания плаценты сопоставимы со значением факторов отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.
2. Биохимические маркеры, специфичные для гестационного процесса, могут рассматриваться в качестве факторов, объективно оценивающих риск аномальной инвазии плаценты у женщин с рубцом на матке. Превышение диагностического порога концентрации АФП в 15-20 недель гестации (1,64 MoM) способствует увеличению шансов врастания плаценты в 4 раза ($OR=4,0$ [95% CI 1,14-14,05], $p=0,0305$), ХГЧ (1,41 MoM) – более чем в 2 раза ($OR=2,46$ [95% CI 1,38-4,41], $p=0,0024$). Наиболее информативным показателем является сывороточная концентрация ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (диагностический порог 1,41 MoM) в 11-14 недель гестации ($OR=4,58$ [95% CI 2,39-8,75], $p<0,0001$).
3. Оценочно-прогностическая шкала риска врастания плаценты у беременных с рубцом на матке, составленная с учетом клинико-анамнестических факторов и специфичных для гестационного процесса лабораторно-диагностических маркеров, предполагает выделение группы риска врастания плаценты при суммарной оценке 12 баллов и более с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3%.

4. Вращение плаценты у беременных с рубцом на матке сопряжено с увеличением сывороточных концентраций фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина, находящихся в прямой корреляционной зависимости ($r=0,955$, $p<0,0001$). Лабораторно-диагностическим показателем, объективно оценивающим риск вращающейся плаценты, является сывороточная концентрация альфа-фетопротеина, составляющая 97,8 МЕ/мл и более в сроки 20-25 недель гестации ($RR=5,33$ [95% CI 1,82-15,6], $p=0,0022$).
5. Увеличение концентрации альфа-фетопротеина выше диагностического порога (1,64 MoM) зарегистрировано в 57,1% случаев формирования placenta increta (при placenta accreta – у 16,7% женщин, $p=0,0448$), что может служить косвенным критерием глубокой инвазии плаценты, поскольку показатели белка находятся в прямой корреляционной взаимосвязи с объемом интраоперационной кровопотери ($r=0,339$, $p=0,0462$), величина которой также сопряжена с глубиной инвазии плаценты ($p=0,0291$).
6. Алгоритм акушерского мониторинга беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, включающий поэтапную оценку риска с использованием оценочно-прогностической шкалы и определением сывороточной концентрации альфа-фетопротеина во II триместре, позволяет обосновать необходимость прицельного поиска ультразвуковых маркеров вращающейся плаценты в группе риска и заблаговременно планировать оперативное родоразрешение беременных с аномалиями инвазии плаценты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансеризации беременных с рубцом на матке риск вращения плаценты необходимо оценивать в конце I – в начале II триместров беременности. Для выделения беременных в группу риска целесообразно использование предложенной оценочно-прогностической шкалы с учетом результатов стандартного ультразвукового и биохимического тестирования (таблица 17), при суммарной оценке 12 баллов и более пациентку необходимо включить в группу риска вращения плаценты.
2. Для более точного выделения беременных с рубцом на матке в группу риска вращения плаценты объем обследования целесообразно расширить исследованием сывороточной концентрации альфа-фетопротеина в сроки беременности 20-25 недель, показатель 97,8 МЕ/мл (и более) косвенно указывает на высокий риск вращения плаценты. Ведение пациенток может осуществляться в соответствии с предложенным алгоритмом (рисунок 23).
3. У беременных группы высокого риска вращения плаценты рекомендуется прицельный поиск УЗ-маркеров данного осложнения в начале III триместра гестации, госпитализация пациентки в стационар III уровня и планирование родоразрешения с использованием кровесберегающих технологий (лечение анемии, аутоплазмодонорство, готовность использования аппаратной реинфузии аутоэритроцитов в процессе оперативного родоразрешения).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФП	– альфа-фетопроtein
ВПА	– внутренняя подвздошная артерия
ВПР	– врожденный порок развития
ДИ	– доверительный интервал
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ДРО	– детское реанимационное отделение
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
КС	– кесарево сечение
КТГ	– кардиотокография
МВП	– межворсинчатое пространство
МПК	– маточно-плацентарный кровоток
МРТ	– магнитно-резонансная томография
нДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ППК	– плодово-плацентарный кровоток
ПЦОР	– прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value)
ПЦПР	– прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value)
СЗП	– свежезамороженная плазма
СЭФР	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста
УБТ	– управляемая баллонная тампонада
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФРП	– фактор роста плаценты
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
β -ХГЧ	– свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека
AFP	– альфа-фетопроtein

