МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГАЙНУТДИНОВА ЭЛЬВИРА РАФАИЛОВНА

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРОМБОЦИТАРНОЙ АУТОПЛАЗМЫ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Р.И. Габидуллина

Казань – 2019 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение……...3

Глава 1.Обзор литературы……..13

Современное состояние проблемы кесарева сечения

1.1. Частота кесарева сечения, осложнения абдоминального родоразрешения…….……13

1.2. Родоразрешение беременных с рубцом на матке после кесарева сечения. Диагностика состояния рубца…….…….18

1.3. Процесс репаративной регенерации поврежденного миометрия. Тромбоцитарный концентрат и тромбоцитарная аутоплазма……..27

Глава 2.Материал и методы исследования……..…39

2.1. Объект и методы исследования в эксперименте…….……..39

2.2 Объект и методы в клиническом исследовании…….……42

2.2.1. Клиническая характеристика пациенток…….……...42

2.2.2. Методы исследования……49

Глава 3. Результаты собственных исследований…….……52

3.1 Результаты экспериментального этапа исследования……52

3.2. Результаты клинических исследований……..…58

3.2.1. КС с применением тромбоцитарной аутоплазмы……...58

3.2.2. Анализ ближайших результатов кесарева сечения……..…...60

3.2.3. Анализ отдаленных результатов кесарева сечения…….....67

Глава 4. Заключение…….……....72

Выводы…….……....88

Практические рекомендации……..…90

Список сокращений…….……..91

Список литературы……..……..92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Последние годы отмечается рост частоты операции кесарева сечения (КС) во всем мире [2,11,13,50]. По данным ВОЗ в течение последних тридцати лет доля КС повысилась во всем мире, достигнув максимального уровня в текущем десятилетии, и приблизилась к 25–30% в экономически развитых странах [64, 112, 115]. В России частота КС колеблется от 16 до 27 %, достигая в крупных перинатальных центрах 40–50% [65, 66]. В связи со значительной частотой КС возросло и число женщин с рубцом на матке. В общей популяции женщин репродуктивного возраста у 15–42% в анамнезе КС [161]. Операция КС, несмотря на техническую простоту, не может быть отнесена к легким хирургическим вмешательствам в связи с возникающими интра- и послеоперационными осложнениями [21, 47, 49, 197].

Вагинальные роды у женщин с одним рубцом в нижнем сегменте после предыдущего КС являются резервом в снижении послеоперационных осложнений и повышения репродуктивного потенциала женщин [29, 47, 54]. Выбор тактики ведения родов у женщины после КС зависит от состояния рубца на матке [90]. Наличие морфофункциональной «состоятельности» рубца является одним из основных критериев, определяющих исход беременности и родов у женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе [22].

Степень разработанности темы исследования

Многочисленные исследования процесса репарации раны на матке позволили расширить существующие представления о течении раневого процесса и продолжить поиск технологий для активации полноценной репарации тканей [1]. С этой целью применяются такие методики как фибриновый криопреципитат [83, 84, 97, 98], аргоноплазменная каогуляция тканей [75], имплантация коллагеновой мембраны биоматериал «Коллост» [1], современные клеточные технологии [68].

Использование тромбоцитарной аутоплазмы (ТАП) представляет собой одну из возможностей моделировать регенерацию тканей. ТАП содержит продукты

формирования плазменного сгустка и тромбоцитарных факторов роста, а также адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репаративные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом [58].

Учитывая универсальный механизм действия тромбоцитарной аутоплазмы, она применяется в различных отраслях медицины: в стоматологии [24, 100], офтальмологии [96], травматологии [34, 91], комбустиологии [32], спортивной медицине [9, 30], косметологии [8, 59, 108]. Тромбоцитарная аутоплазма показала множество преимуществ, включая более короткий послеоперационный период, снижение потребности в сжимающих повязках, уменьшение боли, послеоперационных отеков и гематом, улучшение заживления ран [8, 9, 24, 58, 59]. В акушерстве и гинекологии аутоплазму, содержащую тромбоциты, применяют при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, заболеваниях шейки матки, пролапсе гениталий, органосохраняющих операциях на матке и придатках, интраоперационно в качестве профилактики спаечного процесса в малом тазу [12, 37, 76]. Вместе с тем, влияние тромбоцитарной аутоплазмы на регенерацию поврежденных тканей матки при операции КС и формирование рубца на матке в настоящее время не было изучено.

Цель исследования: улучшение результатов кесарева сечения путем применения тромбоцитарной аутоплазмы интраоперационно для активации процесса репаративной регенерации и формирования полноценного рубца на матке.

Задачи исследования:

1. Разработать в эксперименте методику применения тромбоцитарной аутоплазмы при операциях на матке у самок кроликов. Провести морфологическую и иммуногистохимическую оценку процесса репарации рубца на матке после операции.

2. Разработать и обосновать эффективность интраоперационного применения тромбоцитарной аутоплазмы в модификации однорядного непрерывного шва на матке при операции кесарева сечения.

3. Провести анализ показателей гемодинамики в сосудах матки у пациенток при использовании тромбоцитарной аутоплазмы в ранние и отдаленные сроки кесарева сечения.

4. Оценить содержание ангиогенных факторов в сыворотке крови у пациенток при использовании тромбоцитарной аутоплазмы.

Научная новизна исследования

Впервые изучена репарация тканей матки при использовании тромбоцитарной аутоплазмы. Метод позволяет ускорить процесс репаративной регенерации.

Проведено экспериментальное обоснование интраоперационного применения тромбоцитарной аутоплазмы для оптимизации процессов репарации шва на матке. Под влиянием аутоплазмы формируется морфологически зрелый рубец в более ранние сроки.

Впервые применена тромбоцитарная аутоплазма у женщин при операции кесарева сечения. Доказана эффективность и безопасность метода в формировании полноценного рубца на матке.

Изучено состояние кровотока в артериях матки и уровень факторов роста в сыворотке крови у женщин после кесарева сечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и внедрен в клиническую практику метод введения тромбоцитарной аутоплазмы интраоперационно в область шва на матке у женщин при операции КС, способствующий ускорению процессов репаративной регенерации, подтверждена его эффективность и безопасность.

С помощью современных методов доказано улучшение кровотока в области формирующегося рубца на матке после кесарева сечения за счет активации ангиогенеза.

Комплексная оценка состояния рубца на матке у женщин в отдаленные сроки кесарева сечения с использованием гидросонографии и допплерометрии кровотока

в сосудах матки показала уменьшение частоты сонографических признаков несостоятельности рубца на матке и улучшение кровотока в миометрии в области рубца на матке при использовании тромбоцитарной аутоплазмы.

Показана значимость допплерометрии кровотока в сосудах матки в ранние и отдаленные сроки кесарева сечения для оценки состояния рубца на матке.

Методология и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена на базе ветеринарной клиники «Солнышко» г. Казани согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ) в период 2013-2014 гг.

Объект исследования - 36 беспородных самок кроликов, рандомизированных в две группы. Наполняемость групп – 18 особей:

1. Экспериментальная группа: кролики, которым при ушивании матки применялась тромбоцитарная аутоплазма - 18 особей.
2. Контрольная группа: кролики с традиционной методикой ушивания матки - 18 особей.

Забор матки производился на 7 и 30 сутки после операции. Морфологическое исследование проводилось методами:

1. Гистологическим – путем окрашивания биоптатов гематоксилин-эозином.
2. Иммуногистохимическим, с использованием моноклональных антител к десмину, альфа-гладкомышечному актину, кальпонину и фактору Виллебранда.

Морфологический раздел выполнен на базе кафедры нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета. Морфологическую картину миометрия кролика в области интраоперационного повреждения исследовали по ранговой системе оценки морфологической структуры и интенсивности экспрессии протеинов, разработанной П.Н. Резвяковым [82].

Клиническая часть исследования выполнена по результатам оперативного родоразрешения 100 женщин на базе родильного отделения ГАУЗ «ГКБ №7» г.

Казани в период с 2014 по 2016 гг. Все пациентки были рандомизированы в две равночисленные группы по 50 женщин: основную и контрольную:

1. Основная группа - во время операции кесарева сечения после ушивания разреза на матке однорядным непрерывным швом вводилась тромбоцитарная аутоплазма, полученная с применением технологии «Plasmolifting™».
2. Контрольная группа – тромбоцитарная аутоплазма во время операции не применялась.

Дизайн исследования представлен на рис 1.

Рисунок 1 – Дизайн проспективного исследования.

Критерии включения в клиническое исследование:

1. Родоразрешение путем операции КС.
2. Продольное положение плода (головное или тазовое).

3. Раскрытие маточного зева не более 5 см в случае экстренной операции.

Критерии исключения:

1. Операции на матке в анамнезе (кесарево сечение, консервативная миомэктомия).
2. Миома тела матки диаметром более 5 см, локализованная в теле матки или в области перешейка.
3. Преэклампсия тяжелой степени.
4. Воспалительные заболевания женских половых органов.
5. Очаги инфекции экстрагенитальной локализации.
6. Многоплодная беременность.
7. Преждевременные роды.

Обследование беременных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с приказами и стандартами обследования и ведения при беременности и родах (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 октября 2009 г. № 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» и Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

При обследовании пациенток применены следующие методы:

1. Анамнестический.
2. Осмотр и общее объективное обследование.
3. Акушерское обследование.
4. Лабораторные и инструментальные методы:

- общеклиническое лабораторное исследование;
- ультразвуковое исследование;
- определение факторов роста в периферической крови: фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

5. Клинико-инструментально-лабораторная оценка течения родов и послеродового периода.

6. Статистическая обработка данных и результатов исследования.

Исходные и полученные в ходе клинического исследования данные фиксировались в специально разработанную анкету. Осуществлялся сравнительный анализ течения предыдущей и настоящей беременностей, родов и послеродового периода, а также лабораторных и инструментальных методов исследования.

Анамнестический метод обследования включал сравнительную оценку групп по:

1. Структуре экстрагенитальных заболеваний.
2. Составу гинекологических заболеваний.
3. Исходам предыдущих беременностей.
4. Течению настоящей беременности.

Ультразвуковое исследование:

1. Эхография органов малого таза.
2. Допплерометрия кровотока сосудов матки.
3. Цветное допплеровское картирование в области шва на матке
4. Гидросонография матки.

В течении послеоперационного периода фиксировались следующие показатели: гипертермия, СОЭ, количество лейкоцитов в периферической крови, послеоперационные осложнения (лохиометра).

Статистическая обработка данных и результатов исследования.

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics. Для анализа данных использованы следующие методы математической статистики:

1. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей, после создания таблиц сопряженности, вычислялся критерий согласия χ^2 (хи-квадрат) и величины доверительных интервалов (p).

2. Для количественных признаков вычислялось среднее арифметическое (M), ошибка средней арифметической (m), среднеквадратичное отклонение.

3. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялись непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова), метод ранговой корреляции Спирмена.

4. Поиск и изучение ассоциаций качественных признаков проводился по методике анализа сопряженных признаков с использованием критерия Пирсона.

Положения, выносимые на защиту:

1. Введение в область шва на матке тромбоцитарной аутоплазмы оказывает положительное влияние на заживление рубца на матке и позволяет достичь ускорения процесса репаративной регенерации.

2. Разработан и апробирован в клинической практике метод интраоперационного введения тромбоцитарной аутоплазмы в шов на матке при кесаревом сечении. Метод прост в исполнении, не сопровождается увеличением длительности операции, величиной кровопотери и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения в раннем послеоперационном периоде.

3. Применение тромбоцитарной аутоплазмы способствует формированию полноценного рубца на матке после кесарева сечения за счет повышения ангиогенеза, улучшения васкуляризации матки и области рубца.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным для достижения статистической значимости объемом клинического и экспериментального материала; применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ ГКБ №7 г. Казани, в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на III Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи: «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития» (Казань 2015); III Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2016); VII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2016); IV Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи: «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития» (Казань, 2016), а также на заседании Общества акушеров – гинекологов РТ (Казань, 2017).

Диссертация апробирована на расширенном заседании научно-проблемной комиссии по хирургии, акушерству и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 22 декабря 2017 года.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором лично разработана методика применения тромбоцитарной аутоплазмы при операциях на матке у животных в эксперименте, проведены оперативные вмешательства на животных, проведен забор материала, в клинической части проведена работа по отбору пациентов, их клинико-лабораторному обследованию и ведению после родов. Автор самостоятельно осуществлял анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований, статистическую обработку данных, анализ полученных результатов исследования

и их публикацию. Автор лично провел оформление диссертации и автореферата, подготовил к публикации научные статьи по теме диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 печатных страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 220 литературных источников, из них 104 отечественных, 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 17 таблицами.

ГЛАВА 1.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

1.1. Частота кесарева сечения, осложнения абдоминального родоразрешения.

Последние годы отмечается тенденция к росту частоты операции кесарево сечение (КС) во всем мире [2, 11, 15, 53, 124]. По данным ВОЗ, в течение последних тридцати лет доля КС повысилась во всем мире, достигнув максимального уровня в текущем десятилетии и приблизилась к 25 – 30 % в экономически развитых странах [64, 112, 115, 186, 218].

В настоящее время в России частота КС колеблется от 16 до 27 %, достигая в крупных перинатальных центрах 40 – 50 % [65, 66]. Средние показатели частоты КС в США составляют 30%-32,8% [119, 173, 191]. В Канаде частота КС в 2009 году составила 26,8%, с колебаниями по отдельным клиникам от 20,2% до 37,8% [126, 131]. В Англии – 32,2% [169], Португалии – 31,2% [205], Австралии – 31% [137], Чили – 40%, Китае – примерно 45%, в некоторых регионах Италии – до 45-60%, в Южной Корее – 35,3% [174, 178].

Рекомендуемая ВОЗ частота операций КС составляет 10–15 %. Показатель свыше 15 % предполагает больший вред, чем пользу [131, 208]. ВОЗ подсчитано, что из 54 стран с низким уровнем КС 68,5% представлены государствами Африки и 29,6% - Азии. Для снижения перинатальной смертности ежегодно необходимо дополнительно выполнять 3,2 млн КС. В то время как в Китае и Бразилии почти 50 % операций проводится необоснованно. В общей сложности в мире выполняется без медицинских показаний 6,2 млн КС ежегодно, стоимость которых оценивается примерно в 2,32 млрд долларов США [140, 142].

В республике Татарстан (РТ) по данным статистики в 2011 году зарегистрировано всего родов 50 072, в 2012 г. - 54 927 родов, в 2013 г. -55 974. На фоне увеличения числа родов показатель операции кесарева сечения увеличился с 247,2 в 2011 г. до 284,4 в 2013г. на 1000 родов. Причем рост частоты родоразрешения путем операции КС не привел к снижению такого показателя, как

перинатальная смертность. По данным статистики в РТ последняя увеличилась с 7,2% в 2011 г. до 11,9% в 2013 г. [93].

В общей популяции женщин репродуктивного возраста у 15 - 42% в анамнезе КС [161]. Некоторые исследователи утверждают, что высокий уровень КС не является абсолютным показателем доступности и высокого качества медицинского обслуживания [112].

В современных условиях ни медицинские показания, ни характеристика рожениц не могут в полной мере объяснить быстрый темп увеличения КС, частота которого растет, прежде всего, среди женщин группы низкого риска [82, 124]. Снизить частоту КС, по мнению исследователей, возможно лишь на 5,5% за счет уменьшения числа первичного КС у здоровых первородящих женщин старше 30 лет или повторнородящих с большим перерывом между родами, а также у пациенток с бесплодием, беременность у которых наступила самостоятельно и протекала без осложнений [64, 140].

Частота повторного КС в США в 2010 г. превысила 90%. Доля повторного КС среди застрахованных женщин составила 91,9%, среди неимущих – 75,2%. Эта разница обусловлена экономическим аспектом, а не медицинскими показаниями [173].

Попытки ВОЗ и других профессиональных организаций снизить частоту КС остаются без результатов. Несмотря на отсутствие научно обоснованной выгоды от все возрастающей частоты КС, а также, несмотря на негативные последствия для здоровья матери и ребенка, данный показатель продолжает возрастать, особенно в развитых и развивающихся странах [56, 140, 158]. Давление ответственности (другими словами – «все сомнения – в пользу операции») имеет незначительное влияние на рост частоты КС [188].

По сравнению со спонтанным влагалищными родами, кесарево сечение связано с повышенными материнской и неонатальной заболеваемостью и смертностью [175, 183]. Операция КС, несмотря на техническую простоту, не может быть отнесена к легким хирургическим вмешательствам в связи с возникающими интраоперационными осложнениями: кровотечения, ранения

соседних органов (мочевой пузырь, мочеточники, кишечник, ТЭЛА, эмболия ОПВ), сосудов, осложнения анестезии [18, 190]. В послеоперационном периоде – гемато-лохиометра, эндометрит, раневая инфекция, перитонит, сепсис [21, 47, 49, 197], особенно среди женщин старше 35 лет [152]. Операция КС может осложниться расширением объема операции (миомэктомия, стерилизация, разделение спаек, патологическая кровопотеря, ампутация или экстирпация матки) [101, 106].

Все осложнения КС можно разделить на три большие группы: гнойно-септические (наиболее частые); хирургические (кровотечение, ранения смежных органов и плода и др.); анестезиологические [15].

При абдоминальном родоразрешении смертность женщин варьирует от 40 до 80 на 100 тыс. операций. Риск материнской смертности при КС в 26 раз выше, чем при влагалищном родоразрешении [113]. Анализ клинического материала летальных исходов у матерей после абдоминального родоразрешения в г. Ташкенте показал, что основными причинами смерти явились акушерские кровотечения - 31,6%, экстрагенитальные заболевания - 28,1%, тяжелая преэклампсия - 14%, акушерская эмболия и анафилактический шок – 7%, сепсис – 5,2%, осложнения анестезии – 1,8%, ранения кишечника -1,8%. В 12-75% случаев после КС возникают гнойно-септические осложнения [3].

После самопроизвольных родов частота эндометрита в среднем составляет 5 %, а после оперативных родов она варьирует от 2 до 54,3%, в среднем на уровне 15 % [4, 16]. По данным Перепеловой Т.А. (2016), эндометрит после кесарева сечения составляет от 80% до 89,6% всех послеродовых эндометритов [69].

Летальность от сепсиса остается самой высокой и составляет 20-69%. Тяжелым осложнением является акушерский перитонит, развивающийся на фоне несостоятельности швов на матке [81].

Проводя КС, ряд авторов считают невозможным выделить действительные факторы риска развития несостоятельности швов на матке и акушерского перитонита. У родильниц клиническая картина перитонита характеризуется

формированием стертых форм заболевания без выраженного болевого синдрома и симптомов раздражения брюшины [52].

Очевидно, что главной причиной развития акушерского перитонита является непосредственно абдоминальное родоразрешение: существует мнение, что любая операция, сопровождающаяся вскрытием полого органа, является контаминированной, вследствие чего КС можно считать операцией, выполняемой на инфекционном фоне [57, 92].

По данным, представленным в работах российских ученых, частота акушерского перитонита после КС составляет 0,5-1,5% [46, 81]. Считается, что послеродовый эндометрит после КС является основной причиной развития перитонита, сепсиса, а также формирования неполноценного рубца на матке [17, 48, 103, 179].

У новорожденных, извлеченных путем операции КС, часто встречается респираторная заболеваемость в виде тахипноэ, респираторного дистресс-синдрома и стойкой легочной гипертензии, требующей оксигенации в момент рождения и последующего нахождения в отделении интенсивной терапии. При быстром извлечении плод лишен подготовительного созревания дыхательных путей, происходящего в родах [156, 186, 194].

КС оказывает неблагоприятное влияние на чувствительное восприятие новорожденного, способность к сенсорной интеграции, психоневрологическое развитие и взаимоотношения с матерью [128].

Для женщин с рубцом на матке к отдаленным последствиям перенесенного КС следует отнести риск развития гинекологических заболеваний различной локализации: нарушение менструальной функции, хроническая тазовая боль, вторичное бесплодие, спаечный процесс, риск наступления эктопической беременности и невынашивания беременности в последующем, нарушение сексуальной функции, что требует больших моральных и материальных затрат для их коррекции [50, 77, 144,159, 209].

При повторной беременности возможно развитие эктопической беременности в рубце на матке, предлежания, врастания плаценты [72, 80]. Анализ

течения беременности и родов женщин с рубцом на матке при сравнении с женщинами без рубца показал увеличение удельного веса плацентарной дисфункции с гемодинамическими нарушениями до 49 %. Беременность чаще завершалась преждевременными родами (10 % и 2 %; p = 0,037). У матерей с рубцом на матке количество новорожденных с задержкой внутриутробного развития в 4 раза превышало показатель контрольной группы, возрастала частота рождения ребенка в состоянии асфиксии (13 % и 2 %; p = 0,007) [39]. Установлено увеличение перинатального риска в 1,5 раза при наличии рубца на матке после кесарева сечения [45].

У женщин, перенесших 2 КС и более в нижнем сегменте матки осложнения возможны в 65% случаев [36, 102]. Повторная операция КС, в сравнении с самопроизвольными родами, у женщин с рубцом на матке сопровождается возрастанием частоты кровопотери объемом более 1000 мл, гистрэктомии. Повышается в 1,5 и 2,3 раза риск развития интра- и послеоперационных осложнений при повторной, а тем более при 3 или 4 операции [15, 45, 49, 117].

Повторное КС является фактором риска формирования дефектов в области рубца [144], укорочения срока гестации при наличии истончений в области рубца на матке [147].

По мнению других исследователей, повторное КС, часто приводит к респираторному дистресс-синдрому и снижению адаптации новорожденных, что требует включения детей в группу риска по развитию осложнений в неонатальном периоде и более тщательного врачебного наблюдения [160, 210].

Ряд исследователей рекомендуют широко использовать КС в современном акушерстве, обосновывая позицию снижением перинатальной смертности, забывая о проблемах, связанных с абдоминальным родоразрешением: более высокая материнская смертность по сравнению с самопроизвольными родами, более высокая частота послеоперационных инфекционно-воспалительных заболеваний, удорожание акушерской помощи, трудности при ведении беременности и особенно при родоразрешении беременных с рубцом на матке [136, 170, 173, 177].

1.2.Родоразрешение беременных с рубцом на матке после кесарева сечения. Диагностика состояния рубца.

В связи со значительной частотой КС возросло и число женщин с рубцом на матке. Вагинальные роды у женщин с одним рубцом в нижнем сегменте после предыдущего КС является резервом в снижении послеоперационных осложнений и повышения репродуктивного потенциала женщин [27, 28, 29, 54, 217].

По данным В.И. Краснопольского и соавт. (2012), в среднем около 30% женщин после абдоминального родоразрешения планируют повторную беременность [47].

С целью дальнейшей реализации репродуктивной функции, женщины, желающие иметь более 2 детей, должны рассматривать возможность самопроизвольных родов. В свою очередь, медицинский персонал должен доступно и объективно рассказать о положительных и отрицательных моментах как естественных родов, так и повторного КС [42, 99, 150].

Как указано в практическом бюллетене Американского конгресса акушеров и гинекологов (American Congress of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) (2017), большинству женщин, которым ранее проведено 1 кесарево сечение, необходимо предоставить консультацию и рекомендовать попытку естественных родов после кесарева сечения. Успешные естественные роды после кесарева сечения несут пользу для здоровья женщины, позволяя избежать полостной операции, снизить вероятность кровотечений, тромбоэмболии, инфекции, сократить период восстановления и снизить риски, связанные с несколькими процедурами КС [212].

Как считают ряд авторов, роды двойней и тазовое предлежание плода не являются противопоказанием для влагалищных родов у женщин с рубцом на матке, но в каждом случае вопрос о ведении решается индивидуально [166, 212]. Ведение родов через естественные родовые пути может быть самопроизвольным или программированным. У беременных с рубцом на матке допустима индукция родов, однако оптимальный метод индукции остается не определенным в связи с недостаточностью доказательных исследований [216].

По данным ряда исследователей, большинству женщин, которым выполняется КС, во время беременности планируется родоразрешение через естественные родовые пути. Кроме этого, показания к плановому КС четко сформулированы и несущественно отличаются в различных клинических учреждениях [191].

Доля операций, выполненных по абсолютным показаниям, невелика и в течение последних 50 лет не претерпела значительных изменений. Большинство абдоминальных родоразрешений производится по совокупности, либо без медицинских показаний [145].

Ретроспективное исследование беременных, родоразрешенных путем КС, показало, что только в 8% случаев абдоминальное родоразрешение было выполнено по абсолютным показаниям. В остальных случаях – по совокупности относительных показаний, из которых главное место занимает рубец на матке [82].

Для повторного КС преимущественным показанием являются: рубец на матке при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе, подозрение на несостоятельность рубца, миопия высокой степени, преэклампсия, дистресс плода, тазовое предлежание, преждевременное излитие околоплодных вод, крупный плод, ПОНРП, предлежание плаценты, экстрагенитальная патология, сочетанные показания. У 40,3% женщин повторялись показания к первому КС. Некоторые авторы считают, что более половины повторно прооперированных женщин могли бы быть родоразрешены через естественные родовые пути [42, 47, 82].

Рубец на матке является наиболее спорным показанием к абдоминальному родоразрешению. В настоящее время во всех клиниках изыскивается возможность ведения родов через естественные родовые пути. В современном акушерстве рубец на матке не может считаться абсолютным показанием к повторному абдоминальному родоразрешению [114, 118, 170].

Эксперты ACOG считают, что вагинальные роды после КС (VBAC) безопаснее, чем повторное КС. Вагинальные роды после двух предыдущих КС также не имеют повышенный риск осложнений [212]. Вместе с тем, некоторые

авторы отмечают, что риск разрыва матки при многократных кесаревых сечениях составляет 0,9% против 0,7% при наличии одного рубца [201, 203].

Ряд отечественных исследователей отмечают высокий процент успешных родов у женщин после предшествующего КС с минимальным числом осложнений. Проведение консервативных родов у таких женщин не повышает частоту перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому может считаться резервом снижения абдоминального родоразрешения [33, 47, 53, 63]. Большинство авторов считают, что для каждой женщины вопрос выбора способа родоразрешения должен решаться индивидуально, и необходим тщательный отбор беременных с рубцом на матке для родов через естественные родовые пути [39, 40, 90].

При ведении родов через естественные родовые пути, по данным зарубежных авторов, установлен низкий риск тяжелых осложнений для матери и плода: материнская смертность была выше при плановой повторной операции КС – 0,013 % по сравнению с 0,004 % при родах через естественные родовые пути. Частота гистерэктомии и массивной кровопотери была сопоставима. Риск разрыва матки был выше при родах через естественные родовые пути, в отличие от повторного КС. Национальный институт здоровья подтвердил, что риск материнской смертности после VBAC (vaginal birth after cesarean delivery – влагалищные роды после КС) ниже по сравнению с повторным КС (3,8 в сравнении с 13,4 из 100000 родов) [143].

Согласно результатам многочисленных исследований, до 60 – 80 % женщин, или каждая 3 – 4 пациентка из 5 перенесших ранее первичное КС, могут быть успешно родоразрешены через естественные родовые пути [79, 132, 192, 204]. Несмотря на высокую частоту самопроизвольных родов после предыдущего КС и относительно низкий риск разрыва матки, по данным многочисленных исследований, количество повторных операций у женщин с рубцом на матке постоянно растет. К 2006 году у пациенток с рубцом на матке частота естественных родов снизилась до 15,9% [73, 210]. М.О. Чернова, Ю.В. Самойлова (2017) считают, что снижение повторного КС и увеличение числа родов через естественные родовые пути возможно за счет качественной прегравидарной подготовки:

эффективной психопрофилактической работы с беременными в женской консультации, широкого применения методов подготовки «незрелой» шейки матки к родам после 39 недель беременности, а также использования регионарной анестезии в родах [95].

Beucher G. с соавт. (2012) пришли к выводу, что естественные роды после предшествующего КС предпочтительнее в плане соотношения польза/риск, а также ранних и поздних послеоперационных осложнений со стороны матери в сравнении с повторной операцией [118]. J.G. Wilson-Leedy и соавт. (2016) провели анализ частоты кесарева сечения, материнской заболеваемости после введения консенсусных руководящих принципов акушерской помощи (Obstetric Care Consensus Guideline) в 2013 году. Частота повторного кесарева сечения снизилась с 35,5% до 25,5%, общая частота кесарева сечения – с 26,9% до 18,8%. При этом была снижена совокупная материнская заболеваемость [217].

Выбор тактики ведения родов у женщины после КС зависит от состояния рубца на матке [90]. Вместе с тем, ведение беременности и родоразрешение женщин с рубцом на матке представляет собой серьезную проблему из-за отсутствия исчерпывающей информации о состоянии рубца. Наиболее опасным осложнением рубца на матке при беременности и в родах является разрыв матки [51, 125, 129, 137]. Пациенты с разрывом матки в анамнезе представляют собой в значительной степени гетерогенную группу с различными факторами риска. Вместе с тем, несомненно, предшествующее КС – главный фактор риска разрыва матки [182, 202], особенно при наличии инфекционных осложнений или кровотечения в ранние сроки после операции [189]. Данный показатель увеличивается при индукции родов и массе плода более 4000 г у женщин с операцией КС в анамнезе [207].

В исследовании Нежданова И.Г. с соавт. (2012) в 71,5% случаев разрыв матки произошел во время беременности и в 28,5% - во время родов. Тревожной тенденцией является рост числа разрывов матки во время беременности, причем 60% из них протекает бессимптомно. По мнению автора, разрывы матки по рубцу после КС во время беременности и в родах не сопровождаются материнской

смертностью, при полных разрывах матки по рубцу исходы для плода неблагоприятны [62, 63].

В современных условиях оказания медицинской помощи разрыв матки происходит в 1,0-2,3%, частота родоразрешения через естественные родовые пути составляет 69,3-73,2%. Разрывы матки чаще происходят не по рубцу, а в непосредственной близости от него, в связи с более высокой прочностью рубцовой ткани. Непосредственной причиной разрыва являются дистрофические и дегенеративные изменения в эндометрии и миометрии, обусловленные, в основном, перенесенным ранее воспалительным процессом [31]. По данным G.Vilchez и соавт. (2017) хориоамнионит увеличивает частоту разрыва матки по рубцу после кесарева сечения в 33 раза [215].

Риск разрыва матки при последующей беременности повышается при формировании несостоятельного рубца на матке. Кроме того, период родов при выполнении операции кесарева сечения влияет на толщину нижнего маточного сегмента при последующих беременностях. При абдоминальном родоразрешении во время беременности толщина нижнего сегмента, по данным УЗИ, составляет 2,4 мм. (межквартильный интервал от 2 до 3,2 мм), а при выполнении операции в активную фазу родов – 3,1 мм (межквартильный размах от 2,5 до 3,9 мм) [89]. У большинства женщин с неполноценным рубцом операция проводилась в экстренном порядке [103].

Невизуализируемый маточный рубец с преобладанием мышечной ткани является признаком анатомической и морфологической полноценности. В группе консервативных родов при ручном обследовании послеродовой матки рубец не определялся в 33,5% случаев. Это свидетельствует о полной мускуляризации рубца. В 39,8% случаев рубец прослеживался без особенностей. Лишь в 18% рубец определялся в виде ниши, вогнутого валика, что свидетельствует о его частичной мускуляризации. Таким образом, в 73,3% случаев рубец был полностью состоятельным [71].

В исследовании Т.А. Перепеловой и соавт. (2016) участвовали 80 беременных. Признаки морфологической неполноценности рубца имели 48,75%

[69]. Д.А. Атякшин и соавт. (2018) высказывают мнение о «неполноценности» миометрия в нижнем сегменте матки и при отсутствии визуализации рубца. Морфологические исследования показали, что миометрий нижнего сегмента после перенесенного ранее кесарева сечения существенно сокращается в объеме, возрастает содержание волокнистого компонента внеклеточного матрикса соединительной ткани. Авторы утверждают, что выявленное увеличение количества тучных клеток свидетельствует об их участии в патогенезе формирования рубцовой ткани, а неспособность миоцитов формировать пласт на фоне снижения экспрессии α-гладкомышечного актина приводит к снижению полноценной сократительной активности миометрия [5]. По мнению Н.Е. Кан и соавт. (2017) для развития неполной репарации ткани после КС прежде всего имеют значение дисгормональный и ишемический факторы, что может быть связано с полиморфизмом генов ESR [43].

Каждая последующая операция ухудшает прогноз и увеличивает число осложнений. Ряд авторов выделили факторы риска по формированию неполноценного рубца на матке: 1) интервал между операциями менее 2 лет; 2) наличие интра- и послеоперационных осложнений после первого КС; 3) «незрелая» шейка матки на доношенном сроке беременности; 4) воспалительные заболевания гениталий перед наступлением беременности; 5) аномалии родовой деятельности среди показаний к первому КС [70, 107]. Velvoort A.J. [et al.] (2015) к возможным факторам риска относят: 1) низкий разрез через ткань шейки матки; 2) неадекватную хирургическую технику с применением однорядного шва без перитонизации; 3) оперативные вмешательства, способствующие образованию спаек [214]. Со стороны пациента такими факторами могут быть курение и сахарный диабет [172]. Щукина Н.А. и соавт. (2015) предполагают влияние дисплазии соединительной ткани на формирование неполноценного рубца на матке [104].

Ультразвуковыми критериями несостоятельного рубца на матке являются: атипичность расположения рубца, деформация наружного контура матки на уровне перешейка или в другом месте зоны рубца, втяжение серозной оболочки, наличие

деструктивных изменений зоны рубца с формированием полостей в миометрии, наличие «ниши» или «ниш» со стороны полости матки, резкое истончение миометрия в зоне рубца до 2-3 мм или отсутствие миометрия в зоне рубца – полная несостоятельность рубца; отсутствие убедительной васкуляризации миометрия в зоне рубца при энергетическом допплеровском картировании [22]. При толщине миометрия менее 3 мм в области рубца и репродуктивных планах ряд авторов рекомендуют проводить лапароскопическую коррекцию [120, 204].

Офисную гистероскопию целесообразно использовать для уточнения диагноза несостоятельности рубца на матке на этапе планирования беременности. Гистероскопия позволяет выявить следующие неблагоприятные признаки: наличие углублений и «выбуханий», выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, вдавление по ходу всего рубца, изменение окраски над рубцом вплоть до белого цвета [11]. По мнению ряда авторов, лечебно-диагностическая гистероскопия является методом диагностики и консервативно-хирургического лечения пациенток с несостоятельным рубцом на матке [49, 105].

В настоящее время ультразвуковое сканирование в сочетании с цветным допплеровским картированием и допплерометрией кровотока в миометрии обеспечивают неинвазивную детальную оценку состояния рубца на матке [23].

Эхографически рубец может считаться с наибольшей вероятностью состоятельным при толщине передней стенки нижнего сегмента 4-5 мм без акустических уплотнений и истонченных участков [19]. Несмотря на выявленные вне беременности признаки состоятельности рубца на матке, на поздних сроках беременности не исключена вероятность патологического истончения миометрия в области рубца с развитием потенциальной угрозы разрыва матки [148, 176].

По данным ряда исследователей считается, что толщина стенки матки в области состоятельного рубца при доношенной беременности в среднем составляет 3-5 мм, что соответствует толщине неизмененного нижнего сегмента в конце доношенной беременности. Рубец толщиной более 6 мм («толстый рубец») при выполнении повторной операции визуализируется в виде грубого соединительнотканного разрастания. Полученные эхографические данные о

толщине нижнего сегмента совпали с интраоперационными в 65,7% случаев, что позволяет считать этот критерий достаточно объективным в оценке состояния рубца [60, 211].

Принято считать, что рубец после поперечного разреза в нижнем сегменте матки окончательно формируется в течение одного-двух лет [116]. Исходя из длительности процесса заживления, оценка состояния рубца может быть произведена уже через 3 месяца после КС [149]. По данным зарубежных авторов, толщина рубца на матке более 3,5 мм при УЗИ является одним из критериев возможности ведения самопроизвольных родов после предыдущего КС. Некоторые ученые считают, что при толщине нижнего маточного сегмента более 2 мм возможно проведение влагалищных родов, так как в этих случаях риск разрыва матки очень мал [116].

Отечественные исследователи считают, что для родоразрешения через естественные родовые пути, значимой явилась толщина передней стенки в области рубца 3 мм [19, 22, 49].

Другие исследователи выделяют как основной признак, указывающий на несостоятельность рубца на матке, по данным УЗИ, наличие треугольной вершины, погруженной в миометрий, неровность наружного контура рубца, истончение миометрия, прерывистость контуров рубца (менее 3,0-3,5 мм.), значительное количество плотных включений [83, 86, 87].

Российские ученые, оценивая несостоятельность рубца по данным УЗИ, кроме описания его толщины, при допплерометрии отмечают скудную васкуляризацию, либо аваскулярные участки. УЗИ с оценкой васкуляризации в зоне рубца авторы считают скрининговым методом оценки состояния рубца на матке при беременности [10, 11].

По мнению ряда авторов, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов достаточно высока, и целесообразно проведение УЗИ с помощью трансвагинального датчика, а также в сочетании с допплерометрией [148, 185].

В раннем послеоперационном периоде необходимо проведение УЗИ для контроля репаративных процессов, происходящих в области шва на матке. Судить о полном или нарушенном заживлении шва на матке позволит оценка степени выраженности ангиогенеза и толщины миометрия в области рубца. Именно это заключение может в последующем быть самым важным фактором, определяющим возможности самопроизвольных родов при последующей беременности [139].

Другие авторы также считают, что наиболее ценная информация может быть получена при обследовании в послеоперационном периоде [20]. О нарушении целостности рубца свидетельствует наличие в зоне его расположения кистозных включений, газа или различных размеров дефектов рубцовой ткани [14].

Несостоятельный рубец на матке формируется по многим причинам: наличие инфекции в организме беременной, экстрагенитальные заболевания, приводящие к нарушению репаративных процессов, генетически обусловленная недифференцированная дисплазия соединительной ткани, качество шовного материала, локализация разреза на матке, техника зашивания, величина кровопотери и др. [2].

Фактором риска неполноценного заживления рубца на матке служит проведение медицинских абортов в интервале времени между предыдущим КС и наступлением последующей беременности [22].

Для формирования полноценного рубца благоприятным фактором является локализация плаценты по задней стенке или в области дна матки. Расположение плаценты в области рубца является одним из факторов формирования несостоятельного рубца, причем разрыв матки происходит вследствие ферментативной активности ворсин хориона, разрушающих мышечную и соединительную ткань и стенку матки. Основным проявлением этой патологии является кровотечение и разрыв матки, в ряде случаев, приводимых к летальным исходам [187].

В отсроченном периоде диагностика несостоятельного рубца на матке сложна и должна базироваться на комплексном исследовании с применением: УЗИ, допплерометрии, гидросонографии, гистероскопии [10, 48, 134].

1.3. Процесс репаративной регенерации поврежденного миометрия. Тромбоцитарный концентрат и тромбоцитарная аутоплазма.

Наличие морфофункциональной «состоятельности» рубца на матке является одним из основных критериев, определяющих исход беременности и родов у женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе [154]. Известно, что травматизация миометрия во время хирургического вмешательства, создавая благоприятную среду для размножения микроорганизмов, приводит к неполноценности фазы пролиферации и репарации миометрия [145].

Рубцом, как известно, является плотное образование, состоящее из гиалинизированной, богатой коллагеновыми волокнами соединительной ткани, возникающее в результате регенерации при нарушении ее целостности. Заживление рассеченной стенки матки происходит путем как реституции (полноценная регенерация), так и субституции (неполноценная регенерация). При полноценной регенерации заживление раны происходит благодаря гладкомышечным клеткам, при субституции – пучкам грубоволокнистой, нередко гиалинизированной соединительной ткани: при таком типе заживления с наибольшей вероятностью возможен разрыв матки в последующую беременность. При репаративной регенерации восстановление мышечной ткани, возможно, происходит за счет деления миоцитов и дифференцировки миофибробластов в миоциты. Замещение дефекта не инертной соединительной, а проявляющей сократительную активность гладкой мышечной тканью более выигрышно [122].

Для оптимальной регенерации тканей и формирования полноценного рубца основными условиями служат хорошее кровообращение в ране, исключающее развитие ишемии и гипоксии тканей в области шва, и минимальная воспалительная реакция, что определяется способом восстановления рассеченной стенки матки и видом шовного материала [20, 21].

При оперативном вмешательстве происходит повреждение клеток миометрия, его сосудистого русла, нервных элементов. К изменениям микрососудов относят: нарушение целостности их стенок, кровоизлияния,

вазоконстрикцию и вазодилатацию, изменение характера биосинтеза биологически активных веществ. К внутрисосудистым изменениям относят: изменение скорости кровотока и стаз крови, изменение ее реологических свойств, нарушения в системе свертывания крови и фибринолиза, изменения морфологии и функционирования форменных элементов крови [6, 21].

В сосудах областей, прилегающих к ране, отмечается замедление кровотока, обусловленное параличом нервно-мышечного аппарата и потерей сосудистого тонуса, механическими препятствиями вследствие сдавления и тромбирования мелких вен, набухания эндотелия, адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, а также сгущения крови вследствие экссудации [78].

Источником новообразования сосудов при репаративной регенерации, в основном, являются сохранившиеся капилляры и посткапилляры. Реже сосудистые терминали формируются за счет венул и еще реже – за счет прекапилляров. Поэтому считается, что капилляры в репаративном ангиогенезе занимают центральное положение не только как основной источник роста сосудов, но и как структуры, обладающие потенциями трансформироваться в сосуды другого функционального назначения [6].

Процесс заживления раны включает четыре перекрывающихся (параллельные) фазы: гемостаз; воспаление; клеточная и внеклеточная пролиферация, начинающаяся в день повреждения; и коррекция раны, включающая формирование рубца – самая длительная фаза [180].

В раннюю фазу воспаления (1-2 часа) хемоаттрактанты «вызывают» в рану нейтрофилы, макрофаги, привлекая фибробласты и клетки эндотелия, лейкоциты.

В фазу клеточной и матриксной пролиферации вовлечены плюрипотентные клетки-предшественницы, происходящие из соседних тканей. Фибробласты синтезируют коллаген и видоизменяются в миофибробласты, способствуя контракции раны. Эта фаза включает также ангиогенез и формирование грануляционной ткани.

Финальная фаза – созревания и коррекции раны – факторы роста PDGF и TGF-бета и фибронектин стимулируют пролиферацию фибробластов, миграцию и

синтез комплексов внеклеточного матрикса. Эта фаза четко регулируется с целью поддержания баланса процессов деградации и синтеза. Коллаген I типа замещает коллаген III типа, протеогликаны и фибронектин («ползучее замещение»), формируя более крепкий и растяжимый матрикс [127].

Фаза созревания варьирует в зависимости от степени повреждения, индивидуальных особенностей и способности к заживлению тканей, вовлеченных в процесс. На процесс заживления оказывают также влияние патоморфологические

и метаболические факторы, такие как ишемия, тканевая гипоксия, инфекции, дисбаланс ростковых факторов, а также системные обменные нарушения и состояние питания [167, 195].

Прохорович Т.А. с соавт. (2013) изучали ультраструктурную организацию неизмененного миометрия при первичной операции кесарева сечения. Для нее характерна высокая функциональная активность миоцитов: наряду с контактными зонами образуются полудесмосомы, которые в совокупности с миофиламентами базальной мембраной, окружающей миоцит, и соединительнотканными волокнами формируют сократительный комплекс структурно-функциональной единицы. При повторном кесаревом сечении в зоне рубцового перерождения обнаружено снижение функциональной активности миоцитов. В их ядрах увеличивается содержание неактивного конденсированного хроматина. Происходит разобщение гладких миоцитов миометрия. Базальная мембрана окружает каждую мышечную клетку, подчеркивая ее структурную обособленность. При повторных операциях происходит нарушение сократительной функции миометрия за счет «выключения» межклеточных связей, что приводит к прекращению спонтанных сокращений [74].

Зотов А.А. (1970) изучил этапы заживления раны после рассечения матки при беременности в экспериментальных исследованиях. В течении 1-х суток после операции наблюдаются некробиотические процессы и явления реактивного воспаления. На 3-10-е сутки в зоне контакта краев раны идет образование молодой соединительной ткани, богатой клеточными формами. Среди молодых мышечных элементов наблюдаются митотические и амитотические деления. В период от 15-х до 30-х суток клетки соединительной ткани различно дифференцированы. В

области повреждения отмечается большое количество кровеносных сосудов. Для формирования рубца необходима полноценная регенерация нервных волокон. Первые признаки восстановления нервных волокон наблюдаются через 2 месяца. Источником их восстановления служат сохранившиеся волокна проксимального участка маточного рога [38].

Рядом ученых были разработаны морфологические критерии, на основании которых можно судить о полноценности рубца. При микроскопическом исследовании с использованием современных гистохимических методов авторы изучали основные структурные компоненты нижнего маточного сегмента – мышечного, соединительнотканного и сосудистого. В качестве критериев «несостоятельного рубца» на матке предложено рассматривать выраженное разрастание соединительной ткани с наличием в ней склеротических и дегенеративных изменений; снижение или отсутствие экспрессии адгезивного гликопротеина, а также виментина и десмина – белков промежуточных филаментов мезодермальных тканей; выраженную атрофию или полное отсутствие мышечных волокон, дистрофические изменения сосудистого компонента с развитием склероза стенок сосудов, что иммуногистохимически проявляется неравномерно и слабо выраженной экспрессией фактора Виллебранда и диффузной экспрессией коллагена IV типа [22, 78, 89].

Буянова С.Н. и соавт. (2011) также считают такие морфологические критерии, как наличие очагов дезорганизации соединительной ткани в виде мукоидного набухания, фибриноидного набухания и фибриноидного некроза, некроза лейомиоцитов, интрамуральных гематом и множественных петехиальных кровоизлияний, а также воспалительную инфильтрацию и неоангиогенез подтверждением неполноценности рубца на матке [18].

Енькова Е.В. и соавт. (2019) выявили более высокое содержание тучных клеток и повышение их секреторной активности в области рубца в сравнении с образцами интактного миометрия [35].

Многочисленные исследования процесса репарации раны на матке с использованием современных молекулярно-генетических и иммунологических

методов позволили расширить существующие представления о течении раневого процесса и продолжить поиск технологий для активации полноценной репарации тканей [1, 25]. С этой целью применяются такие методики, как фибриновый криопреципитат [97, 83, 84, 98], аргоноплазменная каогуляция тканей [75], имплантация коллагеновой мембраны биоматериал «Коллост» [88, 94], современные клеточные технологии [68].

Интерес представляет использование тромбоцитарной аутоплазмы. Впервые упоминание о лечении ран нативной плазмой было получено в 1876 году. Немецкий врач Шеде отметил, что при обработке ран кровью заживление наступает быстрее. Шведских врачей Grafstrom и Elfstrom принято считать родоначальниками инъекций в организм его же собственной крови. В 1898 году в США они впервые в мире произвели инъекции аутологичной крови в растворе повареной соли при пневмонии и туберкулезе. Немецкий хирург Август Бир в 1905 году установил, что собственная кровь пациента, введенная ему в бедро, представляет собой нечто вроде раздражителя для организма и позволяет добиться ускорения заживления переломов. Этот же врач в последующем применил инъекции аутокрови в ткани при самых различных патологических состояниях. Известный хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий в 1934 году опубликовал «Очерки гнойной хирургии», в которых описал методику аутогемотерапии, в виде инфильтрации цельной аутокрови в очаг воспалительного процесса мягких тканей [164].

Минимум побочных эффектов и положительные результаты сделали аутогемотерапию и аутосеротерапию часто применяемыми методами лечения вплоть до эры антибиотиков. Эра антибиотиков, наступившая в 40-х годах XX столетия, сместила значение аутогемотерапии в область лечения хронических заболеваний. Аутогемотерапия традиционно закрепилась как вспомогательный метод лечения хронических заболеваний. Следующим этапом в развитии методов, использующих аутокровь, стало применение плазмы, богатой тромбоцитами. Причиной этого стало открытие того факта, что тромбоциты содержат белковые фракции, инициирующие клеточный регенеративный процесс [164]. Впервые

тромбоцитарную аутоплазму стали применять в 70-х гг. XX в. в лечении тромбоцитопении [110].

Одними из первых в конце 80-х годов Marx R.E. с соавторами (2001) стали применять плазму в виде геля. Применение препаратов крови и компонентов крови для лечения и стимуляции заживления ран началось с использования фибринового клея 40 лет назад [163]. В настоящее время применение последнего ограничено сложностью его получения и стоимостью. На сегодняшний день для стимуляции процессов регенерации широко используется аутологичный продукт крови – тромбоцитарная аутоплазма: концентрат тромбоцитов человека в супрафизиологических концентрациях [107, 109, 121].

Тромбоцитарные концентраты (ТК) определяются как аутологичные или аллогенные производные тромбоцитов с концентрацией тромбоцитов выше базовой. В крови человека нормальный уровень тромбоцитов колеблется между 150×10^9/л и 350×10^9/л, в среднем примерно 200×10^9/л [163]. В настоящее время нет консенсуса по правильной терминологии для определения, классификации и описания различных ТК. Кроме термина тромбоцитарный концентрат, используют такие, как богатая тромбоцитами плазма (PRP), также плазма, обогащенная тромбоцитами, тромбоцитарный гель. Идет дискуссия о том, что тромбоцитарный концентрат содержит плазму, поэтому в прямом смысле так называться не может, что существуют формы, которые гель не содержат, и нельзя объединять все эти формы общим термином тромбоцитарный гель, что богатая тромбоцитами плазма не равнозначна плазме, обогащенной тромбоцитами и т.д. [133, 163]. Очевидно, пока не достигнут консенсус, любой из терминов, встречающихся в литературе и подразумевающих супрафизиологические концентрации тромбоцитов в плазме, в том числе тромбоцитарная аутоплазма, имеют право на существование. Несмотря на отсутствие консенсуса, все виды тромбоцитарного концентрата широко используются в различных областях регенеративной медицины для того, чтобы улучшить процессы заживления ран: при поражениях опорно-двигательного аппарата [138, 141, 196], в стоматологии [138, 146], офтальмологии [181, 206], спортивной медицине [151, 168], косметологии [108, 198]. Основанием для

широкого клинического применения ПК является изобилие и доступность факторов роста, содержащихся в тромбоцитах, которые способствуют регенерации тканей [135, 162]. Кроме того, в дополнение к регенеративным свойствам, ПК также обладают противовоспалительным и обезболивающим эффектом [165, 213], и антибактериальным действием против некоторых микроорганизмов [135, 219].