AUC	– area under curve, площадь под ROC-кривой
CI	– confidence interval, доверительный интервал
CPAP	– режим искусственной вентиляции легких постоянным Положительным давлением
FIGO	– международная федерация акушерства и гинекологии
IGF	– insulin-like growth factor, инсулиноподобный фактор роста
LR	– likelihood ratios, отношение правдоподобия
MMP	– матриксная металлопротеиназа
MoM	– кратное медианы (multiple of median)
NIV	– неинвазивная вентиляция легких
OR	– отношение шансов (odds ratio)
p	– уровень значимости
PAPP-A	– ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (pregnancy-associated plasma protein-A)
PIGF	– фактор роста плаценты (placental growth factor)
ROC	– характеристическая кривая обнаружения (receiver operating characteristic analysis)
RR	– относительный риск (relative risk)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агрба, И.Б. Органосохраняющее хирургическое лечение родильниц с патологией прикрепления плаценты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Агрба Илона Беслановна. – Москва, 2014. – 24 с.
2. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюник, Э.Ю. Амирасланов [и др.] // Журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2015. – № 2. – С. 47-52.
3. Акушерство : национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с. – (Серия «Национальные руководства»).
4. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
5. Альфа2-фетопротеин при неосложненной беременности и гестозе / В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, С.В. Архипова, Н.В. Мальцева // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 14. – С. 15-17.
6. Антенатальная диагностика вставания плаценты у женщин с кесаревым сечением в анамнезе / О.А. Латышкевич, М.А. Курцер, Г.М. Савельева [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 36-41.
7. Асеева, Е.В. Прогнозирование острой массивной кровопотери в послеродовом периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Асеева Евгения Владимировна. – Волгоград, 2017. – 24 с.
8. Баринаова, И.В. Особенности патогенеза вставания плаценты в рубец после кесарева сечения / И.В. Баринаова, Н.И. Кондриков, И.Н. Волощук // Арх. патологии. – 2018. – Т. 80, № 2. – С. 18-23. – doi: 10.17116/patol201880218-23.

9. Буштырев, А.В. Предикция и профилактика акушерских кровотечений при аномалиях плацентации : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Буштырев Александр Валерьевич. – Санкт-Петербург, 2017. – 148 с.
10. Веницкий, А.А. Врaстание плаценты: диагностика и органосохраняющая тактика при оперативном родоразрешении : дис. ... кан. мед. наук : 14.00.01 / Веницкий Александр Анатольевич. – Москва, 2018. – 158 с.
11. Возможности эхографии в выявлении патологической инвазии трофобласта / Ю.В. Бойкова, Э.А. Илиева, Н.Е. Кан [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 82-86. – doi: 10.18565/aig.2016.12.82-6.
12. Врaстание плаценты как причина послеродового кровотечения: вопросы и ответы / А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева, И.И. Киличева, И.Н. Волощук // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 52-62.
13. Врaстание 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.]. – Текст : электронный // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 41-45. – URL: <https://aig-journal.ru/articles/Vrastanie-predlejashei-placenty-placenta-accreta-u-pacientok-s-rubcom-na-matke-posle-kesareva-secheniya-Kliniko-morfologicheskoe-sopostavlenie.html>.
14. ГОСТ Р ИСО 24153-2012. Статистические методы. Процедуры рандомизации и отбора случайной выборки = Statistical methods. Randomization and random sampling procedures : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 29 ноября 2012 г. № 1272-ст. / подготовлен Автономной некоммерческой организацией «Научно-исследовательский центр контроля и диагностики технических систем». – Москва, 2014. – 35 с.
15. Гуменюк, Е.Г. Врaстание плаценты: Обзор литературы с обсуждением клинического случая «near miss» / Е.Г. Гуменюк, И.С. Рудакова // Медико-

- фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 21-33. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-1-21-33.
16. Давыдов, А.И. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 48-54.
 17. Декларация Тысячелетия ООН. Заседание Генеральной Ассамблеи ООН от 8.09.2000. – Текст : электронный. – URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml (дата обращения: 21.03.2020).
 18. Диагностическое значение определения в крови беременных женщин уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактоферрина / Л.А. Мерзликина, Л.А. Акинфеева, Э.А. Юркина [и др.] // Диагностическая значимость выявления маркёров фетоплацентарного комплекса в контроле развития беременности и онкозаболеваний. – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2005. – С. 34-40.
 19. Жаркин, Н.А. Интраоперационное лечение и профилактика акушерских кровотечений / Н.А. Жаркин // Арх. акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 54-55.
 20. Жаркин, Н.А. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы / Н.А. Жаркин, Л.С. Логутова, Т.Г. Семихова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 4. – С. 5-10. – doi: 10.17116/rosakush2019190415.
 21. Заманская, Т.А. Особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с предлежанием и вращением плаценты / Т.А. Заманская, А.В. Буштырев, И.О. Буштырева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 1, № 3. – С. 5-10. – doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.005-010.
 22. Зубенко, В.Б. К вопросу о влиянии тромбофилии на локализацию плаценты / В.Б. Зубенко // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 17-22. – doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.017-022.

23. Иванец, Т.Ю. Диагностическая значимость определения альфа-фетопротеина в онкологии, перинатологии и неонатологии (обзор литературы) / Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева, В.Г. Колодыко. – Текст : электронный // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 14-19. – URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemny-reproduktivnyy/2012/6/031025-7217201264>.
24. Игитова, М.Б. Беременность высокого риска (клинико-патогенетические аспекты) / М.Б. Игитова. – Барнаул: Краевой справочно-информационный фармацевтический центр, 2013. – 124 с.
25. Игитова, М.Б. Прогнозирование, диагностика и лечение осложнений гестации у женщин с высоким перинатальным риском : автореф. дис. ... д-ра ...мед. наук : 14.00.01 / Игитова Марина Борисовна. – Москва, 2010. – 42 с.
26. Игитова, М.Б. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов на основе определения фактора роста плаценты / М.Б. Игитова, К.В. Дмитриенко – Текст : электронный // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 38-41. – URL: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=34030760&selid=22309140>.
27. Каюмова, Г.Х. Факторы роста и повреждения: Прогностическое значение при остром коронарном синдроме / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Ульяновский мед.-биол. журн. – 2016. – № 2. – С. 36-44.
28. Клиническая оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров в патогенезе вставания плаценты / А.И. Давыдов, И.Б. Агрба, И.Н. Волощук [и др.]. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 9-15.
29. Комиссарова, Л.М. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани / Л.М. Комиссарова, А.Н. Карачаева, М.И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4-8.
30. Комплексная лучевая диагностика placenta increta: клиническое наблюдение / А.В. Поморцев, О.В. Астафьева, Е.Д. Худорожкова, Е.Н. Каранадзе // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 125-129.