Первые исследования, проведенные in vitro, обнаружили способность тромбоцитарного концентрата стимулировать пролиферацию ряда клеток остеобластов, фибробластов и хондроцитов [153].

Известно, что аутоплазма, содержащая тромбоциты, способна секретировать большое количество факторов роста, направленных на неоангиогенез, секрецию цитокинов, хемокинов и стимуляцию запуска каскада воспалительных реакций, а также роста новой мелкокалиберной сосудистой сети и, как следствие, усилению регенеративных свойств мягких тканей [58].

Применение аутоплазмы, содержащей тромбоциты, не сопряжено с риском парентеральной передачи инфекций, таких как ВИЧ или гепатит, поскольку является производной собственной крови пациента. Аутоплазма не вызывает гиперпластичесеих процессов или канцерогенеза так как факторы роста влияют на рецепторы I и II типа, расположенные в клеточной мембране, а не в ядре клетки. Вторичные посредники факторов роста инициируют нормальную экспрессию генов, а не патологическую экспрессию, которая лежит в основе развития опухолей (ионизирующее облучение, канцерогены, недоокисленные радикальные группы и прочее). Факторы роста не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи процессов репарации и регрессии тканей [9].

Тромбоцитарная аутоплазма не является иммунореактивной или токсичной. Кроме того, последняя моделирует и регулирует функцию первичных факторов роста. Этим она отличается от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации [111].

Тромбоцитарный концентрат содержит продукты формирования плазменного сгустка и тромбоцитарных факторов роста. Кроме этого, содержит адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репаративные и анаболические

процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом [155].

Факторы роста высвобождаются из альфа-гранул активированных тромбоцитов и вовлекаются в важные клеточные процессы митогенеза, хемотаксиса, дифференцировки и метаболизма [168]. Тромбоциты играют ключевую роль как промежуточное звено в процессе заживления поврежденной ткани за счет способности выделять из своих альфа-гранул такие факторы роста, как PDGF-AB (тромбоцитарный фактор роста AB), TGFb (трансформирующий фактор роста), VEGF и ECGF (васкулоэндотелиальные факторы роста), bFGF (основной фактор роста фибробластов), EGF (эпидермальный фактор роста), IGF – I, II (инсулиноподобный фактор роста). Эти факторы способны стимулировать клеточную пролиферацию и ангиогенез [123, 200, 220].

PDGF –AB (тромбоцитарный фактор роста) инициирует репарацию соединительной ткани, включая регенерацию кости, обладает мощной митотической и ангиогенной активностью, стимулирует синтез коллагена и гликозаминогликанов, усиливает образование грануляционной ткани, а также регулирует деятельность других факторов роста [130]. TGF-b (трансформирующий фактор роста) регулирует ингибирование макрофагов и пролиферацию лимфоцитов, пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток, хемотаксис нейтрофилов [184], FGF (фактор роста фиброцитов) оказывает митогенное действие на фибробласты, эндотелиальные клетки, мезенхимальные стволовые клетки хондробласты, остеобласты, способствует ангиогенезу [199]. Васкулоэндотелиальные факторы роста (VEGF, ECGF) –стимулируют рост новых кровеносных сосудов, ангиогенез [157].

Трансформирующий фактор роста стимулирует ангиогенез, активирует образование белков межклеточного матрикса и заживление повреждений ткани, имеет анаболическое действие. Регулирует функции Т-эффекторных клеток, тем самым управляя силой и продолжительностью иммунного ответа; участвует в антимикробном иммунитете. Эффект тромбоцитов появляется в цепи последовательных событий, следующих за высвобождением ростовых факторов и

биоактивных агентов, их альфа-гранул. Тромбоциты адгезируются к коллагену и циркулирующим протеинам внеклеточного матрикса, которые запускают выброс биоактивных факторов из альфа- гранул тромбоцитов [164].

В зависимости от локализации повреждений действие ТК может быть различным. Альфа-гранулы являются источником цитокинов, хемокинов и многих других белков, по-разному вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию клеток и созревание, модуляцию подстрекательских молекул и привлечение лейкоцитов. Имеются сообщения об антибактериальной активности аутоплазмы. Тромбоциты содержат плотные гранулы, которые хранят и выделяют после активации АДФ, АТФ, ионы кальция, серотонина и допамина [164].

Процесс действия тромбоцитарной аутоплазмы, можно представить следующим образом: при выходе тромбоцита из кровеносного русла, вследствие утери контакта тромбоцита с эндотелием, тромбоцит меняет свою форму, выделяя альфа-гранулы, которые в свою очередь выбрасывают в рану факторы роста [193].

Российские ученые Р.Ф. Зарудий и Р. Р. Ахмеров в 2003 году впервые создали инъекционную форму тромбоцитарной аутоплазмы (ТАП) - метод «Plasmolifting™» - с целью применения в челюстно- лицевой хирургии для лечения воспалительных и атрофических заболеваний в постоперационном периоде. Отличительной особенностью последней является то, что в ней содержится гепарин натрия высокой степени очистки. Натрий является естественным компонентом внутренней среды клетки, а количество антикаогулянта настолько мало, что он не может оказывать никаких негативных последствий на организм после его введения. Гель, который содержится в пробирке во время центрифугирования, производит адсорбцию эритроцитов и низкомолекулярных жирных кислот, что позволяет получить плазму высокой степени очистки. При соблюдении определенного режима центрифугирования гель начинает работать, разделяя и адсорбируя кровь на компоненты. После центрифугирования производится вскрытие пробирки и забор аутоплазмы [7, 8].

При инъекционной форме аутоплазмы в ткань факторы роста доставляются плазмой. Это стимулирует образование фибробластов – клеток соединительной

ткани. На следующем этапе повышается активность трофобластов, которые производят коллаген, гиалуроновую кислоту и эластин. Этот процесс приводит к образованию молодой соединительной ткани и росту капилляров [61].

Функционирование тканей зависит от регулярной доставки кислорода кровеносными сосудами. Большая часть исследовательских усилий направлена на понимание того, как формируются кровеносные сосуды. Ангиогенез – это процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой системы. Последний играет важную роль в развитии, нормальном росте ткани, заживлении ран. В регуляции процесса ангиогенеза главным механизмом является высвобождение ангиогенных факторов. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов, завершается ремоделирование сосуда, после чего вновь сформулированный сосуд приобретает стабильное состояние. Рост новых сосудов детерминирован балансом между стимуляторами и ингибиторами. При низком значении последних неоангиогенез блокируется или малоинтенсивен, при увеличении стимуляторов происходит активный запуск ангиогенеза. Ингибиторы неоангиогенеза – эндостатин, растворимые рецепторы VEGF, тромбоспондин, ангиостатин, вазостатин, рестин, ингибиторы матриксных металлопротеиназ – MMP - (TIMP -1, TIMP -2) [8]. В экспериментальном исследовании на кроликах изучали влияние на ангиогенез аутоплазмы, содержащей тромбоциты, введенной в зону ишемии миокарда. В подопытной группе при использовании аутоплазмы по сравнению с контрольной наблюдалось достоверное увеличение площади, занимаемой сосудами, на 50% [41].

На все клетки, принимающие участие в раневом процессе, доказано хемоаттрактантное и пролиферативное влияние тромбоцитарного фактора роста, а также выраженное влияние на клетки мезенхимального происхождения. Кроме этого, тромбоцитарный фактор роста является основным фактором (митогеном) для определенных групп клеток: фибробластов, клеток гладкой мускулатуры и других типов клеток. PDGF занимает основную роль в эмбриогенезе и регенерации поврежденных тканей. Синтез PDGF осуществляется не в тромбоцитах, а в

мегакариоцитах. PDGF запасается в альфа-гранулах. При разрушении одного тромбоцита высвобождается примерно 1200 молекул PDGF [94].

Заживления раны начинается с вовлечения клеток, находящихся непосредственно в зоне повреждения. В организме клетки контактируют с плазмой и тканевой жидкостью, поэтому местная секреция PDGF играет значительную роль в регуляции их пролиферации. Активация и распад тромбоцитов являются стартом для процесса заживления ран. PDGF-BB индуцирует направленное перемещение (хемотаксис) основных клеточных типов, принимающих участие в процессе репарации: лейкоциты, макрофаги, фибробласты. При стимуляции PDGF повышается уровень экспрессии генов PDGF в различных типах клеток, а также происходит секреция PDGF подобных медиаторов [94].

Ряд исследователей считают, что секреция фактора роста происходит главным образом в течении первого часа, а тромбоциты ещё в течении 7 дней остаются жизнеспособными и продолжают генерировать факторы роста. Таким образом, одна единственная инъекция в поврежденную ткань является достаточным лечением в большинстве клинических наблюдений [9, 24, 34, 67, 91].

По мнению ряда авторов, использование ТАП представляет собой одну из возможностей моделировать регенерацию тканей. Данная методика прочно вошла в клиническую практику. Учитывая универсальный механизм действия тромбоцитарной аутоплазмы, она применяется в различных отраслях медицины: в стоматологии [24, 100], офтальмологии [96, 181], травматологии и ортопедии [34, 67, 91], комбустиологии [32], спортивной медицине [9, 30], урологии [58], акушерстве и гинекологии [12, 37, 76, 171], косметологии [8, 65, 108]. Тромбоцитарная аутоплазма показала множество преимуществ, включая более короткий послеоперационный период, снижение потребности в сжимающих повязках, уменьшение боли, послеоперационных отеков и гематом, улучшение заживления ран [8, 9, 24, 58, 59].

Факторы роста блокируют остеокласты и стимулируют пролиферацию остеобластов, что сдерживает дальнейшую убыль костной ткани и способствует ее восстановлению [9]. Использование метода ТАП позволяет проводить прицельную

регенерацию в необходимых участках тканей пародонта без применения хирургических методов лечения [100], значительно активируют репаративные процессы при дермальных ожогах [32]. Метод также показал свою высокую эффективность при консервативном лечении болезни Осгуда-Шлаттера у детей [26].

Первый опыт применения тромбоцитарных факторов роста был получен при лечении повреждений опорно-двигательного аппарата спортсменов высокой квалификации [30, 55].

В акушерстве и гинекологии аутоплазму, содержащую тромбоциты, применяют при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, заболеваниях шейки матки, пролапсе гениталий, органосохраняющих операциях на матке и придатках, интраоперационно в качестве профилактики спаечного процесса в малом тазу [12, 37, 76].

Применение тромбоцитарной аутоплазмы, в клинической практике - это простой, безопасный, минимально инвазивный и дешевый способ стимуляции процессов регенерации тканей. Вместе с тем, влияние ТАП на регенерацию поврежденных тканей матки и формирование рубца на матке в настоящее время не было изучено.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛ И МЕТОЖЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено в 2 этапа: экспериментальный и клинический. Одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (протокол № 10 от 21 декабря 2012).

2.1. Объект и методы исследования в эксперименте.

Исследование проводилось на базе ветеринарной клиники «Солнышко» г. Казани согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ) в период 2013-2014 гг.

Объект исследования – 36 беспородных самок кроликов, массой 1300 – 1500 г, рандомизированных в контрольную и экспериментальную группы. Наполняемость групп - 18 особей. Распределение животных по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение животных по группам

Группы	Описание группы
1.	Экспериментальная группа: кролики, которым при ушивании матки применялась тромбоцитарная аутоплазма - 18 особей
2.	Контрольная группа: кролики с традиционной методикой ушивания матки - 18 особей

Животным экспериментальной группы проводилось обкалывание области шва на матке тромбоцитарной аутоплазмой, полученной по технологии «Plasmolifting™».

Животным группы контроля тромбоцитарная аутоплазма не применялась. Из эксперимента животных выводили на 7 и 30 сутки после операции, когда производили забор матки для морфологического исследования. Забой животных не производился.

Морфологический раздел выполнен на базе кафедры нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета. Биоптаты послеоперационного шва на матке фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина на 24 часа и проводились по обычной гистохимической схеме. Заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм наклеивали на стекла, обработанные яичным альбумином, и сушили не менее суток при t +37°С. Срезы окрашивали для обзорной микроскопии гематоксилин-эозином.

Иммуногистохимический метод оценки динамики репаративных процессов в области рубца на матке заключался в следующем. Для выявления гладкомышечных клеток (ГМК), получения информации об их дифференцировке и функциональном состоянии производились иммуногистохимические исследования двухшаговым методом с использованием моноклональных антител. Для распознавания клеток миогенного дифферона применяли моноклональные антитела против десмина, для оценки способности синтезирования мышечной клеткой сократительного аппарата – моноклональные антитела против альфа-изоформы гладкомышечного актина (DACO, Дания), для определения зрелых высокодифференцированных миоцитов – моноклональные антитела против кальпонина и фактору Виллебранда (Novocastra, Великобритания). Перед окрашиванием моноклональными антителами производили депарафинирование и обезвоживание парафиновых срезов. Иммуногистохимические реакции проводились стрептавидин-биотиновым методом. Полученные срезы изучали под световым микроскопом (Leica, Германия) с последующим фотографированием через фотопреобразователь на цифровую бумагу.

Морфологическую картину миометрия кролика в области интраоперационного повреждения исследовали по ранговой системе оценки морфологической структуры и интенсивности экспрессии протеинов, разработанной П.Н. Резвяковым [78]. Использованный метод определения позволяет оценить как каждый из морфологических показателей в отдельности, так и весь процесс созревания гладкомышечной ткани в совокупности. Общая сумма баллов отражает степень зрелости гладкомышечной ткани матки (табл. 2).

Таблица 2 – Индекс гистологической зрелости (ИГЗ) гладкомышечных клеток матки кролика

Морфологические показатели	Баллы
1. Структура мышечной ткани матки	
А. В гистологическом препарате только соединительнотканные элементы, нет миогенных клеток	0
Б. Абсолютное преобладание соединительнотканных элементов над ГМК	1
В. Паритет соединительнотканных элементов и миоцитов. ГМК располагаются правильными пучками, между ними в виде прослойки соединительнотканные волокна, их соотношение 50/50	2
Г. Преобладание ГМК над соединительнотканными элементами	3
Д. Гистологическая картина нормального мышечного слоя матки	4
2. Экспрессия определяемого протеина в ГМК матки	
А. Нет в ГМК матки, только в ГМК рядом расположенных сосудов	0
Б. В миоцитах рядом расположенных сосудов и в единичных ГМК матки	1
В В миоцитах рядом расположенных сосудов и в большинстве ГМК матки	2
Г. В миоцитах рядом расположенных сосудов и во всех ГМК матки	3
3. Интенсивность окрашивания ГМК матки	
А. Нет	0
Б. Слабая	1
В. Умеренная	2
Г. Выраженная	3
Максимальная сумма баллов	10

В связи с невозможностью адекватной оценки числа миоцитов гладкомышечных клеток матки при оценке иммуногистохимического окрашивания антителами против альфа-ГМА, десмина и кальпонина была использована бальная градация выраженности экспрессии данного маркера:

0 баллов - соединительная ткань, иммуноэкспрессия исследуемого маркера только в ГМК расположенных рядом сосудов;

3 балла - незрелая гладкомышечная ткань, иммуноэкспрессия исследуемого протеина в единичных ГМК матки, абсолютное преобладание соединительной ткани над гладкомышечной;

4 - 7 баллов - созревающая гладкомышечная ткань, иммуноэкспрессия исследуемого протеина в большинстве ГМК матки, причем отмечается неоднородность окраски ГМК на исследуемый протеин (одни ГМК окрашены ярче, чем другие), равенство или незначительное преобладание гладких миоцитов над соединительной тканью;

8 - 10 баллов - морфологически зрелая гладкомышечная ткань, высокая (яркая) иммуноэкспрессия исследуемого протеина во все ГМК матки и по морфологическим и иммуногистохимическим признакам он не отличается от интактного миометрия кролика.

2.2. Объект и методы в клиническом исследовании.

2.2.1. Клиническая характеристика пациенток.

Работа выполнена по результатам оперативного родоразрешения 100 женщин на базе родильного дома № 1 ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани в период с 2014 по 2016 гг.

Все пациентки были рандомизированы в две группы: основную и контрольную (табл. 3). Перед проведением исследования было получено добровольное информированное согласие пациенток.

В основную группу вошли 50 пациенток, которым во время операции кесарева сечения после ушивания разреза на матке однорядным непрерывным

швом вводилась тромбоцитарная аутоплазма, полученная с применением технологии «Plasmolifting™» [8].

Группу сравнения составили 50 пациенток с аналогичным способом ушивания раны матки, которым тромбоцитарная аутоплазма не применялась.

Таблица 3 – Распределение пациенток по группам

Группы	Количество пациенток	Вид ушивания матки
Основная группа	50	Однорядный непрерывный шов с применением тромбоцитарной аутоплазмы
Контрольная группа	50	Однорядный непрерывный шов без применения тромбоцитарной аутоплазмы

Критерии включения:

4. Родоразрешение путем операции КС.
5. Продольное положение плода (головное или тазовое).
6. Раскрытие маточного зева не более 5 см в случае экстренной операции.

Критерии исключения:

8. Операции на матке в анамнезе (кесарево сечение, консервативная миомэктомия).
9. Миома тела матки диаметром более 5 см, локализованная в теле матки или в области перешейка.
10. Преэклампсия тяжелой степени.
11. Воспалительные заболевания женских половых органов.
12. Очаги инфекции экстрагенитальной локализации.
13. Многоплодная беременность.
14. Преждевременные роды.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 19 до 43 лет. Средний возраст пациенток составил в основной группе 29,6±5,4 лет, в контрольной – 28,1±5,1 лет (p>0,05). Распределение пациенток в исследуемых группах в зависимости от возраста представлено в таблице 4. Согласно представленным результатам большинство пациенток было в возрасте 21-30 лет. Достоверной разницы между группами по возрасту пациенток не было выявлено (p>0,05).

Таблица 4 – Распределение пациенток в исследуемых группах по возрасту

Возрастные границы пациенток	Исследуемые группы				p
	Основная группа (n=50)		Группа контроля (n=50)		
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%	
Менее 20	2	4	1	2	1
21 – 30	28	56	36	72	0,096
31 – 40	17	34	11	22	0,181
41 и более	3	6	2	4	1

Примечание:p>0,05 значимость признаков статистически не достоверна

Структура экстрагенитальных заболеваний представлена в таблице. Как видно из таблицы 5, некоторые пациентки имели несколько экстрагенитальных заболеваний. В обеих группах преобладали пациентки с болезнями глаза (миопия высокой степени), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронические гастрит, холецистит в стадии ремиссии), заболеваниями мочеполовой системы (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии). Наиболее часто из заболеваний эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ были отмечены анемия (у 20% пациенток основной группы и у 16% - контрольной) сахарный диабет (у 4% и 6% соответственно). Из заболеваний нервной системы встречались кавернозные ангиомы позвоночника и эпилепсия, которые явились показанием для КС. Болезни системы кровообращения были представлены

варикозным расширением вен нижних конечностей. В анамнезе 6 пациенток основной группы и 5 в контрольной перенесли оперативные вмешательства на органах брюшной полости по поводу аппендицита, внематочной беременности, апоплексии яичника и опухолевидных образований яичника.

Таблица 5 – Структура экстрагенитальных заболеваний.

Нозологическая форма	Исследуемые группы			
	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	n	%	N	%
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	12	24	11	22
Болезни системы кровообращения	4	8	4	8
Болезни органов пищеварения	8	16	6	12
Болезни мочеполовой системы	8	16	9	8
Болезни нервной системы	5	10	6	4
Болезни глаза и его придаточного аппарата	20	40	23	46
Итого	57	114	59	118

Примечание:$p>0,05$ значимость признаков статистически не достоверна.

При анализе гинекологических заболеваний в группах (табл. 6) в анамнезе чаще встречались вагинит и бактериальный вагиноз, патология шейки матки, нарушения менструального цикла. Патология шейки матки включала эктропион (по 3 пациентки в группах), полип шейки матки (у 2 пациенток в основной и у 1 – в контрольной группе) и дисплазию шейки матки 3 степени (у 1 и 3 пациенток

соответственно), по поводу которых было проведено хирургическое лечение в объеме диатермокоагуляции, удаление полипов и диатермоконизации. Одинаково часто в обеих группах (по 5 пациенток в каждой группе) пациентки страдали от воспалительных заболеваний органов малого таза. Также не было выявлено достоверных отличий между группами по миоме тела матки. В совокупности 60% пациенток в основной группе и 62% в контрольной имели в анамнезе гинекологические заболевания.

Таблица 6 – Гинекологические заболевания

Нозологическая форма	Исследуемые группы			
	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	N	%	n	%
Вагинит. Бактериальный вагиноз	7	14	8	16
Патология шейки матки	6	12	7	14
Нарушения менструального цикла	6	12	6	12
Миома матки	2	4	1	2
ВЗОМТ	5	10	5	10
Внематочная беременность	2	4	1	2
Апоплексия яичника	1	2	2	4
Опухолевидное образование яичника	2	4	1	2
Итого	30	60	31	62

Примечание:$p>0,05$ значимость признаков статистически не достоверна.

Проведен анализ исходов предыдущих беременностей (табл. 7). Первая беременность у 11 пациенток основной группы и у 10 в контрольной завершилась прерыванием беременности на ранних сроках. В обеих исследуемых группах

преобладали первородящие: в основной группе они составили 94% (47 пациенток), в контрольной – 92% (46 пациенток).

Таблица 7 – Исходы предыдущей беременности

Исходы предыдущих беременностей	Исследуемые группы			
	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	n	%	n	%
Самопроизвольный выкидыш	4	8	6	12
Медицинский аборт	7	14	4	8
Срочные роды	3	6	4	8

Примечание:p>0,05 значимость признаков статистически не достоверна

Анализ течения настоящей беременности показал, что в исследуемых группах беременность часто осложнялась анемией, угрозой самопроизвольного выкидыша и вагинитом (табл. 8).

Таблица 8 – Течение настоящей беременности

Нозологическая форма	Исследуемые группы			
	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	n	%	n	%
Угроза самопроизвольного выкидыша	11	22	13	26
Угроза преждевременных родов	2	4	1	2
Преэклампсия	2	4	1	2
Плацентарная недостаточность	1	2	2	4
ЗРП	1	2	1	2
ПОНРП	2	4	1	2
Пиелонефрит	4	8	4	8
Анемия	16	32	18	36

Вагинит в первом триместре беременности	6	12	8	16
Отеки беременных	3	6	4	8
Холестаз беременных	-	-	1	2
Итого	48	96	54	108

Примечание:$p>0,05$ значимость признаков статистически не достоверна

Показания к КС были выведены в соответствии с клиническими рекомендациями «Кесарево сечение» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 2014) [44] и отображены в таблице 9. Плановые операции составили 52% в основной группе и 48% - в контрольной. Показаниями к ним явились: тазовое предлежание плода с массой 3600 г и более, осложненная миопия, неэффективность родовозбуждения.

Из экстренных показаний следует выделить острую гипоксию плода в родах, которая привела к оперативному родоразрешению у 22% пациенток в основной группе и у 24% в контрольной. Другим частым показанием к экстренной операции явилась слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии. Другие показания, такие как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), встречались в 4 % случаев. Во всех случаях экстренных операций, открытие шейки матки не превышало 5 см, т.е. проводилось в латентную фазу родов.

Таблица 9 – Показания к оперативному родоразрешению

Показания	Исследуемые группы			
	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=50)	
	n	%	n	%
ПОНРП	2	4	2	4
Дистресс плода (острая гипоксия плода в родах)	11	22	12	24

Слабость родовой деятельности, не поддающаяся терапии	11	22	12	24
Соматические заболевания, требующие исключения потуг (осложненная миопия)	6	12	5	6
Беременность сроком 41 неделя и более при отсутствии эффекта от подготовки к родам	9	18	10	20
Неправильное положение и предлежание плода (тазовое предлежание плода с предполагаемой массой 3600 г и более)	11	22	9	18

Примечание:$p>0,05$ значимость признаков статистически не достоверна

2.2.2. Методы исследования

Методы ультразвукового исследования

Ультразвуковое исследование, включавшее эхографию органов малого таза, допплерометрию кровотока сосудов матки применяли для оценки различных методик восстановления матки на 4-5-е сутки после кесарева сечения, а также через 3 месяца после операции. На ультразвуковом сканере «Samsung Medison Accuvix XG» (Южная Корея) с использованием датчика с частотой 4 - 9 МГц определяли длину, ширину, передне-задний размер, объем матки, измеряли толщину передней стенки матки в области шва. Данное исследование позволило своевременно диагностировать субинволюцию матки, определить наличие в полости тех или иных патологических включений, состояние шва. В протокол ультразвукового исследования через 3 месяца после кесарева сечения входила визуализация и определение размеров тела матки, эндометрия, яичников, допплерометрия, цветное допплеровское картирование и гидросонография матки.

Состояние микроциркуляторного русла в области наложения шва на матке в раннем послеоперационном периоде и в рубце в отдаленные сроки кесарева сечения оценивали методом ультразвуковой допплерометрии. Анализ допплеровских кривых кровотока проводили в радиальных артериях передней, в области вмешательства, и интактной задней стенах матки, оценивали кровоток дополнительно в маточных артериях. Выполняли качественный анализ кривых скоростей кровотока с определением показателя периферического сосудистого сопротивления - индекса резистентности (RI). Для определения направления, скорости и характера кровотока применяли метод цветного допплеровского картирования (ЦДК).

Гидросонография матки включала контрастное усиление эхосигнала с использованием для анэхогенного контрастирования стерильного изотонического раствора хлорида натрия. В асептических условиях, после соответствующей обработки наружных половых органов, влагалища, шейки матки и цервикального канала, под эндовагинальным контролем в полость матки через цервикальный канал вводили катетер диаметром 6 - 10 мм (в зависимости от ширины цервикального канала). При этом дополнительного расширения цервикального канала, использования пулевых щипцов и обезболивания не требовалось, что позволило заметно снизить инвазивность исследования. В полость матки вводили стерильный физиологический раствор комнатной температуры в объеме от 10 до 20 мл. Средняя продолжительность исследования не превышала 10 минут. Антибактериальная терапия с профилактической целью не назначалась. Эндовагинальное сканирование с контрастным усилением позволило четко визуализировать внутренний контур стенок матки, дефекты в виде «ниши», оценить состояние эндометрия и определить его патологические изменения, их характер.

Определение факторов роста в крови пациенток

На 4-5 сутки после кесарева сечения у всех женщин производился забор крови из периферической вены для иммуноферментного определения фактора роста фибробластов (FGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при помощи

набора реагентов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Россия). Измерение проводилось на спектрофотометре Biochrom Expert Plus (Великобритания).

Статистическая обработка результатов

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей, после создания таблиц сопряженности, вычислялся критерий согласия χ^2 (хи-квадрат) и величины доверительных интервалов (p). Для количественных признаков вычислялось среднее арифметическое (M), ошибка средней арифметической (m), среднеквадратичное отклонение. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялись непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова), метод ранговой корреляции Спирмена. Поиск и изучение ассоциаций качественных признаков проводился по методике анализа сопряженных признаков с использованием критерия Пирсона.

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты экспериментального этапа исследования.

Непосредственно перед операцией у самок кролика производился забор крови из краевой вены уха в количестве 5 мл с последующим центрифугированием в течение 10 минут в пробирке «Plasmolifting^{tm}».

Предоперационная подготовка включала в себя исследование животного на предмет сопутствующих заболеваний, взвешивания животного для точного расчета дозы анестетика. Для премедикации вводили внутримышечно Рометар (ксилазина гидрохлорида 20 мг) (Bioveta, Чешская Республика) из расчета 4 - 6 мг/кг. С целью анестезии внутримышечно вводили Золетил-50 (золазепама гидрохлорид, тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 5 – 10 мг/кг массы.

В асептических условиях проводилась срединная лапаротомия и разрез на матке длиной 1 см на каждом роге. Ушивание производили одним узловатым викриловым швом через все слои (рис.2). На расстоянии 2 мм от края раны производилось обкалывание аутоплазмой в объеме 0,5 мл (рис.3).

Рисунок 2 — Восстановление матки после разреза у самки кролика.

Рисунок 3 – Инфильтрация области шва на матке у самки кролика.

При гистологическом исследовании в препаратах миометрия из области послеоперационного шва на 7 сутки обнаруживали как рыхлую соединительную ткань, так и миогенные клетки. В контрольной группе соединительная ткань преобладала над миогенной (рис. 4).

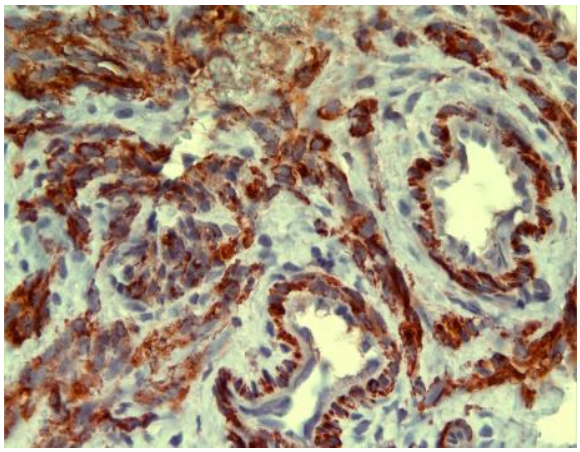

Рисунок 4 – Антитела к десмину. Группа контроля. 7 сутки после операции.

Миоциты располагались редкими группами, окруженными соединительнотканными волокнами. Окружали миоциты большое количество веретенообразных фибробластоподобных клеток. При проведении иммуногистохимического исследования с использованием антител против

десмина, альфа-ГМА и кальпонина наблюдали высокую степень экспрессии всех трех белков в пучках гладкомышечных клеток «выжившего» миометрия. Также была обнаружена высокая по уровню экспрессия кальпонина, альфа-ГМА и десмина в гладкомышечных клетках сосудов, расположенных рядом. И по уровню экспрессии указанных белков ГМК сосудов не отличались от «выживших» миоцитов. Фибробластоподобные клетки также экспрессировали кальпонин, десмин и альфа-ГМА. Однако, при сравнении с пучками гладкомышечных клеток сосудов и «выживших» миоцитов, экспрессия была значительно более низкой. Миогенное происхождение веретенообразных клеток не вызывало сомнений, поскольку они экспрессировали и альфа-ГМА, и десмин, и кальпонин. При подсчете индекса гистологической зрелости (ИГЗ), он составил от 3 до 5 баллов.

На 7 сутки после операции в миометрии области послеоперационной раны с использованием тромбоцитарной аутоплазмы у самок кроликов экспериментальной группы наблюдалась морфологическая и иммуногистохимическая картина схожая с той, которая наблюдалась в контрольной группе. При исследовании ткани миометрия между волокнами хорошо организованной соединительной ткани наблюдались клеточные элементы миометрия. Особенностью являлось то, что они были расположены более упорядоченно. В целом, образно говоря, препараты миометрия напоминали «сэндвич». Так же была несколько выше выраженность экспрессии маркеров гладкомышечных клеток по сравнению с образцами контрольной группы. При иммуногичтохимическом исследовании миометрия в области после операционного шва антителами против ГМК миоциты окрашивались неоднородно (рис.5). Миометрий представляли «выжившие» мышечные пучки зрелых гладкомышечных клеток и созревающие миогенные элементы. Неоднородную морфологическую картину составляли волокна мышечных клеток яркой окраски, среди которых были видны клетки с бледной окраской. Индекс гистологической зрелости в среднем составил 5 баллов (от 4-6 баллов).

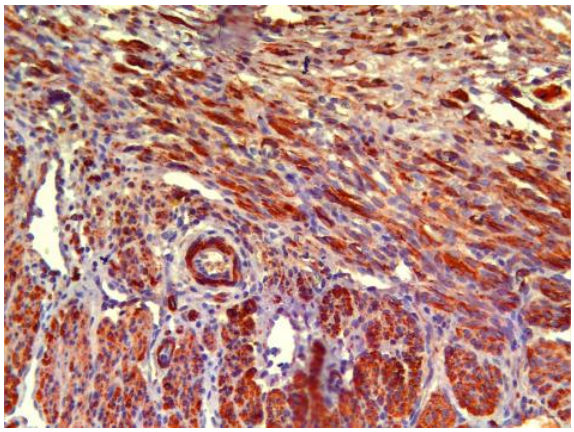

Рисунок 5 – Антитела к десмину. Экспериментальная группа. 7 сутки после операции.

Таким образом, после операции на 7 сутки у самок кроликов миометрий в области послеоперационного шва представлял комплекс, состоящий из пучков «выжившего» дефинитивного миометрия, миогенных фибробластоподобных клеток, рыхлой соединительной ткани, а также клеток воспаления. Отличительными особенностями экспериментальной группы явились менее выраженная воспалительная реакция, большая упорядоченность в расположении клеточных элементов миометрия и более выраженная экспрессия маркеров гладкомышечных клеток.

Через 30 дней в препаратах миометрия области послеоперационного шва самок кроликов контрольной группы были обнаружены: плотная грубоволокнистая соединительная ткань, а также гладкомышечные клетки, расположенные как в виде пучков, так и поодиночке. В последнем случае миоциты располагались беспорядочно. Соединительная ткань окружала волокна миоцитов, имеющих разное направление. Тяжи единичных гладкомышечных клеток присутствовали как прослойка. Соединительная ткань преобладала над миогенными клетками. Вместе с тем, строение миометрия в области рубца было более упорядоченным по сравнению с 7 сутками после операции (рис. 6).

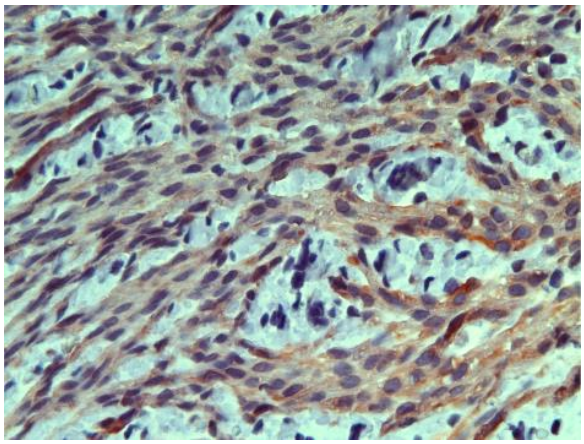

Рисунок 6 – Антитела к кальпонину. Контрольная группа. 30 сутки после операции.

При окраске антителами против альфа-ГМА, десмина и кальпонина миоциты одинаково интенсивно экспрессировали протеины миогенной дифференцировки. Однако их экспрессия была более слабой в сопоставлении с гладкомышечными клетками близлежащих сосудов.

Данное наблюдение дало возможность предположить, что по функциональному состоянию гладкомышечные клетки имели различную степень дифференцировки. Часть их относилась к функционально зрелым, поскольку наблюдалась высокая экспрессия всех трех исследуемых белков. Другие имели низкий уровень экспрессии альфа-ГМА, десмина и кальпонина. Указанное обстоятельство указывало на то, что это были вновь образованные, созревающие миоциты. Подобная морфологическая картина связана с тем, что наряду со старыми, «выжившими» после операции высокодифференцированными клетками, созревали молодые, вновь образованные в области рубца миоциты, которые ещё находились в процессе дифференцировки. Индекс гистологической зрелости составил 6 - 7 баллов. Вышеописанные гистологическая и иммуногистохимическая картины свидетельствовали о том, что в области рубца на матке у самок кроликов репаративный процесс на сроке 30 дней после операции еще не был завершен.

В экспериментальной группе в гистологической картине препаратов тканей матки из области рубца через 30 дней после операции увеличилось количество

гладкомышечных клеток в сопоставлении с 7 сутками. Кроме того, наблюдалось выраженное увеличение количества миоцитов, которые экспрессировали кальпонин (рис. 7). Следует отметить снижение их гетерогенности по яркости окраски. В целом, в препаратах на этом сроке наблюдались лишь единичные слабо окрашенные кальпонин-позитивные миоциты в массе хорошо окрашенных кальпонин-позитивных гладкомышечных клеток. Также необходимо отметить высокую экспрессию миоцитами альфа-ГМА и десмина. Индекс гистологической зрелости составлял 7-8 баллов. Рубец можно было отнести к морфологически зрелому.

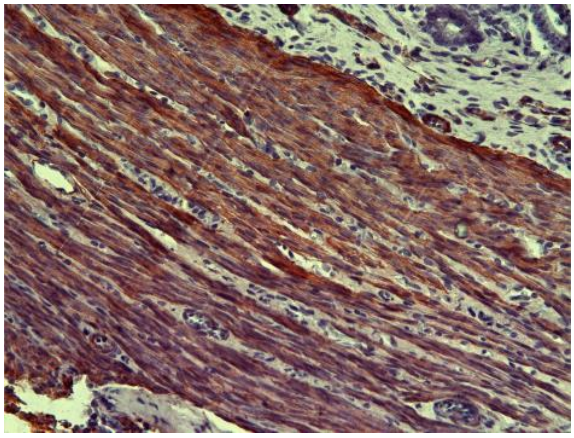

Рисунок 7 –Антитела к кальпонину. Экспериментальная группа. 30 сутки после операции.

Таким образом, обкалывание шва на матке плазмой, обогащённой тромбоцитами, позволяло к 30-м суткам после операции достигнуть ускорение процесса репаративной регенерации в сопоставлении с традиционным.

Результаты экспериментальных исследований на самках кроликов показали, что обкалывание области шва на матке плазмой, обогащенной тромбоцитами, оказывает положительное влияние на заживление рубца на матке. Уже на 7 сутки после операции при использовании тромбоцитарной аутоплазмы по технологии «Plasmolifting™» по результатам иммуногистохимического исследования были характерны выраженная экспрессия маркеров ГМК, более упорядоченное

расположение клеточных элементов миометрия и меньшая выраженность воспалительной реакции.

Рубец у самок кроликов экспериментальной группы на 30 сутки можно было отнести к морфологически сформированному. В контрольной группе процесс репарации не был завершен, поскольку выявлялись созревающие молодые миоциты, которые находились в процессе дифференцировки. Соотношение миометрий/соединительная ткань было более выраженным по данным исследования в экспериментальной группе.

3.2 Результаты клинических исследований.

3.2.1. Кесарево сечение с применением тромбоцитарной аутоплазмы.

Лапаротомия производилась по Joel-Cohen. В целом, этапы кесарева сечения, не отличались от традиционных за исключением техники восстановления матки. Разрез на матке производился поперечно в нижнем сегменте скальпелем и продлевался пальцевым расширением по Гусакову без отсепаровки и смещения мочевого пузыря. Разрез на матке ушивался однорядным непрерывным швом синтетическим рассасывающимся шовным материалом «Викрил». Перитонизация проводилась за счет пузырно-маточной складки непрерывным швом. Операция проводилась под перидуральной анестезией.

С целью антибиотикопрофилактики на основании добровольного информированного согласия женщины однократно за 30 минут до начала операции после установки внутривенного катетера в операционной проводилось внутривенное введение антибактериального препарата цефазолин в дозе 1 г. После извлечения плода внутривенно медленно вводился окситоцин в дозе 5 ЕД.

Непосредственно методика применения тромбоцитарной аутоплазмы (ТАП) заключалась в следующем. Для получения ТАП до операции производился забор 15 мл венозной крови в пробирки «Plasmolifting™» с последующим центрифугированием в течение пяти минут со скоростью 1500 об/мин. Объем полученной плазмы, обогащенной тромбоцитами, составлял порядка 12 мл. Исследования количества тромбоцитов, проведенное у 20 женщин, в венозной

крови и в плазме, полученной с применением технологии «Plasmolifting™», показало, что в плазме количество тромбоцитов у каждой женщины превышает содержание в венозной крови от 300х10^9/л до 500х10^9/л (в среднем 398000±6539 в 1 мкл).

После восстановления матки однорядным непрерывным швом, линия шва на матке визуально разделялась на три части. Для введения тромбоцитарной аутоплазмы использовали стерильный трехкомпонентный шприц 23G 3 мл с тонкой иглой 0,63 х 32 (SFM Hospitalproducts GMBH, Германия). Вкол иглы осуществлялся на границе наружной и средней трети на расстоянии 3-5 мм от края раны (рис.8).

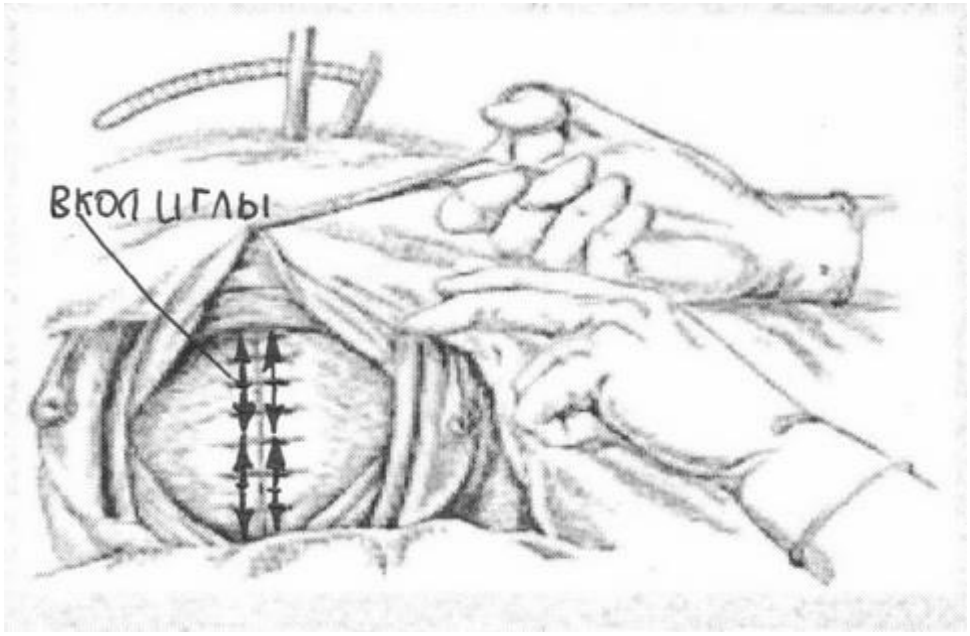

Рисунок 8 – Схема введения аутоплазмы при операции кесарева сечения

Игла направлялась в сторону наружного края шва и вводилась практически на всю длину. При извлечении иглы производили медленное давление на поршень так, чтобы плазма инфильтрировала ткани матки вдоль шва. После этого, из того же места вкола меняли направление иглы к центру, и вновь вводили на всю длину с последующим инфильтрированием миометрия. Таким образом, из одного вкола удавалось инфильтрировать участок шва длиной 5 см (по 2,5 см в каждую сторону),

насыщенный на всем протяжении тромбоцитарной аутоплазмой. На одну зону инфильтрации вводили 1,5 мл аутоплазмы. На 1 вкол иглы – 3 мл. Для инфильтрации шва по всей длине использовали 4 вкола по верхнему и нижнему краям шва. Объем вводимой плазмы – 12 мл. Такая методика была разработана с учетом того, чтобы объем инфильтрированной матки у женщин был эквивалентным экспериментальному. Длительность введения плазмы при кесаревом сечении составляла 6-10 минут. Процедура проводилась до этапа перитонизации.

3.2.2. Анализ ближайших результатов кесарева сечения.

Анализ клинических результатов исследования показал, что сравниваемые группы достоверно не отличались по длительности операции и величине кровопотери (p>0,05) (таблица 10).

Таблица 10 – Особенности оперативного вмешательства у пациенток групп сравнения

Показатель	Основная группа(n=50)	Контрольная группа (n=50)
Длительность операции (мин)	47±2,6	41±1,2
Средняя величина кровопотери (мл)	680±58,3	703,9±60,1

Примечание:p>0,05.

Длительность операций в основной группе 47±2,6 минут лишь незначительно превышала таковую в контрольной группе 41±1,2 минут в связи с затратами времени на проведение обкалывания шва тромбоцитарной аутоплазмой, однако эта разница не была статистически значимой.

Как известно, основными показателями в оценке хирургических вмешательств, служат характер и частота послеоперационных осложнений.

Течение послеоперационного периода, наличие воспалительных послеоперационных осложнений, лабораторные показатели СОЭ и количества лейкоцитов на 5 сутки послеоперационного периода у пациенток сравниваемых групп представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Характеристика течения послеоперационного периода

Показатель	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)
Послеоперационные осложнения: лохиометра	0	1 (2%)
Гипертермия	0	1 (2%)
СОЭ	44,8±1,9	45,3±2,8
Количество лейкоцитов (х10 ^{9}/л)	8,0±0,5	8,2±0,8

Примечание:p>0,05 значимость признаков статистически не достоверна

При ушивании матки однорядным обвивным швом по традиционной методике осложнения в послеоперационном периоде: лохиометра – наблюдалась у 1 пациентки (2%), у нее же наблюдалось однократное повышение температуры на 3 сутки после операции. В основной группе при использовании тромбоцитарной аутоплазмы осложнений воспалительного характера не наблюдалось. Группы сравнения не имели статистических отличий по количеству лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов на 4-5 сутки после операции. Таким образом, инфильтрация области шва тромбоцитарной аутоплазмой, введенной с целью стимуляции регенерации раны на матке, не вызывает воспалительной реакции у женщин в послеоперационном периоде и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения.

Ультразвуковое исследование, проведенное на 4-5 сутки послеоперационного периода, преследовало цель выявить возможные патологические процессы в матке, определить состояние послеоперационного шва.

У 5 (10 %) женщин, у которых применялся традиционный однорядный шов, при ультразвуковом исследовании были выявлены гипоэхогенные образования различного размера, локализующиеся между маткой и мочевым пузырем. Они были расценены как гематомы области пузырно-маточной складки. При использовании тромбоцитарной аутоплазмы эхографические признаки гематом не были выявлены ни в одном случае, что достоверно меньше в сравнении с традиционным швом ($p<0,05$). Это позволяет сделать предположение о лучшем гемостатическом эффекте этого типа шва.

Ультразвуковые признаки эндометрита и снижения тонуса матки (расширение полости, пузырьки газа, отложение фибрина) были обнаружены у 1(2%) пациентки с лохиометрой.

Результаты ультразвуковых исследований позволили выявить зависимость скорости инволюции матки от способа восстановления нижнего сегмента. Размеры матки по данным ультразвукового исследования на 4-5 сутки после оперативного родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Параметры матки на 4-5 сутки после кесарева сечения

Показатель	Основная группа(n=50)	Контрольная группа (n=50)
Длина (мм)	117,8±1,2*	123,8±1,8
Ширина (мм)	107,1±1,6*	112,7±2
Передне-задний размер (мм)	70,7±1*	74,8±0,5
Толщина рубца (мм)	26,9±0,7	26,7±0,6

Примечание: *- разница результатов достоверна при $p<0,05$

Как видно из таблицы, в группе контроля длина матки составила в среднем 123,8±1 мм, ширина – 112,7±2 мм, переднее-задний размер – 74,8±0,5 мм. Следует отметить, что размеры матки у пациенток основной группы были достоверно

меньше: длина матки составила в среднем 117,8±1,2 мм, ширина - 107,1±1,6 мм, передне-задний размер – 70,1±1 мм ($p<0,05$).

Полученные данные позволяют предположить, что применение тромбоцитарной аутоплазмы не только не оказывает отрицательного влияния на сократительную деятельность матки, но и улучшает инволюцию матки после кесарева сечения.

Толщина матки в области послеоперационного шва определяет так называемую «зону отека», отражающую степень воспалительной реакции. Толщина матки в области послеоперационного шва у пациенток основной группы составляла 26,9±0,7 мм, в контрольной группе – 26,7±0,8 мм и не имела достоверных различий ($p>0,05$) (рис. 9).

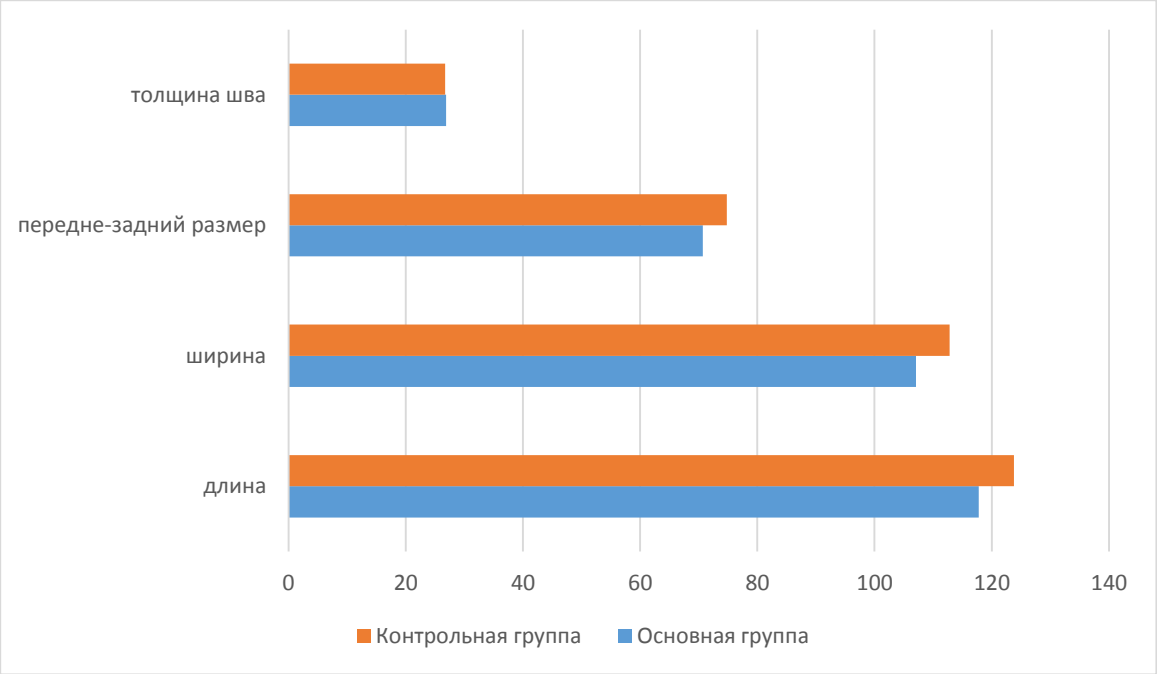

Рисунок 9 – Толщина матки в области шва по данным УЗИ на 4-5 сутки после операции.

Таким образом, результаты ультразвукового исследования подтвердили неосложненное течение послеоперационного периода у женщин основной группы.

Результаты допплерометрии кровотока в сосудах матки на 4-5 сутки после кесарева сечения представлены в таблице 13. Проводилась оценка индекса резистентности кровотока как уголнезависимого показателя.