31. Латышкевич, О.А. Вращение плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Органосохраняющие операции : дис. ... кан. мед. наук : 14.00.01 / Латышкевич Олег Александрович. – Москва, 2015. – 133 с.
32. Лучевая диагностика вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения / А.В. Поморцев, Е.Д. Худорожкова, М.А. Матосян [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2018. – Т. 25, № 3. – С. 97-106. – doi: 10.25207/1608-6228-2017-25-3-97-106.
33. Медведев, М.В. Задержка внутриутробного развития плода / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – Москва: РАВУЗДПГ, 1998. – 208 с.
34. Медицинская эвакуация беременных и родильниц. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Н.В. Артымук, Т.Е. Белокриницкая, И.В. Братищев [и др.]. – Москва, 2015. – 16 с.
35. Менеджмент пациенток с вращением плаценты на разных сроках гестации / Г.А. Пенжоян, Т.Б. Макухина, Н.В. Мингалева [и др.] // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 79-84. – doi: 10.24411/2303-9698-2019-11011.
36. Методические рекомендации по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. – Текст : электронный // ФГБУ «ЦЭЖКМП» МЗ РФ. – URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-otsenke-kachestva-stat.analiza-v-klinicheskikh-issledovaniyakh-2017-g.pdf>.
37. Милованов, А.П. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и вращении плаценты / А.П. Милованов, А.В. Буштырев, Т.В. Фокина // Арх. патологии. – 2017. – № 6. – С. 30-35. – doi: 10.17116/patol201779630-35.
38. Милованов, А.П. Спорные вопросы патогенеза вращающейся плаценты в стенку матки / А.П. Милованов, Е.А. Димова // Арх. патологии. – 2011. – Т. 73, № 2. – С. 54-57.

39. Милованов, А.П. Цитотрофобластическая инвазия – ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск: ГОУ ВПО КГМУ, 2009. – 161 с.
40. Операционные исходы при предлежании плаценты / Г.Н. Балмагамбетова, А.Б. Айдымбекова, М.И. Мамитниязова [и др.] // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. – 2016. – № 1. – С. 18-20.
41. Оппенхаймер, Л. Клиническое практическое руководство ассоциации акушеров-гинекологов Канады (SOGC): диагностика и ведение предлежания плаценты (placenta previa) / Л. Оппенхаймер // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1. – С. 77-84.
42. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, А.М. Григорьян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 80-84.
43. 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.
44. Опыт применения вагинального и маточного катетеров Жуковского, местного гемостатика при лечении послеродовых кровотечений во время кесарева сечения / С.В. Баринов, Я.Г. Жуковский, И.В. Медяникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 34-40. – doi: 10.18565/aig.2016.7.34-40.
45. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / А.В. Поликарпов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев [и др.]. – Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ, 2019. – 169 с.
46. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т.Л. Смирнова, Л.И. Герасимова, А.Е. Сидоров [и др.] // Практик. медицина. – 2018. – Т. 16, № 6. – С. 39-44. – doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44.

47. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Т.А. Демура, М.И. Кесова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 93-97.
48. 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.]. – Текст : электронный // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 59-65 – URL: <https://aig-journal.ru/articles/Ocenka-effektivnosti-embolizacii-matochnyh-arterii-v-snizhenii-intraoperacionnoi-krovopoteri-u-beremennyh-s-polnym-predlejaniem-placenty.html>.
49. Патент № 2627633 Российская Федерация, МПК А61В 17/42 (2006.01). Комплексный компрессионный гемостаз при выполнении органосохраняющего оперативного родоразрешения у пациенток с вращением плаценты : № 2016148856 : заявл. 13.12.2016 : опубл. 09.08.2017 / Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д., Виницкий А.А. ; заявитель ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ. – Бюл. 22. – 12 с.
50. Патент № 2679641 Российская Федерация, МПК А61В 10/00(2006.01), G01N 33/48(2006.01), G01N 33/53(2006.01). Способ прогнозирования вращаения плаценты при беременности : № 2018113887 : заявл. 16.04.2018 : опубл. 12.02.2019 / Лукашевич А.А., Аксёненко В.А., Дубовой А.А. ; заявитель ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ. – Бюл. 5 – 9 с.
51. Предлежание и вращаения плаценты в миометрий нижнего сегмента и цервикальный канал с наличием маточной аневризмы у беременных без рубца на матке / В.Б. Цхай, Ю.Н. Глызина, П.К. Яметов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 194-199. – doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.194-199>.
52. Прогнозирование гестационных и перинатальных осложнений на основе определения фактора роста плаценты / М.Б. Игитова, Н.А. Абзалова,

- Ю.В. Кореновский [и др.]. – Текст : электронный // Сиб. мед. журн. (г. Томск). – 2011. – Т. 26. – № 2-1. – С. 80-84. – URL: <https://www.elibrary.ru/contents.asp?id=33666190&selid=16545538/>.
53. Радзинский, В.Е. Акушерский риск: Максимум информации – минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин – Москва: Эксмо, 2009. – 288 с.
 54. Роль плацентарных белков в поддержании успешной беременности / О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, Л.Н. Липовенко [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 61-66.
 55. Российская Федерация. М-во здравоохранения. О внедрении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (утратил силу) : приказ Главного управления по здравоохранению и фармацевтической деятельности Алтайского края от 31.07.2013 г. № 579. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
 56. Российская Федерация. М-во здравоохранения. О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий : приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.06.2013 г. № 354н [зарегистрировано в Минюсте РФ 16.12.2013 № 30612]. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
 57. Российская Федерация. М-во здравоохранения. О правилах проведения патолого-анатомических исследований : приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.03.2016 г. № 179н [зарегистрировано в Минюсте РФ 14.04.2016 № 41799]. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
 58. Российская Федерация. М-во здравоохранения. О трехуровневой системе оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология» и маршрутизация беременных в Алтайском крае : приказ Минздрава Алтайского края от 03.06.2017 г. № 166. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
 59. Российская Федерация. М-во здравоохранения. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) : приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 г.

- № 572н [зарегистрировано в Минюсте РФ 02.04.2013 № 27960]. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
60. Рябова, Е.С. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих / Е.С. Рябова, Л.М. Бадалова // Вестн. новых мед. технологий. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 131-136. – doi: 10.12737/article_5a38fa22b94109.69590302.
 61. Современные техники снижения массивных акушерских кровотечений при предлежании плаценты / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, В.В. Панкратов [и др.]. // Вестн. Новгородского гос. ун-та им. Ярослава Мудрого. – 2017. – Т. 3, № 101. – С. 45-50.
 62. Солуянова, Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Солуянова Людмила Анатольевна. – Пермь: 2007. – 27 с.
 63. Тышкевич, О.С. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы / О.С. Тышкевич, Е.Н. Кравченко // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 4-7.
 64. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 8. – С. 42-48.
 65. Хасанов, А.А. Диагностика, профилактика и органосохраняющие методы родоразрешения беременных с вращением плаценты / А.А. Хасанов // Казанский мед. журн. – 2016. – Т. 97, № 4. – С. 477-485.
 66. Хирургическая тактика при вращении плаценты с различной глубиной инвазии / Р.Г. Шмаков, М.М. Пирогова, О.Н. Васильченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 78-82. – doi: 10.18565/aig.2020.1.78-82.
 67. Хохлов, П.П. Ассоциированный с беременностью белковый комплекс «PAPP-A/PROMBP». Физико-химические свойства, молекулярное строение и физиологическая роль / П.П. Хохлов, С.А. Сельков. – Текст : электронный //

- Журн. акушерства и женских болезней. – 2003. – № 2. – С. 130-138. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiirovannyi-s-beremennostyu-belkovyy-kompleks-papp-a-prombp-fiziko-himicheskie-svoystva-molekulyarnoe-stroenie-i>.
68. Цхай, В.Б. Способы хирургического гемостаза при вращении плаценты. Поиски оптимального варианта : [презентация : материалы 125-й Всерос. образовательного форума ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход» 4-5 июня 2020 г.] / В.Б. Цхай. – Текст : электронный. – URL : https://webinaaar.ru/forum_125.
 69. Шмагель, К.В. Иммуитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. – Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 226 с.
 70. Эффективность комплексного компрессионного гемостаза при различных степенях вращении плаценты / Т.М. Забелина, О.Н. Васильченко, Р.Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 30-36. – doi: 10.18565/aig.2020.6.30-3.
 71. Эхографическое обследование плаценты: Приращение плаценты / А. Флейшер, Ф. Мэнинг, Ф. Дженти, Р. Ромеро // Эхография в акушерстве и гинекологии: теория и практика. – 6-е изд. – Ч. 1. – Москва: Дом Видар, 2005. – С. 231-233.
 72. A case of placenta percreta with massive hemorrhage during cesarean section / K. Kume, Y.M. Tsutsumi, T. Soga [et al.] // J. Med. Investig. – 2014. – Vol. 61. – P. 208-212. – doi: 10.2152/jmi.61.208.
 73. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta Accreta / X.Y. Pan, Y.P. Wang, Z. Zheng [et al.] // Chin. Med. J. – 2015. – Vol. 128, № 16. – P. 2189-2193. – doi: 10.4103/0366-6999.162508.
 74. A novel in vitro co-culture system for the study of maternal decidual endothelial cell-trophoblast interactions in human pregnancy / E.D. Gallery, S. Campbell, B. Ilkovski [et al.] // BJOG. – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 651-653. – doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00127.x.

75. A prior placenta accreta is an independent risk factor for post-partum hemorrhage in subsequent gestations / A. Vinograd, T. Wainstock, M. Mazor [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 187, № 1. – P. 20-24. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.014.
76. A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) - From the International Society for AIP / O. Morela, S.L. Collins, J. Uzan-Augu [et al.] // *Diagnost. Intervent. Imaging.* – 2019. – Vol. 100, Iss. 6. – P. 319-325. – doi: 10.1016/j.diii.2019.02.004.
77. A rare case report of placenta previa increta with incomplete uterine rupture / R. Sharma, U.K. Chaudhary, N. Mahajan [et al.] // *Int. J. Biol. Med. Res.* – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 5196-5198.
78. Abnormal placentation and selective embolization of the uterine arteries / G. Descargues, F. Douvrin, S. Degre [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 99, № 1. – P. 47-52. – doi: 10.1016/s0301-2115(01)00355-4.
79. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the nordic countries / L. Thurn, P. Lindqvist, M. Jakobsson [et al.] // *BJOG.* – 2016. – Vol. 123, № 8. – P. 1348-1355. – doi: 10.1111/1471-0528.13547.
80. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast / M.J. Wehrum, I.A. Buhimschi, C. Salafia [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204, № 5. – P. 411. e1-411. e11. – doi: 10.1016/j.ajog.2010.12.027.
81. American College of Radiology White Paper on MR Safety: 2004 update and revisions / E. Kanal, J.P. Borgstede, A.J. Barkovich [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 182. – P. 1111-1114. – doi: 10.2214/ajr.182.5.1821111.
82. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy / E. Oztas, S. Ozler, A. Turhan Caglar, A. Yucel // *Med. Sci.* – 2016. – Vol. 32, № 11. – P. 535-597, E1-E13. – doi:10.1016/j.kjms.2016.08.011.