Таблица 13 –Индекс резистентности кровотока в сосудах матки на 4-5 сутки после кесарева сечения

Индексы резистентности сосудов матки	Основная группа(n=50)	Контрольная группа (n=50)
Правая маточная артерия	0,58±0,01*	0,65±0,02
Левая маточная артерия	0,6±0,01*	0,66±0,02
Радиальные артерии в области рубца	0,53±0,01**	0,62±0,01
Радиальные артерии интактной по задней стенке матки	0,54±0,01	0,55±0,02

Примечание: *- разница результатов достоверна при $p<0,05$

** - разница результатов достоверна при $p<0,01$

Показатели индекса резистентности оказались достоверно выше в сосудах матки у пациенток контрольной группы при использовании традиционной методики восстановления матки однорядным непрерывном швом. Так, индекс резистентности в контрольной группе составил в правой маточной артерии 0,65±0,02, в левой маточной артерии - 0,66±0,02. У пациенток основной группы соответственно - 0,58±0,01 и 0,6±0,01 ($p<0,05$). Наибольшая разница в показателях кровотока, причем статистически значимая, определялась в радиальных артериях в области шва на матке после кесарева сечения. Индекс резистентности в области шва у пациенток основной группы составил 0,53±0,01, в контрольной - 0,62±0,01 ($p<0,01$). Подобное повышение индекса резистентности, связано с повышением периферического сопротивления в сосудах матки. У пациенток основной группы, которым применялась тромбоцитарная аутоплазма, индекс резистентности был

статистически значимо ниже, что связано с более низким периферическим сопротивлением, возможно, за счет большего количества растущих новообразованных сосудов в области раны на матке, образовавшихся под действием факторов роста сосудов. Известно, что аутоплазма, получаемая при использовании технологии «Plasmolifting™», содержит тромбоциты и ростовые факторы [8]. В радиальных артериях интактной задней стенки матки индекс резистентности также был ниже в основной группе (0,54±0,01), в сопоставлении с показателем контрольной группы (0,55±0,02), однако эта разница не имела статистической значимости (рис. 10)

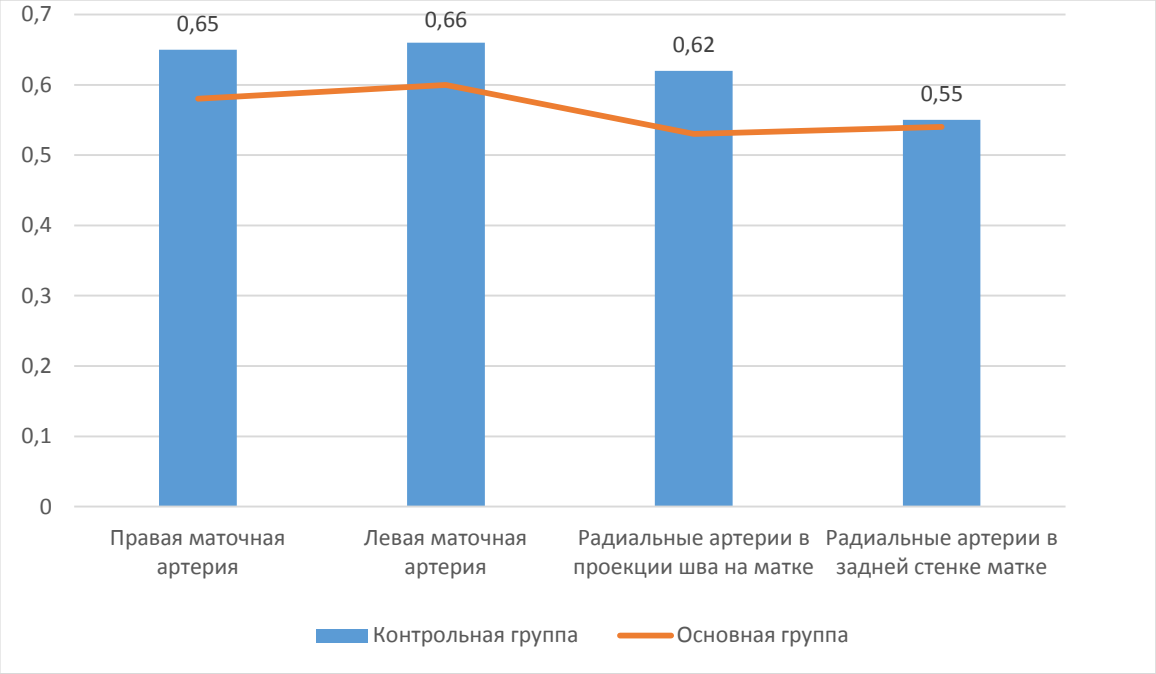

Рисунок 10 – Индекс резистентности кровотока в сосудах матки на 5 сутки после операции.

На 4-5 сутки после кесарева сечения у пациенток сравниваемых групп производился забор крови из периферической вены для определения содержания факторов роста, а именно фактора роста фибробластов FGF и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Концентрации факторов роста представлены в таблице 14.

Таблица 14 –Концентрация VEGF и FGF в периферической крови на 4-5 сутки после кесарева сечения.

Концентрация (пг/мл)	Основная группа(n=50)	Контрольная группа (n=50)
VEGF	205,8±32,2*	128,7±19,8
FGF	62,6±5,6	50,2±3,6

Примечание: *- разница результатов достоверна при p<0,05

В результате исследования было выявлено, что концентрация фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови пациенток основной группы составляла 205,8±32,2 пг/мл и достоверно превышала показатель контрольной группы - 128,7±19,8 пг/мл (p<0,05). Вместе с тем, концентрация фактора роста фибробластов также имела тенденцию к повышению у женщин основной группы, однако данная разница не имела статистической значимости (рис. 11)

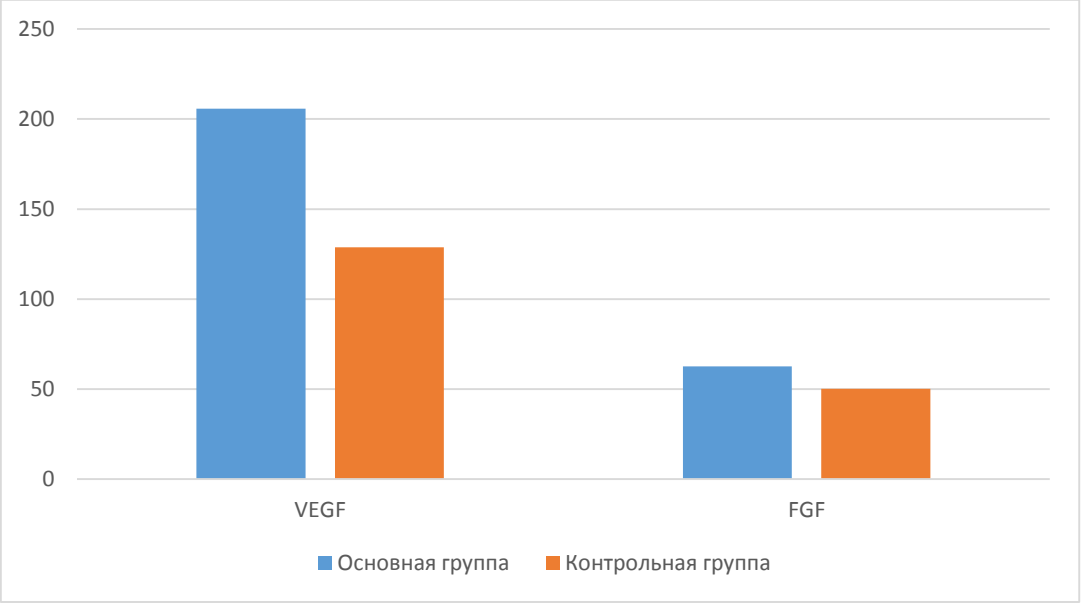

Рисунок 11 – Концентрация факторов роста на 4-5 сутки после кесарева сечения.

Характер течения послеоперационного периода обусловил количество койко-дней, проведенных в стационаре после операции. Среднее количество

койко-дней в основной группе не имело достоверных отличий от контрольной группы и составило 5±1,2 и 5,2±1,4 дней (p>0,05) соответственно.

3.2.3. Анализ отдаленных результатов кесарева сечения.

В отдаленные сроки кесарева сечения через три месяца пациентки были приглашены на ультразвуковое исследование, которое включало трансвагинальное УЗИ органов малого таза, допплерометрию кровотока сосудов матки, оценку васкуляризации при цветном допплеровском картировании, а также проводилась гидросонография матки с целью выявления дефектов в области рубца. На исследование дали добровольное информированное согласие 40 пациенток основной группы и 35 – контрольной.

Результаты измерения некоторых параметров матки представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Размеры матки через 3 месяца после кесарева сечения

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=35)
Длина (мм)	36,8±3,7	37,5±3,8
Ширина (мм)	35±3,6	33,7±3,5
Объем матки (мм)	22±3,5	22,3±3,5
Толщина рубца (мм)	6,1±0,7	6,5±0,8

Размеры матки, в том числе интегральный показатель – объем матки - не имели достоверных различий в группах. Обращают на себя маленькие значения, связанные с тем, что пациентки были кормящими мамами и не имели на момент обследования восстановленной менструальной функции. Толщина матки в области рубца была меньше у пациенток основной группы и составляла 6,1±0,7 мм, в контрольной группе - 6,5±0,8 мм (рис. 12), однако данная разница не была статистически значима.

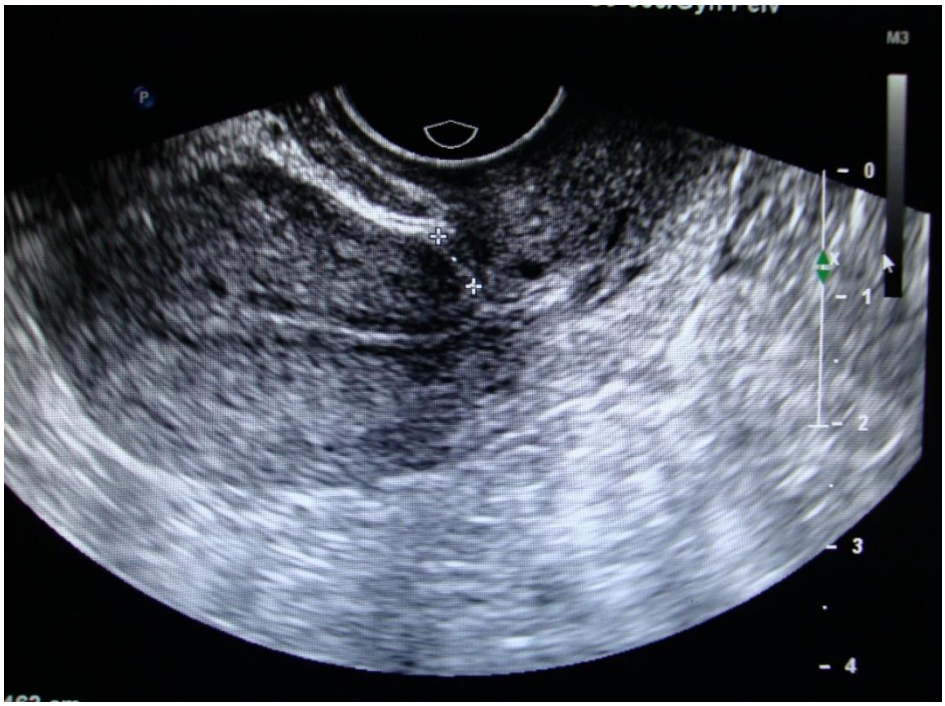

Рисунок 12 – ТВУЗИ. 3 месяца после кесарева сечения. Измерение толщины матки в области рубца.

Ультразвуковые «находки», выявленные в ходе обследования рубца на матке представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Ультразвуковые «находки» в области рубца

	Основная группа(n=40)	Контрольная группа (n=35)
Дефекты в виде «ниши»	1 (2,5%)*	4 (11,4%)
Кистозные включения	1 (2,5%)	3 (8,6%)
Изогиперэхогенные образования	0	2 (5,7%)
Итого	2 (5%)	9 (25,7%)

В области рубца визуализировались множественные гиперэхогенные включения до 1 мм, которые были расценены как шовный материал, не подвергшийся полному рассасыванию. В основной группе у 1 пациентки визуализировалось кистозное включение 4,5х2,5 мм, у другой - дефект в виде

«ниши», глубиной 3 мм, причем оставшаяся ткань миометрия составляла 4,6 мм. Глубина ниши подтвердилась при гидросонографии.

В контрольной группе изогиперэхогенные образования были визуализированы у 2 пациенток, при этом их размеры составляли от 8 до 10 мм. Указанные образования возможно представляли собой гематомы, подвергающиеся обратному развитию. У 3 пациенток были выявлены кистозные включения в области рубца размерами от 3,7 до 7-8 мм. Дефекты в виде «ниши», подтвержденные результатами гидросонографии матки, имели глубину до 8,8 мм, при этом оставшаяся часть миометрия составляла от 1,5 до 1,8 мм, что дало основание отнести эти рубцы к «тонким» и, тем самым, к «несостоятельным».

Оценка кровотока также проводилась по индексу резистентности кровотока в сосудах матки (рис. 13)

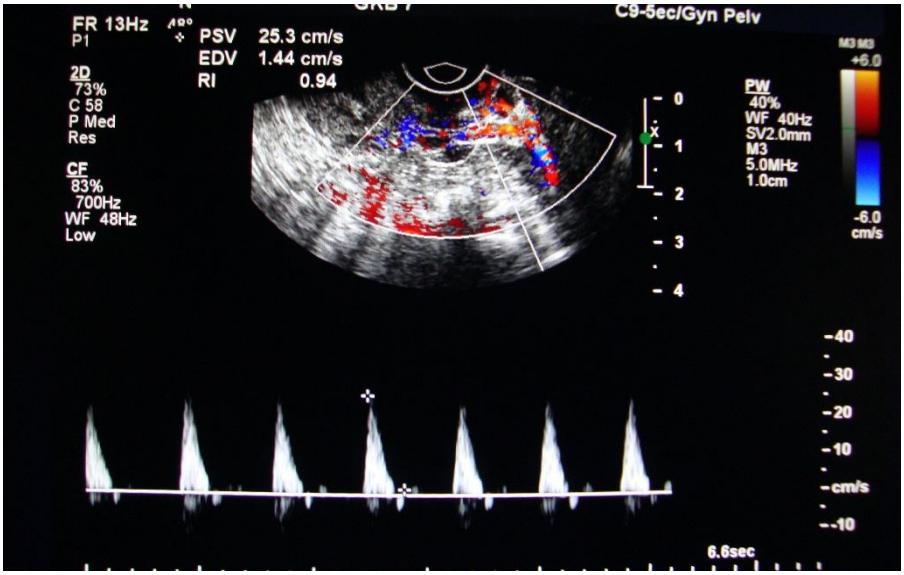

Рисунок 13 – ТВУЗИ. 3 месяца после кесарева сечения. Определение индекса резистентности.

В результате проведенной допплерометрии (табл.17) кровотока в сосудах матки индекс резистентности оказался ниже у пациенток контрольной группы, однако достоверной разницы показателей между группами не было выявлено.

Таблица 17 – Индекс резистентности в сосудах матки через 3 месяца после кесарева сечения

Индексы резистентности сосудов матки	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=35)
Правая маточная артерия	0,7±0,08	0,73±0,01
Левая маточная артерия	0,71±0,03	0,73±0,01
Радиальные артерии в области рубца	0,69±0,03	0,74±0,01
Радиальные артерии интактной задней стенки матки	0,7±0,06	0,76±0,01

Также было выявлено, что кровоток в радиальных артериях в области рубца на матке практически не отличался от кровотока в интактной задней стенке матки (рис. 14).

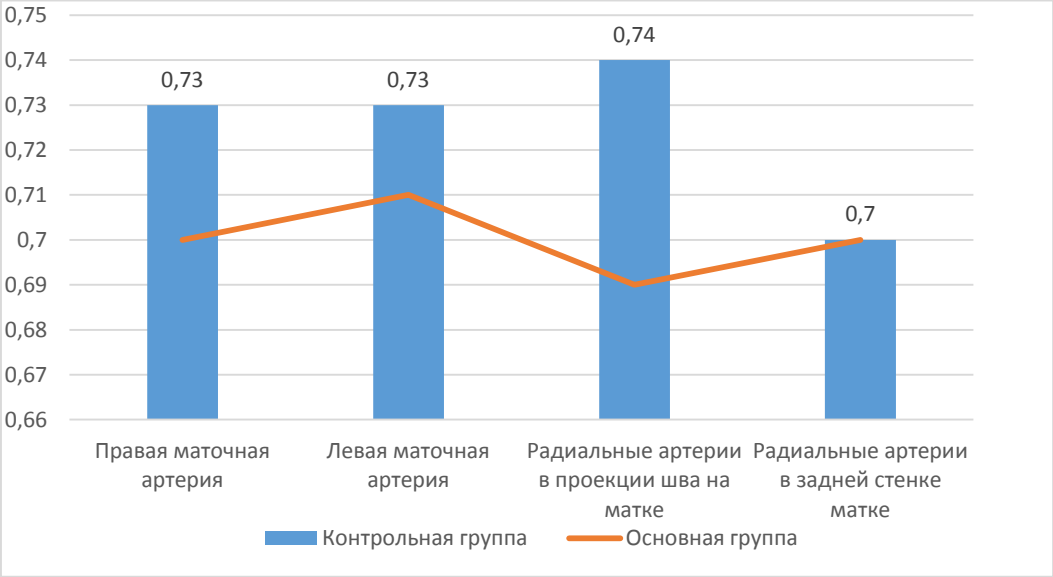

Рисунок 14 – Значения индекса резистентности в сосудах матки через 3 месяца после кесарева сечения.

Анализ васкуляризации области рубца при цветном допплеровском картировании (рис.15) позволил установить, что при использовании тромбоцитарной аутоплазмы лишь у 1 пациентки (2,5%) основной группы кровоток

был скудным, у 9 (22,5%) – усиленным, у остальных 30 (75%) пациенток – умеренным. В контрольной группе усиленный кровоток наблюдался у 1 пациентки (2,8%), умеренный – у 21 (60%), скудный – у 13 (37,1%)

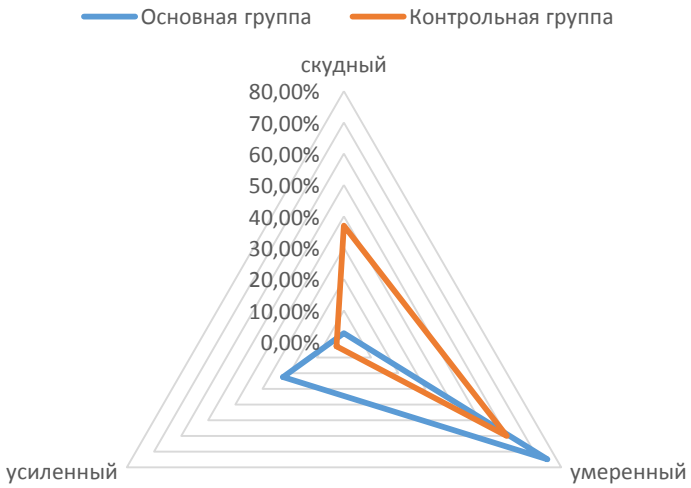

Рисунок 15 – Васкуляризация области рубца через 3 месяца после кесарева сечения.

Подводя итог вышеизложенному в настоящей главе, отметим, что в ранние сроки кесарева сечения применение тромбоцитарной аутоплазмы не ухудшало клинического течения послеоперационного периода в сопоставлении с традиционной методикой восстановления матки, что подтверждалось лабораторными и ультразвуковыми методами исследования. Статистически значимые низкие значения индекса резистентности в сосудах матки у пациенток основной группы в сочетании с достоверным увеличением концентрации фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови позволяют предположить, что инфильтрации области шва аутоплазмой способствует более интенсивной неоваскуляризации раны на матке.

ГЛАВА 4.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики ведения родов у женщины после КС зависит от состояния рубца на матке. Наличие морфофункциональной «состоятельности» рубца является одним из основных критериев, определяющих исход беременности и родов у женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе [154].

Использование тромбоцитарной аутоплазмы, полученной по технологии «Plasmolifting^{TM}» [8], представляет собой одну из возможностей моделировать регенерацию тканей. Изучая в эксперименте структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании тромбоцитарной аутоплазмы крови, выявлено, что данный метод лечения ускоряет формирование рубца, стимулирует процесс коллагенизации, васкуляризации и созревания соединительной ткани [25]. Тромбоцитарная аутоплазма содержит продукты формирования плазменного сгустка и тромбоцитарных факторов роста. Кроме этого, содержит адгезивные молекулы и цитокины, стимулирующие репаративные и анаболические процессы в поврежденных тканях, а также обладающие противовоспалительным эффектом [58].

Данная методика прочно вошла в клиническую практику. В гинекологии богатую тромбоцитами плазму применяют при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, заболеваниях шейки матки, органосохраняющих операциях на матке и придатках, интраоперационно в качестве профилактики спаечного процесса в малом тазу [12, 37, 76]. Вместе с тем, влияние тромбоцитарной ауоплазмы на регенерацию поврежденных тканей матки при операции КС и формирование рубца на матке, безопасность применения ТАП в настоящее время не было изучено.

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов кесарева сечения путем применения тромбоцитарной аутоплазмы интраоперационно для активации процесса репаративной регенерации и формирования полноценного рубца на матке.

Диссертационное исследование выполнено в 2 этапа: экспериментальный и клинический. Одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» (протокол №10 от 21 декабря 2012).

В экспериментальном исследовании объектом явились 36 беспородных самок кроликов, массой 1300 – 1500 г, рандомизированных в контрольную и экспериментальную группы. Наполняемость групп - 18 особей. Животным экспериментальной группы проводилось обкалывание области шва на матке тромбоцитарной аутоплазмой, полученной по технологии «Plasmolifting™. Животным группы контроля тромбоцитарная аутоплазма не применялась. Из эксперимента животных выводили на 7 и 30 сутки после операции, когда производили забор матки для морфологического исследования. Забой животных не производился.

Морфологический раздел выполнен на базе кафедры нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета. Биоптаты послеоперационного шва на матке фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина на 24 часа и проводились по обычной гистохимической схеме. Заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм наклеивали на стекла, обработанные яичным альбумином, и сушили не менее суток при t +37°С. Срезы окрашивали для обзорной микроскопии гематоксилин-эозином.

Для выявления гладкомышечных клеток (ГМК), получения информации об их дифференцировке и функциональном состоянии производились иммуногистохимические исследования двухшаговым методом с использованием моноклональных антител. Для распознавания клеток миогенного дифферона применяли моноклональные антитела против десмина, для оценки способности синтезирования мышечной клеткой сократительного аппарата – моноклональные антитела против альфа-изоформы гладкомышечного актина (DACO, Дания), для определения зрелых высокодифференцированных миоцитов – моноклональные антитела против кальпонина и фактора Виллебранда (Novocastra, Великобритания). Перед окрашиванием моноклональными антителами производили депарафинирование и обезвоживание парафиновых срезов.

Иммуногистохимические реакции проводились стрептавидин-биотиновым методом. Полученные срезы изучали под световым микроскопом (Leica, Германия) с последующим фотографированием через фотопреобразователь на цифровую бумагу.

Морфологическую картину миометрия кролика в области интраоперационного повреждения исследовали по ранговой системе оценки морфологической структуры и интенсивности экспрессии протеинов, разработанной П.Н. Резвяковым [78]. Использованный метод определения позволяет оценить как каждый из морфологических показателей в отдельности, так и весь процесс созревания гладкомышечной ткани в совокупности. Общая сумма баллов отражает степень зрелости гладкомышечной ткани матки.

Непосредственно перед операцией у самок кролика производился забор крови из краевой вены уха в количестве 5 мл с последующим центрифугированием в течение 10 минут в пробирке «Plasmolifting™» [8].

Предоперационная подготовка включала в себя исследование животного на предмет сопутствующих заболеваний, взвешивания животного для точного расчета дозы анестетика. Для премедикации вводили внутримышечно Рометар (ксилазина гидрохлорида 20 мг) (Bioveta, Чешская Республика) из расчета 4 - 6 мг/кг. С целью анестезии внутримышечно вводили Золетил-50 (золазепама гидрохлорид, тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 5 – 10 мг/кг массы.

В асептических условиях проводилась срединная лапаротомия и разрез на матке длиной 1 см на каждом роге. Ушивание производили одним узловатым викриловым швом через все слои. На расстоянии 2 мм от края раны производилось обкалывание аутоплазмой в объеме 0,5 мл.

При гистологическом исследовании в препаратах миометрия из области послеоперационного шва на 7 сутки обнаруживали как рыхлую соединительную ткань, так и миогенные клетки. В контрольной группе соединительная ткань преобладала над миогенной.

Миоциты располагались редкими группами, окруженными соединительнотканными волокнами. Окружали миоциты большое количество веретенообразных фибробластоподобных клеток. При проведении иммуногистохимического исследования с использованием антител против десмина, альфа-ГМА и кальпонина наблюдали высокую степень экспрессии всех трех белков в пучках гладкомышечных клеток «выжившего» миометрия. Также была обнаружена высокая по уровню экспрессия кальпонина, альфа-ГМА и десмина в гладкомышечных клетках сосудов, расположенных рядом. И по уровню экспрессии указанных белков ГМК сосудов не отличались от «выживших» миоцитов. Фибробластоподобные клетки также экспрессировали кальпонин, десмин и альфа-ГМА. Однако при сравнении с пучками гладкомышечных клеток сосудов и «выживших» миоцитов экспрессия была значительно более низкой. То, что эти веретенообразные клетки имели миогенное происхождение не вызывало сомнений поскольку они экспрессировали и альфа-ГМА, и десмин, и кальпонин. При подсчете индекса гистологической зрелости (ИГЗ), он составил от 3 до 5 баллов.

На 7 сутки после операции в миометрии области послеоперационной раны с использованием тромбоцитарной аутоплазмы у самок кроликов экспериментальной группы наблюдалась морфологическая и иммуногистохимическая картина схожая с той, которая наблюдалась в контрольной группе. При исследовании ткани миометрия между волокнами хорошо организованной соединительной ткани наблюдались клеточные элементы миометрия. Особенностью являлось то, что они были расположены более упорядоченно. В целом, образно говоря, препараты миометрия напоминали «сэндвич». Так же была несколько выше выраженность экспрессии маркеров гладкомышечных клеток по сравнению с образцами контрольной группы. При иммуногистохимическом исследовании миометрия в области после операционного шва антителами против ГМК миоциты окрашивались неоднородно. Миометрий представляли «выжившие» мышечные пучки зрелых гладкомышечных клеток и созревающие миогенные элементы. Неоднородную морфологическую картину

составляли волокна мышечных клеток яркой окраски, среди которых были видны клетки с бледной окраской. Индекс гистологической зрелости в среднем составил 5 баллов (от 4-6 баллов).

Таким образом, после операции на 7 сутки у самок кроликов миометрий в области послеоперационного шва представлял комплекс, состоящий из пучков «выжившего» дефинитивного миометрия, миогенных фибробластоподобных клеток, рыхлой соединительной ткани, а также клеток воспаления. Отличительными особенностями экспериментальной группы явились менее выраженная воспалительная реакция, большая упорядоченность в расположении клеточных элементов миометрия и более выраженная экспрессия маркеров гладкомышечных клеток.

Через 30 дней в препаратах миометрия области послеоперационного шва самок кроликов контрольной группы были обнаружены: плотная грубоволокнистая соединительная ткань, а также гладкомышечные клетки, расположенные как в виде пучков, так и поодиночке. В последнем случае миоциты располагались беспорядочно. Соединительная ткань окружала волокна миоцитов, имеющих разное направление. Тяжи единичных гладкомышечных клеток присутствовали как прослойка. Соединительная ткань преобладала над миогенными клетками. Вместе с тем, строение миометрия в области рубца было более упорядоченным по сравнению с 7 сутками после операции.

При окраске антителами против альфа-ГМА, десмина и кальпонина миоциты одинаково интенсивно экспрессировали протеины миогенной дифференцировки. Однако их экспрессия была более слабой в сопоставлении с гладкомышечными клетками близлежащих сосудов.

Данное наблюдение дало возможность предположить, что по функциональному состоянию гладкомышечные клетки имели различную степень дифференцировки. Часть их относилась к функционально зрелым, поскольку наблюдалась высокая экспрессия всех трех исследуемых белков. Другие имели низкий уровень экспрессии альфа-ГМА, десмина и кальпонина. Указанное обстоятельство указывало на то, что это были вновь образованные, созревающие

миоциты. Подобная морфологическая картина связана с тем, что наряду со старыми, «выжившими» после операции высокодифференцированными клетками, созревали молодые, вновь образованные в области рубца миоциты, которые ещё находились в процессе дифференцировки. Индекс гистологической зрелости составил 6 - 7 баллов. Вышеописанные гистологическая и иммуногистохимическая картины свидетельствовали о том, что в области рубца на матке у самок кроликов репаративный процесс на сроке 30 дней после операции еще не был завершен.

В экспериментальной группе в гистологической картине препаратов тканей матки из области рубца через 30 дней после операции увеличилось количество гладкомышечных клеток в сопоставлении с 7 сутками. Кроме того, наблюдалось выраженное увеличение количества миоцитов, которые ээкспрессировали кальпонин. Следует отметить снижение их гетерогенности по яркости окраски. В целом, в препаратах на этом сроке наблюдались лишь единичные слабо окрашенные кальпонин-позитивные миоциты в массе хорошо окрашенных кальпонин-позитивных гладкомышечных клеток. Также необходимо отметить высокую экспрессию миоцитами альфа-ГМА и десмина. Индекс гистологической зрелости составлял 7-8 баллов. Рубец можно было отнести к морфологически зрелому.

Результаты экспериментальных исследований на самках кроликов показали, что обкалывание области шва на матке тромбоцитарной аутоплазмой, оказывает положительное влияние на заживление рубца на матке. Уже на 7 сутки после операции при использовании тромбоцитарной аутоплазмы по результатам иммуногистохимического исследования были характерны выраженная экспрессия маркеров ГМК, более упорядоченное расположение клеточных элементов миометрия и меньшая выраженность воспалительной реакции.

Рубец у самок кроликов экспериментальной группы на 30 сутки можно было отнести к морфологически сформированному. В контрольной группе процесс репарации не был завершен, поскольку выявлялись созревающие молодые миоциты, которые находились в процессе дифференцировки. Соотношение

миометрий/соединительная ткань было более выраженным по данным исследования в экспериментальной группе.

Таким образом, обкалывание шва на матке тромбоцитарной аутоплазмой, позволяло к 30-м суткам после операции достичь ускорения процесса репаративной регенерации в сопоставлении с традиционным.

Аналогичные результаты морфологического исследования были получены при применении коллагеновой мембраны «Коллост» в экспериментальном исследовании на самках кроликов [1]. «Коллост» - биопластический материал нового поколения, состоящий из нереконструированного коллагена I типа. Стоит отметить более высокую стоимость методики.

В настоящее время ведется активный поиск методов, ускоряющих процесс заживления рубца на матке. В настоящее время получены экспериментальные данные по введению мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в матку крыс [68]. После инъекции в рубец матки ММСК в нем возрастало число сосудов, образованных de novo с участием введенных клеток. Однако метод требует дальнейшего изучения, в том числе в клинической практике.

Экспериментальное исследование применения фибринового криопреципитата (ФК) показало, что происходит снижение объема воспалительной реакции в 36 раз, активируется макрофагальная защита и местный иммунитет в тканях матки [83, 84, 85, 98]. ФК - ультракриопреципитат, изготовливаемый из плазмы человеческой крови. Принципиальная отличие ФК от ТАП в том, что в технологии «Plasmolifting^{TM}» применяется собственная аутоплазма, что исключает негативные реакций.

После получения положительного результата в эксперименте, приступили ко 2 этапу исследования – клинической части работы, которая выполнена по результатам оперативного родоразрешения 100 женщин на базе родильного дома № 1 ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани в период с 2014 по 2016 гг.

Все пациентки были рандомизированы в две группы: основную и контрольную. Перед проведением исследования было получено добровольное информированное согласие пациенток.

В основную группу вошли 50 пациенток, которым во время операции кесарева сечения после ушивания разреза на матке однорядным непрерывным швом проводилось обкалывание матки вокруг шва тромбоцитарной аутоплазмой, полученной с применением технологии «Plasmolifting^{TM}» [8]. Группу сравнения составили 50 пациенток с аналогичным способом ушивания раны матки, которым ТАП не применялась.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 19 до 43 лет. Средний возраст пациенток составил в основной группе 29,6±5,4 лет, в контрольной – 28,1±5,1 лет ($p>0,05$). Пациентки в группах были сопоставимы по структуре и частоте экстрагенитальных, гинекологических заболеваний, исходу предыдущих беременностей, показаний к КС.

Для оценки состояния шва после КС на 4-5 сутки после операции проводили ультразвуковое исследование, включавшее эхографию органов малого таза, допплерометрию кровотока сосудов маткина ультразвуковом сканере «Samsung Medison Accuvix XG» (Южная Корея) с использованием датчика с частотой 4 -9 МГц определяли длину, ширину, передне-задний размер, измеряли толщину передней стенки матки в области шва. Также на 4-5 сутки после кесарева сечения у всех женщин производился забор крови из периферической вены для иммуноферментного определения фактора роста фибробластов (FGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при помощи набора реагентов «ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Россия). Измерение проводилось на спектрофотометре Biochrom Expert Plus (Великобритания).

Протокол ультразвукового исследования через 3 месяца после кесарева сечения включал визуализацию и определение размеров тела матки, эндометрия, яичников, допплерометрию, цветное допплеровское картирование и гидросонографию матки. Анализ допплеровских кривых кровотока проводили в радиальных артериях передней, в области вмешательства, и интактной задней стенках матки, оценивали кровоток дополнительно в маточных артериях. Выполняли качественный анализ кривых скоростей кровотока с определением показателя периферического сосудистого сопротивления - индекса резистентности

(RI). Для определения направления, скорости и характера кровотока применяли метод цветного допплеровского картирования (ЦДК).

Гидросонография матки включала контрастное усиление эхосигнала с использованием для анэхогенного контрастирования стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Эндовагинальное сканирование с контрастным усилением позволило четко визуализировать внутренний контур стенок матки, дефекты в виде «ниши», оценить состояние эндометрия и определить его патологические изменения, их характер.

В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics.

Лапаротомия производилась по Joel-Cohen. В целом, этапы кесарева сечения, не отличались от традиционных за исключением техники восстановления матки. Разрез на матке производился поперечно в нижнем сегменте скальпелем и продлевался пальцевым расширением по Гусакову без отсепаровки и смещения мочевого пузыря. Разрез на матке ушивался однорядным непрерывным швом синтетическим рассасывающимся шовным материалом «Викрил». Перитонизация проводилась за счет пузырно-маточной складки непрерывным швом. Операция проводилась под перидуральной анестезией.

Непосредственно методика введения тромбоцитарной аутоплазмы заключалась в следующем. Для получения аутоплазмы до операции производился забор 15 мл венозной крови в пробирки «Plasmolifting™» с последующим центрифугированием в течение пяти минут со скоростью 1500 об/мин. Объем полученной плазмы, обогащенной тромбоцитами, составлял порядка 12 мл.

После восстановления матки однорядным непрерывным швом, линия шва на матке визуально разделялась на три части. Для введения препарата использовали стерильный трехкомпонентный шприц 23G 3 мл с тонкой иглой 0,63 х 32 (SFM Hospitalproducts GMBH, Германия). Вкол иглы осуществлялся на границе наружной и средней трети на расстоянии 3-5 мм от края раны. Данная методика принципиально отличается от работ с применением фибринового

криопреципитата, когда обработка раны препаратом проводилась до наложения шва на матке. Сходство в инъекционном введении по всей длине разреза [83, 98].

Игла направлялась в сторону наружного края шва и вводилась практически на всю длину. При извлечении иглы производили медленное давление на поршень так, чтобы плазма инфильтрировала ткани матки вдоль шва. После этого, из того же места вкола меняли направление иглы к центру, и вновь вводили на всю длину с последующим инфильтрированием миометрия. Таким образом, из одного вкола удавалось инфильтрировать участок шва длиной 5 см (по 2,5 см в каждую сторону), насыщенный на всем протяжении аутоплазмой. На одну зону инфильтрации вводили 1,5 мл аутоплазмы. На 1 вкол иглы – 3 мл. Для инфильтрации шва по всей длине использовали 4 вкола по верхнему и нижнему краям шва. Объем вводимой тромбоцитарной аутоплазмы – 12 мл. Длительность обкалывания при кесаревом сечении составляла 6-10 минут. Процедура проводилась до этапа перитонизации.

Анализ клинических результатов исследования показал, что сравниваемые группы достоверно не отличались по длительности операции и величине кровопотери ($p>0,05$). Длительность операций в основной группе $47\pm2,6$ минут лишь не значительно превышала таковую в контрольной группе $41\pm1,2$ минут в связи с затратами времени на введение тромбоцитарной аутоплазмы, однако эта разница не была статистически значимой.

Как известно, основными показателями в оценке хирургических вмешательств, служат характер и частота послеоперационных осложнений. При ушивании матки однорядным обвивным швом по традиционной методике осложнения в послеоперационном периоде: лохиометра – наблюдалась у 1 пациентки (2%), у нее же наблюдалось однократное повышение температуры на 3 сутки после операции. В основной группе при использовании тромбоцитарной аутоплазмы осложнений воспалительного характера не наблюдалось. Группы сравнения не имели статистических отличий по количеству лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов на 4-5 сутки после операции. Таким образом, инфильтрация области шва тромбоцитарной аутоплазмой, введенной с целью стимуляции регенерации раны на матке, не вызывает воспалительной реакции у женщин в

послеоперационном периоде и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения.

Ультразвуковое исследование, проведенное на 4-5 сутки послеоперационного периода преследовало цель выявить возможные патологические процессы в матке, определить состояние послеоперационного шва.

У 5 (10 %) женщин, у которых применялся традиционный однорядный шов, при ультразвуковом исследовании были выявлены гипоэхогенные образования различного размера, локализующиеся между маткой и мочевым пузырем. Они были расценены как гематомы области пузырно-маточной складки. При использовании тромбоцитарной аутоплазмы эхографические признаки гематом не были выявлены ни в одном случае, что достоверно меньше в сравнении с традиционным швом ($p<0,05$). Это позволяет сделать предположение о лучшем гемостатическом эффекте этого типа шва.

Ультразвуковые признаки эндометрита и снижения тонуса матки (расширение полости, пузырьки газа, отложение фибрина) были обнаружены у 1 (2%) пациентки с лохиометрой.

Результаты ультразвуковых исследований позволили выявить зависимость скорости инволюции матки от способа восстановления нижнего сегмента. В группе контроля длина матки составила в среднем 123,8±1 мм, ширина – 112,7±2 мм, переднее-задний размер – 74,8±0,5 мм. Следует отметить, что размеры матки у пациенток основной группы были достоверно меньше: длина матки составила в среднем 117,8±1,2 мм, ширина - 107,1±1,6 мм, передне-задний размер – 70,1±1 мм (p0,05).

Полученные данные позволяют предположить, что применение тромбоцитарной аутоплазмы, не только не оказывает отрицательного влияния на сократительную деятельность матки, но и улучшает инволюцию матки после кесарева сечения. Аналогичные результаты были получены при абдоминальном родоразрешении с использованием фибринового криопреципитата [85, 98].

Толщина матки в области послеоперационного шва определяет так называемую «зону отека», отражающую степень воспалительной реакции.

Толщина матки в области послеоперационного шва у пациенток основной группы составляла 26,9±0,7 мм, в контрольной группе – 26,7±0,8 мм и не имела достоверных различий (p>0,05).

Таким образом, результаты ультразвукового исследования подтвердили неосложненное течение послеоперационного периода у женщин основной группы, выполненных с применением тромбоцитарной аутоплазмы.

Показатели индекса резистентности оказались достоверно выше в сосудах матки у пациенток контрольной группы при использовании традиционной методики восстановления матки однорядным непрерывном швом. Так, индекс резистентности в контрольной группе составил в правой маточной артерии 0,65±0,02, в левой маточной артерии - 0,66±0,02. У пациенток основной группы соответственно - 0,58±0,01 и 0,6±0,01 (p<0,05). Наибольшая разница в показателях кровотока, причем статистически значимая, определялась в радиальных артериях в области шва на матке после кесарева сечения. Индекс резистентности в области шва у пациенток основной группы составил 0,53±0,01, в контрольной - 0,62±0,01 (p<0,01). Подобное повышение индекса резистентности, связано с повышением периферического сопротивления в сосудах матки. У пациенток основной группы, которым применялась тромбоцитарная аутоплазма, индекс резистентности был статистически значимо ниже, что связано с более низким периферическим сопротивлением, возможно, за счет большего количества растущих новообразованных сосудов в области раны на матке, образовавшихся под действием факторов роста сосудов. Известно, что аутоплазма, получаемая при использовании технологии «Plasmolifting™», содержит тромбоциты и ростовые факторы [8]. В радиальных артериях интактной задней стенки матки индекс резистентности также был ниже в основной группе (0,54±0,01), в сопоставлении с показателем контрольной группы (0,55±0,02), однако эта разница не имела статистической значимости.

На 4-5 сутки после кесарева сечения у пациенток сравниваемых групп производился забор крови из периферической вены для определения содержания факторов роста, а именно фактора роста фибробластов (FGF) и фактора роста

эндотелия сосудов (VEGF). Указанные ростовые факторы содержатся в аутоплазме, полученной по технологии «Plasmolifting^{TM}». В результате исследования было выявлено, что концентрация фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови пациенток основной группы составляла 205,8±32,2 пг/мл и достоверно превышала показатель контрольной группы - 128,7±19,8 пг/мл ($p<0,05$). Вместе с тем, концентрация фактора роста фибробластов также имела тенденцию к повышению при использовании ТАП, однако данная разница не имела статистической значимости. Характер течения послеоперационного периода обусловил количество койко-дней, проведенных в стационаре после операции. Среднее количество койко-дней в основной группе не имело достоверных отличий от контрольной группы и составило 5±1,2 и 5,2±1,4 дней ($p>0,05$) соответственно. Необходимо отметить, что при применении коллагеновой мембраны «Коллост», выписка пациенток осуществлялась в более поздние сроки после КС – на 7 сутки [1].

В отдаленные сроки кесарева сечения через три месяца пациентки были приглашены на ультразвуковое исследование, которое включало трансвагинальное УЗИ органов малого таза, допплерометрию кровотока сосудов матки, оценку васкуляризации при цветном допплеровском картировании, а также проводилась гидросонография матки с целью выявления дефектов в области рубца. На исследование дали добровольное информированное согласие 40 пациенток основной группы и 35 – контрольной.

Размеры матки, в том числе интегральный показатель – объем матки - не имели достоверных различий в группах. Обращают на себя маленькие значения, связанные с тем, что пациентки были кормящими мамами и не имели на момент обследования восстановленной менструальной функции. Толщина матки в области рубца была меньше у пациенток основной группы и составляла 6,1±0,7 мм, в контрольной группе - 6,5±0,8 мм, однако данная разница не была статистически значима.

В области рубца визуализировались множественные гиперэхогенные включения до 1 мм, которые были расценены как шовный материал, не

подвергшийся полному рассасыванию. В основной группе у 1 пациентки визуализировалось кистозное включение 4,5х2,5 мм, у другой - дефект в виде «ниши», глубиной 3 мм, причем оставшаяся ткань миометрия составляла 4,6 мм. Глубина ниши подтвердилась при гидросонографии.

В контрольной группе изогиперэхогенные образования были визуализированы у 2 пациенток, при этом их размеры составляли от 8 до 10 мм. Указанные образования возможно представляли собой гематомы, подвергающиеся обратному развитию. У 3 пациенток были выявлены кистозные включения в области рубца размерами от 3,7 до 7-8 мм. Дефекты в виде «ниши», подтвержденные результатами гидросонографии матки, имели 11,4% пациенток глубиной до 8,8 мм, при этом оставшаяся часть миометрия составляла от 1,5 до 1,8 мм, что дало основание отнести эти рубцы к «тонким» и, тем самым, к «несостоятельным». Как известно ультразвуковыми критериями, указывающими на несостоятельность рубца на матке, являются: наличие треугольной вершины, погруженной в миометрий, неровность наружного контура рубца, истончение миометрия, прерывистость контуров рубца (менее 3,0-3,5 мм.), значительное количество плотных включений [83, 86, 87].

В результате проведенной допплерометрии кровотока в сосудах матки индекс резистентности оказался ниже у пациенток контрольной группы, однако достоверной разницы показателей между группами не было выявлено. Также было выявлено, что кровоток в радиальных артериях в области рубца на матке практически не отличался от кровотока в интактной задней стенке матки.

Анализ васкуляризации области рубца при цветном допплеровском картировании позволил установить, что при использовании ТАП лишь у 1 пациентки (2,5%) основной группы кровоток был скудным, у 9 (22,5%) – усиленным, у остальных 30 (75%) пациенток – умеренным. В контрольной группе усиленный кровоток наблюдался у 1 пациентки (2,8%), умеренный – у 21 (60%), скудный – у 13 (37,1%)

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными, что судить о полном или нарушенном заживлении шва на матке

позволяет оценка степени выраженности ангиогенеза и состояния миометрия в области рубца. Именно это заключение может в последующем быть самым важным фактором, определяющим возможности самопроизвольных родов при последующей беременности [134]. Диагностика несостоятельного рубца на матке сложна и должна базироваться на комплексном исследовании с применением: УЗИ, допплерометрии, гидросонографии, гистероскопии [48, 134, 159]

Подводя итог вышеизложенному, отметим, в ранние сроки кесарева сечения применение тромбоцитарной аутоплазмы не ухудшало клинического течения послеоперационного периода в сопоставлении с традиционной методикой восстановления матки, что подтверждалось лабораторными и ультразвуковыми методами исследования. Статистически значимые низкие значения индекса резистентности в сосудах матки у пациенток основной группы в сочетании с достоверным увеличением концентрации фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови позволяют предположить, что инфильтрации области шва аутоплазмой способствует более интенсивной неоваскуляризации раны на матке.

Многочисленные исследования процесса репарации раны на матке с использованием современных молекулярно-генетических и иммунологических методов, позволили расширить существующие представления о течении раневого процесса и продолжить поиск технологий для активации полноценной репарации тканей [1]. С этой целью применяются такие методики, как фибриновый криопреципитат [97, 83, 84, 98], аргоноплазменная каогуляция тканей [75], имплантация коллагеновой мембраны биоматериал «Коллост» [1], современные клеточные технологии [68].

От всех предложенных на сегодня методик стимуляции регенерации применение тромбоцитарной аутоплазмы, полученной по технологии «Plasmolifting^{TM}» [8], принципиально отличается тем, что ТАП является производной собственной крови пациента. Соответственно это не сопряжено с риском парентеральной передачи инфекций, таких как ВИЧ или гепатит. ТАП не вызывает гиперпластических процессов или канцерогенеза, так как факторы роста

влияют на рецепторы I и II типа, расположенные в клеточной мембране, а не в ядре клетки. Вторичные посредники факторов роста инициируют нормальную экспрессию генов, а не патологическую экспрессию, которая лежит в основе развития опухолей (ионизирующее облучение, канцерогены, недоокисленные радикальные группы и прочее). Факторы роста не являются мутагенами и не блокируют механизмы обратной связи процессов репарации и регрессии тканей [9].

Тромбоцитарная аутоплазма не является иммунно-реактивной или токсичной. Кроме того, последняя моделирует и регулирует функцию первичных факторов роста. Этим она отличается от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации [111].

Также как другие методики стимуляции регенерации, использование тромбоцитарной аутоплазмы снижает интраоперационную кровопотерю, объем раневого экссудата, способствует более быстрой нормализации микроциркуляции, лучшей репарации тканей, снижает число послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. Рубец формируется быстрее, характеризуется признаками морфологической полноценности [1, 25, 83, 84, 98]. Применение тромбоцитарной аутоплазмы, полученной по технологии «Plasmolifting^{TM}», в клинической практике - это простой, безопасный, минимально инвазивный и дешевый способ стимуляции процессов регенерации тканей.

ВЫВОДЫ

1. Создана экспериментальная модель восстановления матки с использованием тромбоцитарной аутоплазмы при операциях у самок кроликов. Для тканей матки, инфильтрированных тромбоцитарной аутоплазмой, характерны выраженная экспрессия маркеров гладкомышечных клеток при иммуногистохимическом исследовании, более упорядоченное расположение клеточных элементов миометрия и меньшая выраженность воспалительной реакции. Рубец на матке у самок кроликов на 30 сутки можно отнести к морфологически сформированному, в то время как при использовании традиционной методики ушивания матки выявлялись созревающие молодые миоциты, которые находились в процессе дифференцировки.
2. Разработан и апробирован в клинической практике метод интраоперационного введения тромбоцитарной аутоплазмы. Метод прост в исполнении, не увеличивает длительность операции и величины кровопотери. Инфильтрация области шва на матке тромбоцитарной аутоплазмой, введенной с целью стимуляции регенерации раны на матке, не вызывает воспалительной реакции у женщин в послеоперационном периоде и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения. Эхографически сопровождается отсутствием гематом в области шва, ускорением инволюции матки в ранние сроки кесарева сечения и снижением ультразвуковых признаков несостоятельности рубца в 4,5 раза на поздних сроках.
3. Гемоциркуляторные изменения под влиянием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, характеризуются снижением индексов периферического сосудистого сопротивления в сосудах матки в области шва (на 15,9%) и улучшением кровотока в ранние сроки кесарева сечения, хорошей васкуляризацией миометрия в области рубца у 97,5% пациенток через 3 месяца после операции.
4. Ангиогенез у пациенток с использованием тромбоцитарной аутоплазмы характеризуется повышением проангиогенной активности в сыворотке крови с

увеличением содержания фактора роста эндотелия сосудов в VEGF в 1,6 раза и увеличением содержания фактора роста фибробластов на 25%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для создания полноценного рубца на матке рекомендуется применение тромбоцитарной аутоплазмы при операции кесарева сечения. Метод прост в исполнении, не увеличивает длительность операции. Введение ТАП не приводит к развитию побочных реакций, не вызывает аллергии и является безопасным в плане трансмиссивных инфекций.