83. Ayres-de-Campos, D. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography / D. Ayres-de-Campos C.Y. Spong, E. Chandrachan // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 131, № 1. – P. 13-24. – doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
84. Bajwa, S.K. Contemporary issues in the management of abnormal placentation during pregnancy in developing nations: An Indian perspective / B.S. Bajwa S.K. Singh // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 183-189. – doi: 10.4103/2229-5151.119197.
85. Bauer, S.T. Abnormal placentation / S.T. Bauer, C. Bonanno // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 88-96.
86. Belfort, M.A. Placenta accreta. Society for Maternal-Fetal Medicine / M.A. Belfort // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. – P. 430-439.
87. Cheung, C.S. The sonographic appearance and obstetrics management of placenta accrete / C.S. Cheung, B.S. Chan // *Int. J. Womens Health.* – 2012. – № 4. – P. 587-594.
88. Clark, S.L. Placenta previa/accreta and prior cesarean section / S.L. Clark, P.P. Koonings, J.P. Phelan // *Obstet. Gynecol.* – 1985. – Vol. 66, № 1. – P. 89-92.
89. Comstock, C.H. Antenatal diagnosis of placenta accrete : a review / C.H. Comstock // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 26, № 1. – P. 89-96.
90. Comstock, C.H. The antenatal diagnosis of placenta accrete / C.H. Comstock, R.A. Bronsteen // *BJOG.* – 2014. – № 1. – P. 171-181. – doi: 10.1111/1471-0528.12557.
91. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery ballon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization / D.L. D'Souza, J.C. Kingdom, H. Amsalem [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 179-184. – doi: 10.1016/j.carj.2014.08.002.
92. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidual product / G. Xu, M.J. Guimond, C. Chakraborty, P.K. Lala // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 67, № 2. – P. 681-689. – doi: 10.1095/biolreprod67.2.681.

93. Diagnosis and morbidity of placenta accreta / T.F. Esakoff, T.N. Sparks, A.J. Kaimal [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 37, № 3. – P. 324-327. – doi: 10.1002/uog.8827.
94. Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta / J.J. Tseng, S.L. Hsu, E.S. Ho [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 2. – P. 564-571. – doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.012.
95. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta / J. Tseng, M.M. Chou, Y.T. Hsieh [et al.] // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 70-78. – doi: 10.1016/j.placenta.2004.12.011.
96. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta / K. McMahon, S.A. Karumanchi, I.E. Stillman [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 210, № 68. – P. 61-64. – doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.032.
97. Doumouchtsis, S.K. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails / S.K. Doumouchtsis, A.T. Papageorghiou, S. Arulkumaran // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2007. – Vol. 62, № 8. – P. 540-547. – doi: 10.1097/01.ogx.0000271137.81361.93.
98. Down-regulation of soluble fms-like tyrosine kinase 1 expression in invasive placentation / S.A. Shainker, K. Dannheim, K.D. Gerson [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296, № 2. – P. 257-262. – doi: 10.1007/s00404-017-4432-7.
99. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accrete / C.R. Warshak, G.A. Ramos, R. Eskander [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 115. – P. 65-69. – doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f12a.
100. Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta – an immunohistochemical study / T. Hannon, B.A. Innes, G.E. Lash [et al.] // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 998-1004. – doi: 10.1016/j.placenta.2012.09.004.

101. Elevated first trimester PAPP-A associated with increased risk of placenta accrete / N. Desai, D. Krantz, A. Roman [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2014. – Vol. 34. – P. 159-162. – doi: 10.1002/pd.4277.
102. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta / H.S. Wong, Y.K. Cheung, J. Zuccollo [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. – 2008. – Vol. 36, № 9. – P. 551-559. – doi: 10.1002/jcu.20524.
103. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer / K. Hata, J. Udagawa, R. Fujiwaki [et al.] // *Oncology*. – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 340-348. – doi: 10.1159/000065066.
104. Expression of kallikrein, bradykinin b2 receptor, and endothelial nitric oxide synthase in placenta in normal gestation, preeclampsia, and placenta accreta / J. Corthorn, A.A. Germain, C. Chacón [et al.] // *Endocrine*. – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 491-499.
105. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening / E. Jauniaux, A. Bhide, A. Kennedy [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet*. – 2018. – Vol. 140. – P. 274-280. – doi: 10.1002/ijgo.12408.
106. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation / O. Thompson, C. Ogbah, A. Nnochiri [et al.] // *Int. J. Obstet. Gynaecol*. – 2015. – Vol. 122, № 10. – P. 1370-1376. – doi: 10.1111/1471-0528.13298.
107. First-trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and pre-eclampsia / L.C. Poon, N. Maiz, C. Valencia [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol. 33, №1. – P. 23-33. – doi: 10.1002/uog.6280.
108. Florkowski, C.M. Sensitivity, Specificity, Receiver – Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests / C.M. Florkowski // *Clin. Biochem. Rev*. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 83-87.
109. Hemochorial placentation in the primate: expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and their receptors throughout pregnancy / C. Wulff,

- H. Wilson, S.E. Dickson [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – № 66. – P. 802-811. – doi: 10.1095/biolreprod66.3.802.
110. Hung, T.H. Risk factors for placenta accreta / T.H. Hung, W.Y. Shau, C.C. Hsieh // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 545-550. – doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8.
 111. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study / K.E. Fitzpatrick, S. Sellers, P. Spark [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. e52893. – doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
 112. Insulin-like growth factor binding protein 7 modulates estrogen-induced trophoblast proliferation and invasion in HTR-8 and JEG-3 cells / Z.K. Liu, H.Y. Liu, W.N. Fang [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* – 2012. – Vol. 63, № 1. – P. 73-84. – doi: 10.1007/s12013-012-9342-5.
 113. Irving, C. A study of placenta accreta / C. Irving, A.T. Hertig // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1937. – Vol. 38, № 6. – P. 1088-1200.
 114. Jauniaux, E. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease / E. Jauniaux, D. Jurkovic // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.010.
 115. Khong, T.Y. Placenta creta and placenta praevia creta / T.Y. Khong, W.B. Robertson // *Placenta.* – 1987. – Vol. 8, № 4. – P. 399-409. – doi: 10.1016/0143-4004(87)90067-1.
 116. Khong, T.Y. The pathology of placenta accreta, a world wide epidemic / T.Y. Khong // *J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 61, № 12. – P. 1243-1246. – doi: 10.1136/jcp.2008.055202.
 117. Klar, M. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies – A meta-analysis / M. Klar, K.B. Michels // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – doi: 10.1515/jpm-2013-0199.
 118. Liu, D.F. Pathologic findings in pregnancies with unexplained increases in midtrimester maternal serum human chorionic gonadotropin levels / D.F. Liu, L.H. Dickerman, R.W. Redline // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1999. – Vol. 111, № 2. – P. 209-215. – doi: 10.1093/ajcp/111.2.209.

119. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean Deliveries / R.M. Silver, M.B. Landon, D.J. Rouse [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, № 6. – P. 1226-1232. – doi: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84.
120. Maternal morbidity in cases of placenta accrete managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care / A.G. Eller, M.A. Bennett, M. Sharshiner [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, № 2, Pt 1. – P. 331-337. – doi: 10.1097/aog.0b013e3182051db2.
121. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa / D. Lyell, A. Faucett, R. Baer [et al.] // *J. Perinatology.* – 2015. – Vol. 35, № 8. – P. 570-574. – doi: 10.1038/jp.2015.40.
122. Maternal serum placental growth factor and pregnancy associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study / K.U. Sung, J.A. Roh, K.J. Eoh, E.H. Kim // *Obstet. Gynecol. Sci.* – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 154-162. – doi: 10.5468/ogs.2017.60.2.154.
123. Miller, D.A. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta / D.A. Miller, J.A. Chollet, T.M. Goodwin // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 177, № 1. – P. 210-214. – doi: 10.1016/s0002-9378(97)70463-0.
124. Mooney, E.E. Non-neoplastic maternal gestational diseases / E.E. Mooney, E.M. Doyle // *Pathology of the female reproductive tract* / G.L. Mutter, J. Prat. – 3 ed. – London: Churchill Livingstone Elsevier, 2014. – P. 775-776.
125. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? / A.A. Creanga, B.T. Bateman, A.J. Butwick [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213, № 3. – P. 384. e1-11. – doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.002.
126. Morbidity associated with nonemergent hysterectomy for placenta accreta / M.S. Hoffman, R.A. Karlinski, D. Mangar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 6 – P. 628. e1-5. – doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.021.
127. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes / J.L. Bailit, W.A. Grobman, M.M. Rice [et al.] // *Obstet. Gynecology.* – 2015. – Vol. 125, № 3. – P. 683-689.

128. Norwitz, E.R. Implantation and the survival of early pregnancy / E.R. Norwitz, D.J. Schust, S.J. Fisher // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 19. – P. 1400-1408. – doi: 10.1056/NEJMra000763.
129. Ohlsson, R. Growth factors, protooncogenes and human placental development / R. Ohlsson // *Cell. Differ. Dev.* – 1989. – Vol. 28, № 1. – P. 1-15. – doi: 10.1016/0922-3371(89)90018-x.
130. Ott, J. Reliability and predictive value of sonography for placental invasion / J. Ott // *The 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility*. Oct. 24-27, 2013. – Vienna, 2013. – P. 25.
131. Oyelese, Y. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa / Y. Oyelese, J.C. Smulian // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 107, № 4. – P. 927-994. – doi: 10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98.
132. Palacios-Jaraquemada, J.M. Buttock necrosis and paraplegia after bilateral internal iliac artery embolization for postpartum hemorrhage / J.M. Palacios-Jaraquemada // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 5. – P. 1210. – doi: 10.1097/aog.0b013e318271f931.
133. Palacios-Jaraquemada, J.M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta / J.M. Palacios-Jaraquemada // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 221-232. – doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.10.003.
134. Palacios-Jaraquemada, J.M. Efficacy of surgical techniques to control obstetric hemorrhage: analysis of 539 cases / J.M. Palacios-Jaraquemada // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90, № 9. – P. 1036-1042. – doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01176.x.
135. Parra-Herran, C. Histopathology of placenta creta: chorionic villi intrusion into myometrial vascular spaces and extravillous trophoblast proliferation are frequent and specific findings with implications for diagnosis and pathogenesis / C. Parra-Herran, B. Djordjevic // *J. Gynecol. Pathol.* – 2016. – Vol. 35, № 6. – P. 497-508. – doi: 10.1097/PGP.0000000000000250.
136. Partanen, J. Functions of Tie1 and Tie2 receptor tyrosine kinases in vascular development / J. Partanen, D. J. Dumont // *Vascular growth factors and*