Гидросонография матки в сочетании с допплерометрией кровотока в сосудах матки информативна для оценки состояния рубца после кесарева сечения и может проводиться при планировании беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГАУЗ – Государственное автономное учреждение здравоохранения

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

FGF – фактор роста фибробластов

ТАП – тромбоцитарная аутоплазма

КС – кесарево сечение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Оптимизация репаративных процессов миометрия после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование) / Э.К. Айламазян, В.Ю. Андреева, Т.У. Кузьминых [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. - Т. 64, № 4. - С. 4-12.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. -1200 с.
3. Ан А.В. Материнская летальность после кесарева сечения / А.В. Ан, Ж.Е. Пахомова // Проблемы репродукции. – 2010. - № 3. – С. 83 – 86.
4. Апресян С.В. Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний / С.В. Апресян, В.И. Димитрова, О.А. Слюсарева // ДокторРу. - 2018. - № 6 (150). - С. 17-24.
5. Атякшин Д.А. Клинически значимые морфологические и иммуногистохимические особенности интактного и рубцово-измененного миометрия / Д.А. Атякшин, Е.В. Енькова, В.А. Вуколова, Ю.С. Рыжиков // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2018. - Т. 12, № 4. - С. 57-64.
6. Афанасьева Ю.И. Гистология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьевой, Н.А. Юртной. – М., 1989 -744 с.
7. Ахмеров Р.Р. Аутостимуляция регенеративных процессов при лечении атрофических состояний кожи и её придатков. Технология «Plazmolifting™»: пособие для врачей / Р.Р. Ахмеров, Р.Ф. Зарудий, Ф.Р. Ахмеров [и др.] - М., 2011. - 24 с.
8. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология «Plasmolifting™» / Р.Р. Ахмеров. – М.: Литтерра, 2014. – 144с.
9. Ачкасов Е.Е. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами в клинической практике / Е.Е. Ачкасов, Э.Н. Безуглов, А.А. Ульянов [и др.] // Биомедицина. - 2013. - № 4.- С. 46-59.

10. Баринов С.В. К вопросу о родоразрешении женщин с рубцом на матке / С.В. Баринов, А.Ю. Биндюк, В.В. Ралко, О.А. Гребенюк, И.М. Ильиных // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2015. - № 4. – С. 11-12.
11. Баринов С.В. Прогнозирование родов через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке / С.В. Баринов, А.В. Биндюк, В.В. Ралко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т. 16, № 1. - С. 51-56.
12. Бахтияров К.Р. Плазмолифтинг в гинекологическом отделении клиники «Семейная» / К.Р. Бахтияров // Информационно-корпоративный вестник «Дента-Эль» - 2013. - № 24. - С. 5.
13. Боровиков И.О. Оценка эффективности абдоминального родоразрешения в краснодарских перинатальных центрах / И.О. Боровиков, М.В. Галустян, М.Н. Куличенко // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 193.
14. Братичев О.А. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита / О.А. Братичев, М.Л. Чехонацкая, Н.Е. Яннаева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 65 – 68.
15. Буданов П.В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения / П.В. Буданов, С.В. Регул // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». -2018. - Т. 20, № 3.- С. 32-34.
16. Буянова С.Н. Диагностика и тактика ведения пациенток с несостоятельным рубцом на матке после кесарева сечения на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, Л.С. Логутова, Н.В. Пучкова, М.А. Чечнева, Р.А. Барто, Е.И. Благина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - №5. – С. 82-87.
17. Буянова С.Н. Несостоятельный рубец на матке после КС: диагностика, тактика ведения, репродуктивный прогноз / С.Н. Буянова, Н.В. Пучкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - № 4. – С. 36 -38.

18. Буянова С.Н. Редкие осложнения кесарева сечения - пузырно-маточные свищи / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18, № 3. - С. 83-87.
19. Буянова С.Н. Современные методы диагностики несостоятельности швов или рубца на матке после КС / С.Н. Буянова, Н.А. Щукина, М.А. Чечнева, М.В. Мгелиашвили, Ю.П. Титченко, Н.В. Пучкова, Р.А. Барто // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 7. - С. 73 -77.
20. Вуколова В.А. Оценка состояния послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения при различных методиках зашивания / В.А. Вуколова, Е.В. Енькова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2017.- Т. 10, № 3. - С. 241-245.
21. Габидуллина Р.И. К вопросу о применении простагландина Е2 у беременных с рубцом на матке после КС / Р.И. Габидуллина, Л.Г. Шамсутдинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. - №2. – С. 48 – 52.
22. Габидуллина Р. И. Клинико-морфологические параллели в оценке состояния рубца на матке после кесарева сечения / Р.И. Габидуллина, И.Ф. Фаткуллин, А.П. Киясов [и др.] // Каз. мед. журн. - 2002. - Т 83, № 6– С. 424-429.
23. Галимова И.Р. Оценка локального кровотока в области шва на матке при операции кесарева сечения / И.Р. Галимова, Р.И. Габидуллина // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2002. - № 1. – С. 14 – 15.
24. Гатауллина Э.Ф. Повышение эффективности лечения заболевания пародонта у работников резинотехнической промышленности методом «Плазмолифтинг» / Э.Ф. Гатауллина, Р.Т. Буляков, С.В. Аверьянов, Д.Ф. Шакиров // Успехи современной науки. - 2016. - Т. 4, № 6. - С. 154-159.
25. Глухов Е.Ю. Рубец на матке после кесарева сечения в клинике и эксперименте / Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, А.В. Столин, А.В. Бутунов// Российский вестник акушера - гинеколога. - 2014. – Т.14, № 1. - С. 10-18.

26. Горбатенко А.И. Использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в консервативном лечении болезни Осгуда-Шлаттера у детей / А.И. Горбатенко, В.Л. Кулиди, Н.О. Костяная // Вопросы практической педиатрии. - 2017. - Т. 12, № 3. -С. 66-71.
27. Гуляева Л.С. Ведение родов у женщин с оперированной маткой в анамнезе через естественные родовые пути / Л.С. Гуляева, Е.Р. Капустина, О.С. Лобачевская, Е.В. Никитина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2017. - № 2. - С. 148-155.
28. Гуляева Л.С. Опыт самостоятельного родоразрешения беременных с рубцом на матке / Л.С. Гуляева, Н.А. Одинцова, Е.Р. Капустина [и др.] // Медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 65 – 69.
29. Девятова И.Н. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у пациенток с рубцом на матке / И.Н. Девятова, О.М. Малахова, О.Н. Харкевич // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2015. - № 2. - С. 126-134.
30. Дейкало В.П. Обогощенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и повреждений опорно-двигательного аппарата / В.П. Дейкало, А.Н. Мастыков, К.Б. Болобошко [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2011 - Т.10, № 4. - С.6-11.
31. Демидов В.Н. Ультразвуковая оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения / В.Н. Демидов // Пренатальная диагностика.– 2009. - Т 8, № 4. – С. 291-297.
32. Довгалюк И.К. Использование метода «Плазмолифтинг» в лечении дермальных ожогов / И.В. Довгалюк, Д.А. Козулин. // Скорая медицинская помощь – 2015: материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Санкт-Петербург, 2015. - С. 54-55.
33. Дощатова А.М. Вагинальные роды у женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения / А.М. Дощатова // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 7 – С. 61 – 63.

34. Емелин А.Л. Современные подходы к лечению посттравматического артроза коленного сустава / А.Л. Емелин, И.О. Панков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 3. – С. 159.
35. Енькова Е.В. Прогнозирование несостоятельности рубца на матке путем оценки популяции тучных клеток / Е.В. Енькова, Д.А. Атякшин, В.А. Вуколова, Ю.С. Рыжиков // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т.5, № 2. – С. 86 – 95.
36. Еремкина В.И. Осложнения при пластике несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения влагалищным доступом / В.И. Еремкина, Ю.В. Гарифуллова, А.А. Хасанов // Практическая медицина. – 2015. - № 4 – С. 63 – 65.
37. Железная А.А. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике / А.А. Железная, Т.И. Цвяшко, И.Ю. Кнуров [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. - 2016. - Т. 21, № 1. - С. 72-78.
38. Зотов А.А. Гистогенез и регенерация мышечной ткани и нервного аппарата стенки матки: автореф. дис. … канд. мед. наук: / А.А. Зотов. Калининский гос. мед. институт. - Калинин,1970. – 25 с.
39. Игитова М.Б. Особенности течения и исхода беременности у женщин с рубцом на матке / М.Б. Игитова, О.Ю. Пачковская, В.А. Боровков, И.С. Волченко // Мать и дитя в Кузбассе. - 2018. - № 3. - С. 38-41.
40. Игнатко И.В. Возможности проведения самопроизвольных родов у женщин с рубцом на матке / И.В. Игнатко, В.А. Лебедев, Е.А. Швырева [и др.] // Трудный пациент. - 2018. - Т. 16, № 2. - С. 28-31.
41. Ильин М.В. Стимуляция ангиогенеза введением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в зону ишемии миокарда / М.В. Ильин, А.Г. Драгунов, В.А. Козлов, В.А. Кичигин // Acta medica eurasica. - 2017. - № 3. - С. 32-38.

42. Кан Н.Е. Выбор способа родоразрешения после операции кесарева сечения/ Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, М.И. Кесова, А.А. Балушкина // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 6. – С. 20-26.
43. Кан Н.Е. Роль молекулярно-генетических факторов в формировании рубца матки после кесарева сечения / Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник, Н.А. Ломова [и др.] // Доктор.Ру. - 2017. - № 3 (132). - С. 16-19.
44. Кесарево сечение. Показания. Методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода: Клинический протокол. – Москва, 2014. – 25 с.
45. Киселевич М.Ф. Особенности течения беременности и родов у женщин с рубцом на матке / М.Ф. Киселевич, Л.А. Леонова, Н.А. Толкач, Д.Ю. Волобуева, К.В. Хрипункова // Современные научные исследования: актуальные вопросы, достижения, инновации. Сборник статей VI Международной научно-практической конференции, 10 янв. 2019 – г. Пенза, 2019. – С. 286 – 290.
46. Котомина Т.С. Современная хирургическая тактика лечения родильниц с акушерским перитонитом на фоне несостоятельности швов на матке после операции КС: автореф. дисс. … канд. мед. наук. / Т.С. Котомина, ГБО ВПО «Мос. гос. мед.-стом. ун-т им. А.И. Евдокимова» - Москва, 2013. – 20 с.
47. Краснопольский В.И. Место абдоминального и влагалищного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, С.Н. Буянова, А.А. Попов, М.А. Чечнева, К.Н. Ахведиани, Е.Б. Цивцивадзе, А.П.Мельников // Акушерство и гинекология. – 2012. – №1 – С. 4-6.
48. Краснопольский В.И. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 12. – С. 28 – 33.
49. Краснопольский В.И. Несостоятельность шва на матке после КС: проблемы и решения / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина,

Л.С. Логутова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. - № 3. – С. 4 – 8.

50. Краснопольский В.И. Результаты оперативной активности в современном акушерстве / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова, М.А. Чечнева, К.Н. Ахледиани // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 2. -С. 53-58.
51. Курманбаев Т.Е. Случай разрыва матки по рубцу во II триместре гестации после предыдущего кесарева сечения / Т.Е. Курманбаев, Л.М. Тухватуллина, Э.А. Хайруллина [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 9, № 1. - С. 144-148.
52. Курцер М.А. Современное хирургическое лечение родильниц с расхождением швов на матке после кесарева сечения и акушерского перитонита / М.А. Курцер, Т.А. Локтева, А.Д. Подтетенев // Акушерство и гинекология – 2012. - №8 (2). – С. 28 – 32.
53. Леваков С.А. Родоразрешение женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / Е.И. Боровкова, Н.А. Габитова // Акушерство и гинекология. – 2015. - №7. – С. 5 – 8.
54. Мазуренко Л.Н. Опыт ведения влагалищных родов у пациенток с оперированной маткой / Л.Н. Мазуренко, Н.А. Старокожева, В.Ю. Бригадирова. [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2017. - Т. 20, № 1. - С. 129-134.
55. Малинин Д.А. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии. / Д.А. Малинин, В.В. Новочадов, С.А. Демкин // Травматология и ортопедия России. - 2014. - № 3 - С. 52-59.
56. Манухин И.Б. Повторное кесарево сечение с хирургических позиций: систематический обзор / И.Б. Манухин, А.В. Мурашко, О.А. Мынбаев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 60. - С. 69 – 70.
57. Маршалов Д.В. Временные тенденции послеродовых инфекционных осложнений в необсервационном учреждении родовспоможения: 20-летнее ретроспективное популяционное когортное исследование / Д.В. Маршалов,

И.А. Салов, Г.С. Суворова, Е.М. Шифман // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. - 2018. - № 3. - С. 53-58.

58. Медведев В.Л. Перспективы развития регенеративных технологий. Современные знания об аутоплазме, обогащенной тромбоцитами и возможности её применения в лечении урологических заболеваний / В.Л. Медведев, А.М. Опольский, М.И. Коган //Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т. 25, № 3. - С. 155-161.
59. Мельникова Ю.Г. Инвазивные методы лечения витилиго / Ю.Г.Мельникова, К.М. Ломоносов, Л.Г. Герейханова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2018. - Т. 21, № 2. - С. - 113-119.
60. Мусаева С.А. Эхографические признаки несостоятельности рубца на матке у женщин, перенесших операцию кесарево сечение / С.А. Мусаева, Т.Х. Тепеева, С.А. Джетигенова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбабаева. - 2013. - № 3. – С. 58 – 61.
61. Мутова Т.В. Влияние обогащенной тромбоцитами аутоплазмы на течение тканевой имплантационной реакции при суперлегком эндопротезировании брюшной стенки / Т.В. Мутова, М.А. Затолокина, Б.С. Суковатых [и др.] // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. - 2018. - № 2 (66). - С. 74-80.
62. Нежданов И.Г. Некоторые аспекты разрыва матки по рубцу после операции КС / И.Г. Нежданов, Р.В. Павлов, В.А. Алексеенко, И.В. Телегина // Мед. Вестник Северного Кавказа. – 2012. - №2. – С.82-83.
63. Нежданов И.Г. Современные принципы ведения родов у женщин с рубцом на матке после операции КС / И.Г Нежданов, И.В. Телегина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 40. - С. 91 – 92.
64. Орлова В.С. Современная практика операции кесарево сечение за рубежом/ В.С. Орлова, И.В. Калашникова, Е.В. Булгакова, Н.В. Сухих // Научные ведомости. Серия медицина и фармация. – 2013. - № 18. – С. - 12-17.
65. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ. / Э.Е. Запорожец [и др.] – М., - 2013. – 102 с.

66. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в РФ / Г.А. Гусева, Е.В. Александрова, И.М. Сон, С.А. Леонов, Е.В. Огрызко, Л.А. Суханова, М.А. Богуславский, В.Н. Божко. – М.: 2012. – 190 с.
67. Панов А.А. Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами аутоплазма в хирургическом лечении дегенеративно-дистрофических повреждений сухожильно-мышечного комплекса / А.А. Панов // Медицина в Кузбассе. - 2018. - Т. 17, № 1. -С. 25-29.
68. Пекарев О.Г. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия / О.Г. Пекарев, И.В. Майбородин, Е.О. Пекарева // Доктор.Ру. - 2017. - № 3 - С. 20-25.
69. Перепелова Т.А. Клинико-морфологическая оценка состояния нижнего сегмента матки после операции кесарева сечения / Т.А. Перепелова, М.Г. Газазян, А.И. Бежин, Т.А. Ишунина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - Т.16, №5. - С.61-65.
70. Перепелова Т.А. Факторы формирования неполноценного рубца на матке после кесарева сечения / Т.А. Перепелова // Университетская наука: взгляд в будущее: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. В трех томах. – Курск, 2016. – С. 37 – 40.
71. Петрова Л.Е. Опыт работы по ведению беременности и родов с рубцом на матке в родильном доме № 16 Санкт – Петербурга с 1997 по 2006 год / Л.Е. Петрова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 3. – С. 33 – 43.
72. Поморцев А.В. Лучевая диагностика врастания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения / А.В. Поморцев, Е.Д.Худорожкова, М.А. Матосян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т. 25, № 3. - С. 97-106.

73. Приходько А.М. Возможности методов оценки состояния стенки матки после операции КС / А.М. Приходько, О.Р. Баев, С.С. Луньков, О.В. Еремина, А.И. Гус // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 10. – С. 12 -16.
74. Прохорович Т.А. Особенности ультраструктурной организации миометрия в зоне рубца на матке после кесарева сечения [Электронный ресурс] / Т.А.Прохорович, С.Н. Гайдуков, С.А. Иванова, В.А. Резник // Современные проблемы науки и образования. – 2013 -№ 6. http: www/scence – colucation.ru /palf/ 2013/6/11826.pdf, свободный.
75. Радзинский В.Е. Аргоноплазменная коагуляция при кесаревом сечении / В.Е. Радзинский, А.Н. Есипова, Ю.В. Вученович // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. – С. 28-30.
76. Радзинский В.Е. Применение технологии «Plasmolifting™» в гинекологии / В.Е. Радзинский, О.И. Климова, Г.Ф. Тотчиев // Технология Плазмолифтинг «Plasmolifting™». Методические рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. – М. 2014. - С. 34-41.
77. Радзинский В.Е. Спорные вопросы консервативного родоразрешения у женщин с оперированной маткой / В.Е. Радзинский, О.А. Кузнецова, В.А.Любешкина // Доктор.Ру. - 2013. - № 1 - С. 61-64.
78. Резвяков П.Н. Механизмы дифференцировки миогенных клеток внутренних половых органов женщины в онтогенезе и при реперативной регенерации: дисс…канд. мед. наук: 14.00.02, 03.00.25: защищена 27.04.2007 / П.Н. Резвяков; Морд. гос. мед. ун-т им. Н.П. Огарева. - Саранск, 2007.-126 с.
79. Синицына С.С. Естественные роды у женщин с рубцом на матке / С.С. Синицына, Е.Н. Кравченко, Г.Ф. Рублева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. - 2018. -№ 1 (72). - С. 64-67.
80. Сонова М.М. Эктопическая беременность в рубце на матке после кесарева сечения / М.М. Сонова, В.О. Гашенко, А.В. Ласкевич, С.Ф. Торубаров // Проблемы репродукции. - 2018. - Т. 24, № 1. - С. 42-47.

81. Стрижаков А.Н. Акушерский перитонит после КС: дифференцированный подход к выбору хирургической тактики / А.Н. Стрижаков, М.С. Бадма-Горяев, А.И. Давыдов, А.Д. Подтетенев, Д.Н. Проценко, П.В. Буданов // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. – 2013. - № 6. – С. 53 – 62.
82. Стрижаков А.Н. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, В.С. Белоусова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, №3. – С. 5–11.
83. Стрижаков А.Н. Новый метод повышения качества рубца на матке после кесарева сечения / А.Н. Стрижаков, В.С. Пауков, А.А. Чурганова, М.А. Соломахина, Ю.А. Кириллов, А.Н. Герасимова, П.В. Буданов, М.В. Рыбин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013.– Т. 12, № 1. – С. 9-15.
84. Стрижаков А.Н. Перспективы применения фибринового криопреципитата в гинекологии, акушерстве и перинатологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, П.В. Буданов, А.А. Чурганова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы XXV Международного конгресса с курсом эндоскопии. – Москва, 2012. – С. 169-170.
85. Стрижаков А.Н. Ультразвуковая и допплерометрическая оценка действия фибринового криопреципитата на матку после кесарева сечения / А.Н. Стрижаков, П.В. Буданов, А.А. Чурганова, Е.В. Ефимова, З.М. Мусаева // Проблемы репродукции. – 2012. - №6. – С. 94-95.
86. Сухих Г.Т. Взаимосвязь полиморфизма генов цитокинов с состоянием рубца матки после кесарева сечения / Г.Т. Сухих, А.Е. Донников, М.И. Кесова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - №-4 (2). - С. 16-20.
87. Сухих Г.Т. Оценка состояния рубца матки с помощью математического моделирования на основании клинических и молекулярно-генетических

предикторов / Г.Т. Сухих, А.Е. Донников, М.И. Кесова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 1. – С.33-39.

88. Сычевский М.В. Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа 4 при лечении обширных ожоговых ран IIIA степени: автореф. дис. … канд. мед. наук / М.В. Сычевский, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского - Москва, 2010. - 25 с.
89. Телегина И.В. Особенности репарации раны на матке после операции кесарево сечение / И.В. Телегина, И.Г. Нежданов, Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, Г.А. Демяшкин // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2013. - Т. 8, №2. - С. 89 – 92.
90. Теленкова Ж.Н. Консервативные роды у женщин с рубцом на матке / Ж.Н. Теленкова, Н.В. Пешкова, М.А. Шефер // Научный медицинский вестник Югры. - 2018. - № 1 (15). - С. 17-19.
91. Ульданов О.Г. Клинический случай комплексного лечения с применением технологии «Плазмолифтинг» травматической хронической субдуральной гематомы головного мозга / О.Г. Ульданов, Е.Т. Морданов, Ю.В. Ульданова, В.А. Нурахунова // 21 век: фундаментальная наука и технологии: материалы IX международной научно-практической конференции. – Москва, 2016. - С. 33-35.
92. Ходаковский С.Б. Метод КС в условиях инфекционного риска / С.Б. Ходаковский // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 197 – 200.
93. Хузиханов Ф.В. Изучение медико-биологических факторов, влияющих на частоту кесарева сечения / Ф.В. Хузиханов, Д.Н. Гатина // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №5. - С. 284.
94. Чекмарева И.А. Процессы репаративной регенерации в ранах при лечении биологически активными перевязочными средствами (экспериментально – морфологическое исследование): автореф. дис. … д-ра. биол. наук / И.А. Чекмарева; Институт хирургии им. А.В. Вишневского. - Москва, 2002. - 41с.

95. Чернова М.О. Беременность и роды у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / М.О. Чернова, Ю.В. Самойлова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 5. - С. 164-165.
96. Чупров А.Д. Опыт хирургического лечения макулярных разрывов с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (prp) (первые клинические результаты) / А.Д. Чупров, Е.А. Ломухина, А.Н. Казеннов // Практическая медицина. - 2017. - Т. 2, № 9 (110). - С. 247-249.
97. Чурганова А.А. Изучение свойств фибринового криопреципитата в эксперименте / А.А. Чурганова // I Молодежный международный форум медицинских наук «MedWAYS»: материалы форума. – Изд. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. - С.71-72.
98. Чурганова А. А. Применение фибринового криопреципита при операции кесарево сечение и его влияние на морфофункциональную полноценность рубца на матке: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.А. Чурганова; ГБОУ ВПО Первый Московский гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова - Москва, 2013.- 24 с.
99. Шевцова Е.П. Комплексная подготовка беременных с рубцом на матке к вагинальным родам / Е.П. Шевцова, А.Е. Мирошников, Ю.А. Шатилова, Н.А. Жаркин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. - № 1. – С. 38 – 42.
100. Шихнабиева Э.Д. Плазмолифтинг как инновационный метод лечения хронического генерализованного парадонтита / Э.Д. Шихнабиева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. -2015.- №4. - С.27-30.
101. Шмаков Р.Г. Принципы диагностики и профилактики гнойно-воспалительных и тромбоэмболических осложнений у родильниц, основанные на доказательной медицине (результаты внутренних новых протоколов) / Р.Г. Шмаков, Г.Н. Каримова, Е.С. Полушкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 6. – С. 47 - 52.

102. Щербаков А.Ю. Особенности повторного родоразрешения у женщин после абдоминального КС / А.Ю. Щербаков, Т.А. Гладкова, В.Ю. Щербаков // Международный медицинский журнал. – 2012. - № 1. – С. 65 – 67.
103. Щукина Н.А. Основные причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения // Н.А. Щукина, С.Н. Буянова, М.А. Чечнева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - Т. 18, № 4. - С. 57-61.
104. Щукина Н.А. Причины формирования и методы профилактики несостоятельного рубца на матке / Н. А. Щукина, Е.И. Благина, И.В. Баринова // Альманах клинической медицины. – 2015. - № 37. – С. 85 – 92.
105. Abacjew-Chmylko A. Hysteroscopy in the treatment of uterine cesarean section scar diverticulum: a systematic review / A. Abacjew-Chmylko, D.G. Wydra, H. Olszewska // Adv Med Sci. – 2019. - № 62 (2). – P. 230 – 239.
106. Allam I.S. Incidence of emergency peripartum hysterectomy in Ain-Shams University Maternity Hospital, Egypt: a retrospective study / I.S. Allam, I.A. Gomaa, H.M. Fathi, G.F. Sukkar // Arch Gynecol Obstet . – 2014. - № 290. - P. 891-896.
107. Alves R. A randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia / R. Alves, R. Grimalt // Dermatol Surg. – 2016. – Vol. 42. – P. 491–497.
108. Alves R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action and classification / R. Alves, R. Grimalt // Skin appendage disorders. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 18 – 24.
109. Amable P.R. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors / P.R. Amable, R.B. Carias, M.V. Teixeira, R. Borojevic // Stem Cell Res Ther. -2013. - Vol. 4. - P.67.
110. Andia I. Platelet-rich plasma biology. Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology / I. Andina, L. Bou,

E. Conde, J. Ferrando, L. Girao, J. Magalon - Barcelona: Ediciones Mayo, 2016. – P. 3–15.

111. Aspenberg P. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats /P. Aspenberg, O. Virchenko // Acta Orthop.Scand. – 2004.- № 7. – P. 593-599.
112. Badakhsh M.H. Rise in cesarean section rate ever a 30-year period in a public hospital in Tehran Iran / M.N. Badakhsh, M. Seifoddin, N. Khodakarami // Archives of Iranian Med. – 2012. - №1. – P. 4-7.
113. Balachandran L. Pregnancy outcome in women with previous one Cesarean section / L. Balachandran, R. Pooja, R. Vaswani, R. Moqotlane // J Clin Diagn Res. – 2014. - Vol.8, № 2.-P. 99 – 102.
114. Bangal V. Vaginal birth after cesarean section / V. Bangal, P. Giri, K. Shinde, S. P. Gavhane // North Am J Med Science. – 2013. – Vol. 5.-№ 2.-P. 140 – 144.
115. Barber E. L. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate / E.L. Barber, L.S.Lundsberg, K. Belanger, C.M. Pettker [et al.] // Obstet. Gyntcol - 2011. – Vol. 118 (1). – P.29-38.
116. Baron J. The consequences of previous uterine scar dehiscence and cesarean delivery on subsequent births / J. Baron, A.Y. Weintraub, T. Eshkoli [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. - 2014. - Vol. 126, № 2. - P. 120-122.
117. Basic E. Ultrasound evaluation of uterine scar after cesarean section and next birth / E. Basic, V. Basic-Cetkovic, H. Kozaric, A. Rama // Medical Arh. – 2012. – Vol. 66. – P. 41 – 44.
118. Beucher G. Maternal benefits and risks of trial of labor versus elective repeat cesarean delivery in women with a previous cesarean delivery / G. Beucher, P. Dolley, S. Levy-Thissier, A. Florian, M. Dreyfus // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report. (Paris). – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 708- 726.
119. Boyle A. Primary cesarean delivery in the United States / A. Boyle, U.M. Reddy, H.J. Landy, C.-C. Huang, R.W. Driggers [et.al.] // Obstet Gynecology - 2013. - Vol. 122, № 1. - P. 33-40.