- angiogenesis / ed. L. Claesson-Welsh. – Berlin : Springer-Verlag, 1999. – P. 159-172.
137. Placenta accreta: сохраняем матку. Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты / М.А. Курцер, Ю.Ю. Кутакова, И.Ю. Бреслав [и др.] // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 14-19.
 138. Placenta accreta: an association with fibroids and Ashermansyndrome / A. Al-Serehi, A. Mhoyan, M. Brown [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2008. – Vol. 27, № 11. – P. 1623-1628.
 139. Placenta accreta: imaging by gray-scale and contrast-enhanced color Doppler sonography and magnetic resonance imaging / P. Kirkinen, H.L. Helin-Martikainen, R. Vanninen [et al.] // J. Clin. Ultrasound. – 1998. – № 26. – P. 90-94. – doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199802)26:2<90::aid-jcu7>3.0.co;2-d.
 140. Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality / A. Vinograd, T. Wainstock, M. Mazor [et al.] // J. Matern. Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, № 12. – P. 1381-1387. – doi: 10.3109/14767058.2014.955004.
 141. 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. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.015.
 142. Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein / M.J. Kupferminc, R.K. Tamura, T.R. Wigton [et al.] // Obstet. Gynecol. – 1993. – Vol. 82, № 2. – P. 266-269.
 143. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review / E. Esh-Broder, I. Ariel, N. Abas-Bashir [et al.] // BJOG. – 2011. – Vol. 118, № 9. – P. 1084-1089. – doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02976.x.
 144. Placenta accreta: mild cases diagnosed by placental examination / S.M. Jacques, F. Qureshi, V.S. Trent [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1996. – Vol. 15, № 1. – P. 28-33. – doi: 10.1097/00004347-199601000-00005.

145. Placenta accreta: Screening, management and complications / D. Héquet, A. Ricbourg, D. Sebbag [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertilité*. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 31-37. – doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.11.001.
146. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers / H.C. Bartels, J.D. Postle, P. Downey, D.J. Brennan. – Text : electronic // *Dis. Markers*. – 2018. – № 3. – 11 pages. – URL: <https://doi.org/10.1155/2018/1507674>.
147. Placenta accreta – summary of 10 Years: a Survey of 310 Cases / Y. Gielchinsky, N. Rojansky, S.J. Fasouliotis, Y. Ezra // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23. – P. 210-214. – doi: 10.1053/plac.2001.0764.
148. Placenta Acereta/Percreta/Increta: A Cause of Elevated Maternal Serum Alpha-Fetoprotein / C. Zelop, A. Nadel, F. Frigoletto [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 80, № 4. – P. 693-694.
149. Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management : (Green-top Guideline № 27) // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Text : electronic. – 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg27a/>.
150. Placenta previa-accreta: risk factors and complications / I.M. Usta, E.M. Hobeika, A.A. Musa [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193, № 3, Pt. 2 – P. 1045-1049. – doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.037.
151. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy / R. Pijnenborg, J. Anthony, D.A. Davey [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 98, № 7. – P. 648-655. – doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13450.x.
152. Popek, E.J. Placenta accreta / E.J. Popek // *Diagnostic pathology: placenta* / A. Heerema-McKenney, E.J. Popek, M.E. De Paepe. – 1st edition. – Elsevier, 2015. – P. 2-7.
153. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks / R. Akolekar, A. Syngelaki, R. Sarquis [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2011. – № 31. – P. 66-74. – doi:10.1002/pd.2660.

154. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? / B.K. Dwyer, V. Belogolovkin, L. Tran [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 1275-1281. – doi: 10.7863/jum.2008.27.9.1275.
155. Prenatal diagnosis of placental accrete and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging / P. Taipale, M.R. Orden, M. Berg [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 537-540. – doi: 10.1097/01.AOG.0000136482.69152.7d.
156. Prenatal sonography can predict degree of placental invasion / K.M. Chalubinski, S. Pils, K. Klein [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol 42. – P. 518-524. – doi: 10.1002/uog.12451.
157. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus / Z. Alfirovic, A.W. Tang, S.L. Collins [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 276-278. – doi: 10.1002/uog.15810.
158. Read, J.A. Placenta accreta: changing clinical aspects and outcome / J.A. Read, D.B. Cotton, F.C. Miller // *Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 56. – P. 31-34.
159. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section / M. Higgins, C. Monteith, M. Foley, C. O’Herlihy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 171, № 1. – P. 54-56. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.030.
160. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen – a review / A. Ahmed, C. Dunk, S. Ahmad, A. Khaliq // *Placenta.* – 2000. – Vol. 21, Suppl. A. – P. 16-24. – doi: 10.1053/plac.1999.0524.
161. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta / B. Büke, H. Akkaya, S. Demir [et al.] // *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 59-62.
162. Relationships between TGFbeta proteins and oxygen concentrations inside the first trimester human gestational sac / S. Muttukrishna, S. Suri, N. Groome, E. Jauniaux

- // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. e2302. – doi: 10.1371/journal.pone.0002302.
163. Relaxin, its receptor (RXFP1), and insulin-like peptide 4 expression through gestation and in placenta accreta / W. Goh, S.Y. Yamamoto, K.S. Thompson, G.D. Bryant-Greenwood // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20, № 8. – P. 968-980. – doi: 10.1177/1933719112472735.
 164. Residents' teaching files. Prenatal diagnosis of placenta accreta with pathologic correlation / H. Kim, M.C. Hill, A.B. Winick, T. Shen // *Radiographics.* – 1998. – Vol. 18, № 1. – P. 237-242. – doi: 10.1148/radiographics.18.1.9460128.
 165. Risk factors for placenta accreta / T.H. Hung, W.Y. Shau, C.C. Hsieh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 545-550. – doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8.
 166. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment / C. Gyamfi-Bannerman, S. Gilbert, M.B. Landon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 6. – P. 1332-1337. – doi: 10.1097/AOG.0b013e318273695b.
 167. Role of deciduas in trophoblastic invasion / M. Cohen, C. Wuillemin, O. Irion, P. Bischof // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 193-197.
 168. Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques / J.C. Shih, J.M. Palacios-Jaraquemada, Y.N. Su [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 193-203. – doi: 10.1002/uog.6284.
 169. Roles of microRNA-34a in the pathogenesis of placenta accreta / K. Umemura, S. Ishioka, T. Endo [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 67-74. – doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01898.x.
 170. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2013-2015 / M. Knight, M. Nair, D. Tuffnell [et al.] – Text : electronic. – National Perinatal Epidemiology Unit. Oxford : University of Oxford, 2017. – 104 p. – URL: <https://www.hqip.org.uk/national-programmes>.

171. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome / T.G. Krause, P.Christens, J. Wohlfahrt [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 2. – P. 277-282. – doi: 10.1016/s0029-7844(00)01109-1.
172. Second-trimester maternal serum markers and placenta accrete / S. Dreux, L.J. Salomon, F. Muller [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2012. – Vol. 32, № 10. – P. 1010-1012. – doi: 10.1002/pd.3932.
173. Silver, R.M. Implications of the first cesarean: perinatal and future reproductive health and subsequent cesareans, placentation issues, uterine rupture risk, morbidity, and mortality / R.M. Silver // *Semin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 315-323. – doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.013.
174. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach / T. Angstamm, G. Gard, T. Harrington [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 38-39.
175. Tantbirojn, P. Pathophysiology of placenta creta: the role of deciduas and extravillous cytotrophoblast / P. Tantbirojn, C.D. Crum, M.M. Parast // *Placenta.* – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 639-645. – doi: 10.1016/j.placenta.2008.04.008.
176. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation / M.M. Chou, H.F. Kung, J.I. Hwang [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 54, № 5. – P. 493-498. – doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.013.
177. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor / C. De Vries, J. Escobedo, H. Ueno [et al.] // *Science.* – 1992. – Vol. 255. – P. 989-991. – doi: 10.1126/science.1312256.
178. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014 / A.P. Betran, J. Ye, A.-B. Moller [et al.] – Text : electronic // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>.
179. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study / K.E. Fitzpatrick, S. Sellers, P. Spark

- [et al.] // *Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 121, № 1. – P. 62-71. – doi: 10.1111/1471-0528.12405.
180. 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.] // *Int. J. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 120, № 9. – P. 1144-1149.
 181. Tseng, J.J. Differential Expression of Growth-, Angiogenesis- and Invasion-Related Factors in The Development of Placenta Accreta / J.J. Tseng, M.M. Chou // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 45, № 2. – P. 100-106. – doi: 10.1016/S1028-4559(09)60205-9.
 182. Uhrin, P. uPAR: A modulator of VEGF-induced angiogenesis / P. Uhrin, J.M. Breuss // *Cell. Adh. Migr.* – 2013. – Vol. 7, №1. – P. 23-26. – doi: 10.4161/cam.22124.
 183. Ultrasound examination of the placenta: Placenta accreta / A. Flesher, F. Mening, F. Jeanty, R. Romero // *Sonography in obstetrics and gynecology : Theory and practice.* – 6 ed. – Ch. 1. – Moscow.: Dom Vidar, 2005. – P. 231-233.
 184. Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes / S. Chandra, H. Scott, L. Dodds [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – № 3. – P. 775-781.
 185. Usefulness of transverse fundal incision method of cesarean section for women with placentas widely covering the entire anterior uterine wall / R. Nishida, T. Yamada, R. Akaishi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 91-95. – doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01921.x.
 186. Uszycski, W. Placenta accreta: epidemiology, molecular mechanism (hypothesis) and some clinical remarks / W. Uszycski, M. Uszycski // *Ginekol. Pol.* – 2004. – Vol. 75, № 12. – P. 971-978.
 187. VEGF, its receptors and the Tie receptors in recurrent miscarriage / P. Vuorela, O. Carpen, M. Tulppala, E. Halmesmaki // *Mol. Hum. Reprod.* – 2000. – № 6. – P. 276-282. – doi: 10.1093/molehr/6.3.276.
 188. Verma, P. To study analyze maternal serum alpha-fetoprotein as a biomarker of placental adherence in low lying placenta / P. Verma, K.N. Singh, V. Ghanghoriya

- // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. 1959-1963. – doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20161698.
189. Williams obstetrics / G. Cunningham, K. Leveno, S. Bloom [et al.]. – 23 ed. – McGraw-Hill, 2010. – 341 p.
190. Wu, S. Abnormal placentation: Twenty-year analysis / S. Wu, M. Kocherginsky, J. U. Hibbard // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192, № 5. – P. 1458-1461. – doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.074.