120. Brown K. Hysteroscopic and laparoscopic management of cesarean scar (niche) defects in symptomatic patients [Электронный ресурс] / K. Brown, Z. Tkacz // J Obstet Gynecol. –2018.–Vol. 38, issue 5.–p. 730. – Режим доступа: https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1444394, свободный.
121. Burnouf T. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine / H.A. Goubran, T.M. Chen, K.L. Ou, M. El-Ekiaby, M. Radosevic // Blood Rev. - 2013. - Vol. 27. - P.77–89.
122. Bushimschi C.S. Rupture of the uterine scar during term labour / C.S. Bushimschi, A.I. Bushimschi, S. Patel [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstetr. – 2005. – Vol. 112, № 1. – P. 38 – 40.
123. Caruana A. From platelet-rich plasma to platelet-rich fibrin: biological achievements and clinical advances in modern surgery / A. Caruana, D. Savina, J.P. Macedo, S.C. Soares // Eur J Dent. – 2019. – Issue 1. – P. 1-7.
124. Caughey A.B. Evidence-Based Labor and Delivery Management: Can We Safely Reduce the Cesarean Rate? / A.B. Caughey // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2017. - Vol. 44, № 4. - P. 523-533.
125. Cela V. Fertility and endocrine outcome after robot-assisted laparoscopic myomectomy (RALM) / V. Cela, L. Freschi, G. Simi, R. Tana, N. Russo, P.G. Artini, N. Pluchino // Gynecol Endocrinol. - 2013. - № 29. - P. 79-82
126. Chaillet N. A cluster-randomized trial to reduce cesarean delivery rates in Quebec / N. Chaillet, A. Dumont, M. Abrahamowicz [et. al.] // N Engl J Med. - 2015. - Vol. 372, № 18. - P.1710-1721.
127. Chamberlain C.S The influence of macrophage depletion on ligament healing / C.S. Chamberlain, E.M. Leiferman, K.E. Frisch [et al.] // Connect. Tissue res. - 2011. – Vol. 52. – P.203 -211.
128. Chen H. Cesarean section or nature birth? Cesarean birth may damage your health / H. Chen, T. Dingliang // Frontiers in psychology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1 – 7. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394138/, свободный.

129. Cook J.R. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study / J.R. Cook, S. Jarvis, M. Knight, M.K. Dhanjal // BJOG. - 2013. - № 120.-P. 85-91.
130. De Pascal M.R. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update / M.R. De Pascale, L. Sommese, A. Casamassimi [et al.] // Transfus Med Rev. - 2015. - Vol. 29. - P. 52-61.
131. Degani N. Caesarean Delivery Rate Review: An Evidence-Based Analysis / N. Degani, N. Sikich // Ont Health Technology Assess Ser. - 2015.- Vol. 15, № 9.-P. 1-58.
132. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF) / European Journal of Obstet. Gynecol. Reproductive Biology – 2013. – Vol. 170, № 1. – P. 25 – 32.
133. Dhurat R. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective / R. Dhurat, M.S. Sukesh // J Cutan Aesthet Surg. - 2014. - Vol. 7. - P. 189–197.
134. Dosedla E. Ultrasonography of the uterus within 6 weeks following cesarean section / E. Doselda, T. Kvasnichka, P. Calda // Cent. Eur. J. Med. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P.235 – 240.
135. Drago L. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity / L. Drago, M. Bortolin, C. Vassena [et al.] // BMC Microbiol. -2013.-P. 13:47.
136. Ellwood D. Every caesarean section must count / D.Ellwood, J.N. Oats //Aust N Z J Obstet Gynaecol. -2016.- Vol.56, № 5.-P. 450-452.
137. Eshkoli T. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births / T. Eshkoli, A.Y. Weintraub, R. Sergienko, E. Sheiner // Am J Obstet Gynecol. - 2013. - № 208. - P 219–27. – Режим доступа https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.037, свободный.

138. Franchini M. Efficacy of platelet-rich plasma as conservative treatment in orthopedics: a systematic review and meta-analysis / M. Franchini, M. Cruciani, C. Mengoli [et.al.] // Blood Transfus. - 2018. - Vol. 16, № 6.-P. 502-513.
139. Fu S.C. Deciphering the pathogenesis of tendinopathy: a three-stage process / S.C. Fu, f C. Rol, Y.C. Cheuk, P.P. Lui, K.M. Chank // Sports Med. Arthrosc Rehabil Ther Technol. – 2010. – P. 1-12.
140. Gibbons L. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary cesarean section performed per year: overuse as a barrier to universal coverage / L. Gibbons, J.M. Belizan, J. Bauer [et al.] // World Health report. – 2010. – 30p.
141. Gilbertie J.M. Pooled Platelet-Rich Plasma Lysate Therapy Increases Synoviocyte Proliferation and Hyaluronic Acid Production While Protecting Chondrocytes From Synoviocyte-Derived Inflammatory Mediators [Электронный ресурс] / J.M. Gilbertie, J.M.Long, A.G. Schubert [et al.] // Front Vet Sci. -2018.- Режим доступа: https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00150, свободный.
142. Goonewardene M. The rising trends in cesarean section rates should we and can we reduce it? / M.Goonewardene,D.M.Kumara, D.R. Arachehi [et al.] // Sri Lanca J. Obstet. Gynecol. – 2012. - № 34. – P. 11 – 18.
143. Grobman W. Vaginal birth after previous cesarean delivery / W. Grobman, J. Ecker // Obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 116, № 2. – P. 450-463.
144. Gyokova E. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after cesarean section / E. Gyokova, Y. Popov, Y. Ivanova-Yoncheva [et al.] // Journal of IMAB. – 2019. – Vol. 25 (1). – P. 2433 – 37.
145. Hruban L. Vaginal birth after previous cesarean section-outcomes analysis 2007-2010 / L. Hruban, P. Janku, P. Ventruba [et al.] // Ceska gynecol. – 2012. – Vol. 77, № 2. - P. 127-132.
146. Huang Y. Platelet-rich plasma for regeneration of neural feedback pathways around dental implants: a concise review and outlook on future possibilities / Y. Huang, M.M. Bornstein, I. Lambrichts [et.al.] // Int J Oral Sci. -2017. - Vol. 9, № 1. - P. 1–9.

147. Hussain S. Lower uterine scar thickness predict timing of next cesarean section in Iraqi pregnant women with previous multiple operations / S. Hussain, U.M.A. Al-Nakkash, M.M. Anas, A.A. Hussein // Journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 12. – P. 17 – 22.
148. Jastrow N. Impact of labor at prior cesarean on lower uterine segment thickness in subsequent pregnancy / N. Jastrow, R.J. Gauthier, G. Gagnon [et al.] // Am J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202, № 6. – P. 563-567.
149. Jordans I.P.M. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure / I.P.M. Jordans, R.A. de Leeuw, S.I. Stegwee, N.N. Amso, P.N. Barri-Soldevila, T. van den Bosch, T. Bourne, H.A.M. Brolmann [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 107 – 115.
150. Keedle H. A narrative analysis of women's experiences of planning a vaginal birth after cesarean (VBAC) in Australia using critical feminist theory / H. Keedle, V. Schmied, E. Burns, H.G. Dahlen [et al.] // - BMC Pregnancy and childbirth. – 2019. - № 19 – Article number 142. – Режим доступа: https://doi.org/10.1186/s12884-019-2297-4, свободный.
151. Kon E. Plate-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions / E. Kon, R. Buda, G. Filardo [et al] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrose. - 2010. - № 18. - P. 472-479.
152. Korb D. Risk of severe maternal morbidity associated with cesarean delivery and the role of maternal age: a population-based propensity score analysis / D. Korb, F. Goffinet, A. Seco, S. Chevret, C. deneux-Tharaux // CMAJ. – 2019.- № 191, issue 13. – P. 352 – 360.–Режим доступа: doi: 10.1503/cmaj.181067, свободный.
153. Krasna. M. Plated get stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro / M. Krasna, D. Domanovic, A. Tomsic, U. Svajger // Acta Dtrmatovenerol. Alp.Panonica Adrial. - 2007. - № 16. – P.105-110.
154. Kumar V. Pathologic basis of disease / V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster – Philadelphia: Elsevier, 2010. – 1465 p.

155. Locati M. Chemokines and their receptors / M. Locati, K. Bonecchi, M. Corsi // Am. J. Clin. Pathol. – 2005 – Vol. 12, № 3 – P. 82-85.
156. Lopez E. Benefits and harms to the newborn of maternal attempt at trial of labor after prior cesarean versus elective repeat cesarean delivery /E. Lopez, J. Patkai, M. Ayoubi, P.H. Jarreau // J. Gynecol. Obstet. Biol. Report (Paris). – 2012. – Vol. 41(8) – P. 727 – 734.
157. Lopez-Vidriero E., The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment / E. Lopez-Vidriero, K.A. Goulding, D.A. Simon [et al.] //Arthroscopy. - 2010. - № 26. - P. 269-278.
158. Lumbiganon P. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007–08 / P. Lumbiganon, M. Laopaiboon, A.M. Gulmezoglu, J.P. Souza, S. Taneepanichskul [et al.] // Lancet. - 2010. - № 375. - P. 490–499.
159. Ludwin A. Evaluation of uterine niche by three-dimensional sonohysterography and volumetric quantification: techniques and scoring classification system // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 53, Issue 1. – P. 139 – 143.
160. Madi J.M. Impact of vaginal delivery after a previous cesarean section on perinatal outcomes / J.M. Madi, J. Deon, R.L. Rombaldi [et al.] // Rev. Bras. Gynecol. Obstet. – 2013. - Vol. 35, № 11. - P 516 – 522.
161. Main. EK Creating a public agenda for maternity, safety and quality in cesarean delivery / E.K. Main, C.H. Morton, K. Melsop, G. Giuliani, J.B. Gould. // Obstet. Gynecol. – 2012. - Vol. 120, № 5.- P. 1194-1198.
162. Marques L.F. Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications / L.F. Marques, T. Stessuk, I.C. Camargo [et al.] // Platelets. - 2015.- Vol. 26. - P.101–113.
163. Marx R.E. Platelet- Rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP / R.E. Marx //Implant Dent. 2001. - Vol.10. - P. 255–258.
164. Matras N. Die Wirkungen wershiedener Fibrinpraparate auf Kontinuital strennungen der Rattenhaut / N. Matras // Osterr. Z. Stomatol. – 1970. - № 67. - P. 338-359.

165. Mazzocca A.D. An in vitro evaluation of the anti-inflammatory effects of platelet-rich plasma, ketorolac, and methylprednisolone / A.D. Mazzocca, M.B. McCarthy, J. Intravia [et al.] // Arthroscopy. - 2013. - Vol. 29. - P. 675–83.
166. Metz T.D. Simple, validated vaginal birth after cesarean delivery prediction model for use at the time of admission / T.D. Metz, G.J. Stoddard, E. Henry, M. Jackson, C. Holmgren, S. Esplin // J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 122, №3. – P. 571 – 578.
167. Middleton K.K. Evaluation of the effect of platelet rich plasma therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries / K.K. Middleton, V. Barro, B. Muller, S. Terada, F.H. Fu // Iowa orthopedic journal. -2012. – Vol. 32, № 8 – P.307-312.
168. Mishra A. Vieira A. Sports medicine application of platelet rich plasma / A. Mishra, K. Harmon, J. Woodall // Curr pharm biotechnol. – 2012. – Vol. 13, №7 – P. 1185-1195.
169. Morris T. Race, Insurance Status, and Nulliparous, Term, Singleton, Vertex Cesarean Indication: A Case Study of a New England Tertiary Hospital / T. Morris, O. Meredith, M. Schulman, C.H. Morton // Women's Health Issues. - 2016. - Vol. 26, № 3. - P. 329-335.
170. Mueller M. Analysis of cesarean section rates over time in a single Swiss centre using a ten-ground classification system [Электронный ресурс] / M. Mueller, L. Kolly, M. Baumann, S. Imboden, D. Surbek // Swiss medical weekly. – 2014.- № 144. – Режим доступа: https://doi.org/10.4414/smw.2014.13921, свободный.
171. Nazari L. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: a double-blind RCT / L. Nazari, S. Salehpour, S. Hoseini, S. Zadehmodarres, E. Azargashb // Int Reprod Biomed. – 2019. – Vol. 29 (6). – P. 443 – 448.
172. Nezhat G. Cesarean scar defects: what is it and how should it be treated? / G. Nezhat, L. Grace, R. Soleimannjad, G.M. Razavi // OBG Management. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 32 – 39.

173. Niino Y. The increasing cesarean rate globally and what we can do about it / Y. Niino // The Bioscience trends. – 2011. – Vol. 5, № 4. – P. 139 – 150.
174. OECD Health Statistics. Health at a Glance 2013: OECD indicators [Электронный ресурс] / OECD Publ. - 2013. – 210 p. – Режим доступа: http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013.pdf, свободный
175. Orhan A. Different treatment modalities and outcomes in cesarean scar pregnancy: a retrospective analysis of 31 cases in a university hospital / A. Orhan, I. Kasapoglu, B. Chetinkaya Demir, K. Ozerkan, N. Duzok, G. Uncu// Gynecol Pol. – 2019. - № 90 (6). – P. 291 – 307.
176. Osser O.V. Cesarean section scar detects: agreement between transvaginal sonographic findings with and without saline contrast enhancement /O.V. Osser, L. Jokubkiene, L. Valentin // Ultrasound Obstet Gynecol. -2010. - Vol. 35, №1.- P. 75-83.
177. Paleari L. Rates of cesarean section of two types of private hospitals: restricted-access and open access / L. Paleari, L. Gibson, S. Chacon, V. Ramil, J.M. Belizan // Gynecology Obstet Mex. – 2012. - Vol. 80, № 4. - P.263 – 269.
178. Patah L.E. Models of childbirth care and cesarean rates in different countries / L.E. Patah, A.M. Malik // Rev. Saude. Pablica. – 2011. - Vol. 45 - № 1. – P. 1–9.
179. Pearson J.A. Quantification of risk of emergency cesarean during labor after previous cesarean section / J.A. Pearson, S.D. Eckford // J Obstet Gynecol. – 2013. - Vol. 33, № 7. - P. 692-694.
180. Piccin A. Platelet gel: a new therapeutic tool with great potential / A. Piccin, A.M. Di Pierro, L. Canzian [et al.] // Blood Transfus. - 2017. - Vol.15. № 4. - P.333–340.
181. Purtskhvanidze K. Functional outcome of revitrectomy with autologous platelet concentrate of autologous whole blood / K. Purtskhvanidze, B. Fruhsorger, S. Bartscgh, J. Hedderich, J. Roider, F. Treumer // Ophthalmologica. – 2018. – Vol. 239 (1). – P. 19 – 26.

182. Qahtani N.A. Fertility after complete uterine rupture / N. Al Qahtani // Curr Opin Obstet Gynecol. - 2013. - № 25. – P. 214-219.
183. Quinlan J.D. Cesarean delivery: counseling issues and complication management / J.D. Qiunlan, NJ. Murphy // Am Fam Physician. - 2015. -Vol. 91.- № 3. - P. 178-184.
184. Ramos-Torrecillas J. Clinical utility of growth factors and platelet-rich plasma in tissue regeneration: a review / J. Ramos-Torrecillas, E. De Luna-Bertos, O. García-Martínez [et al.] // Wounds. - 2014. - Vol. 26. - P. 207–213.
185. Roberge S. Systematic review of cesarean scar assessment in the nonpregnant stat: imaging techniques and uterine scar defect / S. Roberge, A. Boutin, N. Chaillet [et.al.] //Am. J. Perinatol. - 2012. - Vol. 29. - № 6. - P. 465-471.
186. Robson S.J. Thirty years of the World Health Organization's target caesarean section rate: time to move on / S.J. Robson, C.M. De Costa // Med J Aust. - 2017. - Vol. 206. - № 4. - P. 181-185.
187. Ronel D. Trends, risk factors and pregnancy outcome in women with uterine rupture / D. Ronel, A. Wiznitzer, R. Sergienko, A. Zlotnik, E. Sheiner // Arch Gynecol Obstet. - 2012. - № 285. - P 317-321.
188. Sacala C. Maternity care and liability: pressing problems, substantive solutions / C. Sacala, Y.T.Yang, M.P. Corry // Womens health issues. – 2013. – Vol. 23. – P. 7 – 13.
189. Salman L. Complicated primary cesarean delivery increases the risk for uterine rupture at subsequent trial of labor after cesarean / L. Salman, L. Hiersch, A. Shmueli, E. Krispin, A. Wiznitzer, R. Gabbay-Benziv // Arch Gynecol Obstet. – 2018. – Vol. 298, Issue 2. – P. 273-277.
190. Salman L. Urinary bladder injury during cesarean delivery: Maternal outcome from a contemporary large case series / L. Salman, S. Aharony, A. Shmueli [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2017. - Vol. 213. - P. 26-30.
191. Sargent J. Vaginal Birth After Cesarean Trends: Which Way Is the Pendulum Swinging? / J. Sargent, A.B. Caughey / Obstet Gynecol Clin North Am. – 2017.- Vol. 44, № 4. - P. 655-666.

192. Scott J.R. Intrapartum management of trial of labor after cesarean delivery: evidence and experience / J.R. Scott // Obstetrics Gynecology – 2014. – Vol. 121. - № 2. – P. 157 – 162.
193. Seeger M.A. The Roles of Growth Factors in Keratinocyte Migration / M.A. Seeger, A.S. Paller. // Adv Wound Care (New Rochelle). - 2015. - Vol. 4. - P. 213-224.
194. Sentilhes L. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) / L. Sentilhes, C. Vayssiere, G. Beucher [et al.] // Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2013. - Vol.170. - № 1. – P. 25 – 32.
195. Setta H.S. Safe platelet rich plasma versus platelet poor plasma in the management of diabetic foot ulcers? A comparative study / H.S. Setta, A. Elshahat, K. Elsherbuny, K. Massoud // Int wound journal. - 2011. – Vol. 8 – P. 307-312.
196. Shahid M. Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders / M. Shahid, R.R. Kundra // EFORT Open Rev. - 2017. - Vol. 2. - № 2. - P. 28–34.
197. Shorten A. The importance of mode of birth after previous cesarean: success, satisfaction and postnatal health / A. Shorten, B. Shorten // J. Midwifery Women's Health. – 2012. –Vol.57, № 2. – P.126 -132.
198. Singh S. Comparative (Quantitative and Qualitative) Analysis of Three Different Reagents for Preparation of Platelet-Rich Plasma for Hair Rejuvenation / S. Singh // Journal Cutan Aesthet Surg. – 2018. - Vol. 11, № 3. - P. 127-131.
199. Sonmez A.B. Applications of basic fibroblastic growth factor (FGF-2, bFGF) in dentistry / A.B. Sonmez, J. Castelnuovo // Dent Traumatol. - 2014. - Vol. 30. - P. 107-111.
200. Stellos K. Platelets in regeneration / K. Stellos, S. Kopf, A. Paul., A. Marquardt [at al.] // Semin Thromb – 2012. – Vol. 4. – P. 1 – 18.
201. Studsgaard A. Trial of labor compared to repeat cesarean section in women with no other risk factors than a prior cesarean delivery / A. Studsgaard,

M. Skorstengaard, J. Glavind [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2013. – Vol. 92. - № 11. – P. 1256 – 1263.

202. Sturzenegger K. Risk factors of uterine rupture with a special interest to uterine fundal pressure / K. Sturzenegger, L. Schäffer, R. Zimmermann, C. Haslinger // J Perinat Med. - 2017. - Vol. 45, № 3. - P. 309-313.
203. Tahseen S. Vaginal birth after two cesarean section (VBAC – 2) – a systematic review with meta-analysis of success rate and adverse outcomes of VBAC – 2 versus VBAC – 1 and repeat (third) cesarean section / S. Tahseen,M. Griffiths // J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 117.-№ 1. – P. 5 – 19.
204. Tanos V. Uterine scar rupture – prediction, prevention, diagnosis and management / V. Tanos, Z.A. Toney // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2019. - № 1. – P. 1 – 7.
205. Teixeira C. The Brazilian preference: cesarean delivery among immigrants in Portugal / S. Correia, C.G.Victora, H. Barros // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, №3. – P. 307-314.
206. Thanathanee O. Contamination risk of 100% autologous serum eye drops in management of ocular surface diseases / O. Thanathanee, W. Phanphruk, O. Anutarapongpan [et al.] // Cornea. -2013. - Vol. 32. - P. 1116–1119.
207. Thisted D.L.A. Operative technique at cesarean delivery and risk of complete uterine rupture in subsequent trial of labour at term. A registry case-control study [Электронный ресурс] / D.L.A. Thisted, L.H. Mortensen, L. Hvidman, L. Krebs // PloS One. – 2017. – Vol. 12 (11). – Режим доступа: https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1444394, свободный.
208. Torres J.A.Caesarean section and neonatal outcomes in private hospitals in Brazil: comparative study of two different perinatal models of care / R.M. Domingues, J. Sandall, Z. Hartz, S.J. Gama, M.M. Filha, A.O. Schilithz, M.C. Carmo Leal // Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. – 2014. - № 30. – P. 1-12

209. Tower A.M. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications / A.M. Tower, G.N. Frishman // J Minim Invasive Gynecol. - 2013.- Vol. 20, №5. - P. 562–572.
210. Uddin S.F. Rates and success rates of trial of labor after cesarean delivery in the United States, 1990 – 2009 / S.F. Uddin, A.E. Simon // Child health J. – 2013. – Vol.17, № 7. – P.1309 – 1314.
211. Uppal T. Sonographically detected cesarean scar defects and menstrual irregularity / T. Uppal, V. Lanzarone, M. Mongelli // J. Obstet. Gynecol. – 2011.– Vol. 31, № 5. – P. 413 – 416.
212. Vaginal birth after cesarean delivery. Practice Bulletin No. 184.American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. - 2017.-Vol.130. - P.1167-1169.
213. Van Buul G.M. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes / G.M. Van Buul, W.L. Koevoet, N. Kops [et al.] // Am J Sports Med. - 2011. - Vol. 39. - P.2362–2370.
214. Velvoort A.J. Why do niches develop in cesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development / A.J. Velvoort, L.B. Uittenbogaard, W.J. Hehenkamp, H.A. Brolmann, B.W. Mol, J.A. Huirne // Human reproduction. – 2015. – Vol. 30 (12). – P. 2695 – 2702.
215. Vilchez G., Contemporary epidemiology and novel predictors of uterine rupture: a nationwide population-based study / G. Vilchez, S. Nazeer, K. Kumar [et. al.] //Arch Gynecol Obstet. - 2017. - Vol. 296, № 5. - P. 869-875.
216. West H.M. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section / H.M. West, M. Jozwiak, J.M. Dodd // Cochrane Database Syst Rev. - 2017. - Vol. 9.-P. 6.
217. Wilson-Leedy J.G. Reduction in the Cesarean Delivery Rate After Obstetric Care Consensus Guideline Implementation / J.D. Wilson-Leedy, A.J. Di Silvestro, J.T. Repke, J.M. Pauli // Obstetrics and Gynecology. - 2016. - Vol.128. - № 1. - P.145-152.

218. Ye J. Searching for the optimal rate of medically necessary cesarean delivery / J. Ye, A.P. Betrán, V.M. Guerrero [et.al.] // Birth. - 2014. - Vol. 41. - № 3. - P. 237-244.
219. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens / M.R. Yeaman // Cell. Mol. Life Set.– 2010. – Vol. 67. - № 4. - P. 525-544.
220. Zhang J., Platelet rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes / J. Zhang, J.H. Wang // Am. J Sports medicine. – 2010. – Vol. 38. – P. 2477-2486.