

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА АННА АНДРЕЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ
ПАЦИЕНТОК ПРИ ПРИРАЩЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Баринов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2, заведующий кафедрой

Мусин Ильнур Ирекович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «08» декабря 2026 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2) и на официальном сайте www.almazovcentre.ru

Автореферат разослан «__» октября 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.04
доктор медицинских наук, профессор



Лейдерман
Илья Наумович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Плацентарная адгезивно-инвазивная патология (ПАИП), или приращение плаценты, сохраняет за собой статус одного из опаснейших осложнений беременности в практике акушера-гинеколога, сопряженного с высоким риском развития массивного интраоперационного кровотечения.

Опубликованные в 2021 году данные показывают, что уровень заболеваемости приращением плаценты вырос примерно в 18 раз [Shazly SA., 2021]. Материнская летальность при несвоевременной диагностике и позднем обращении достигает 30% [Nieto-Calvache AJ, 2021], но и при своевременной диагностике держится на уровне 7% [Mogos MF, 2025]. Несмотря на совершенствование хирургических методов гемостаза [Искандарова А.Р., 2024; Сухих Г.Т., 2024; Nabhan A.E., 2022], а также появление возможностей для снижения интраоперационной кровопотери и сохранения матки [Curpan t., 2021; Murayama Y., 2021; Shazly S.A., 2021], их применение требует своевременной диагностики патологии [Anderson-Bagga F. M., 2022; Arakaza A., 2022; Schwickert A., 2021; Liu X., 2021]. Пренатальная диагностика степени вставания плаценты также важна для прогнозирования течения беременности, оптимизации срока и метода родоразрешения. Различные исследования указывают на то, что от одной до двух третей случаев приращения плаценты остаются не диагностированными до родоразрешения [Pan S, 2024].

На данный момент продолжается поиск идеального скринингового лабораторного маркера приращения плаценты, который позволил бы оптимизировать антенатальную постановку диагноза. Исследователями рассматриваются различные группы биомаркеров, которые могут быть использованы: белки и ферменты, ассоциированные с течением беременности; факторы роста; факторы ангиогенеза [Макухина Т.Б., 2022; Zhang T., 2022] и деградации клеточного матрикса [Zhang T., 2022]; побочные продукты процесса распада матрикса [Ozler S., 2021]; ряд внеклеточных везикул и свободных мРНК [Zhang T., 2022]; эндокринные гормоны [Ozler S., 2021]. Тем не менее полученные данные крайне противоречивы.

Имеющиеся исследования значимо ограничены взаимосвязью исследуемых маркеров с иными патологическими процессами [Zhang T., 2022], что диктует необходимость дальнейшего поиска биохимических и молекулярных маркеров приращения плаценты и комплексного их применения с имеющимися инструментальными методами обследования в диагностике патологии и прогнозировании гестационных осложнений, ассоциированных с ней.

Цель исследования

Улучшение исходов беременности при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии путем своевременного прогнозирования рисков перинатальных осложнений и кровотечения при родоразрешении.

Задачи исследования

1. Изучить данные акушерско-гинекологического, соматического анамнеза, особенностей течения 1-го триместра беременности, клинического и инструментального обследования для выявления дополнительных факторов риска развития приращения плаценты.
2. Оценить течение беременности при приращении плаценты с целью поиска прогностических факторов риска гестационных осложнений.
3. Оценить причины недонашивания беременности у женщин с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией на основании клинико-инструментального обследования.
4. Оценить роль матриксных металлопротеиназ в диагностике приращения плаценты и развития гестационных осложнений.
5. Установить клинические, лабораторные и инструментальные факторы риска массивного кровотечения при родоразрешении пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией.

Научная новизна исследования

Установлены дополнительные факторы риска приращения плаценты в 1-м триместре беременности на основе данных анамнеза, лабораторного и инструментального обследования. На основе полученных данных построены уравнение дискриминантной функции и шкала прогнозирования приращения плаценты на ранних сроках (12–16 недель). Доказано, что матриксная металлопротеиназа-9 является самостоятельным индикатором приращения плаценты – уровень матриксной металлопротеиназы-9 более 700 пг/мл позволяет диагностировать приращение плаценты в 28 недель беременности с 90,5% точностью. Установлена значимость уровня тиреотропного гормона и подтверждена значимость соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста в диагностике приращения плаценты.

Установлены специфические факторы риска угрозы прерывания беременности при приращении плаценты в каждом триместре беременности на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Установлены новые лабораторные маркеры высокого риска интраоперационного кровотечения: соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста, плацентарная щелочная фосфатаза, тиреотропный гормон и матриксная металлопротеиназа-9.

Доказано, что наличие более 4-х зон гиперваскуляризации по данным магнитно-резонансной томографии ассоциировано с повышением частоты и выраженности кровянистых выделений при беременности и объемом кровопотери в родах.

На основании изучения концентрации матриксных металлопротеиназ у пациенток с приращением плаценты установлен вклад воспалительного процесса в патогенез приращения плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании дополнительных анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов риска приращения плаценты создана шкала риска приращения плаценты в 12–16 недель

беременности для пациенток с акушерско-гинекологическими факторами риска приращения плаценты. Предложена формула на основе дискриминантного анализа, которая может быть использована при создании программного обеспечения для прогнозирования приращения плаценты. Данные разработки обеспечат возможность своевременной маршрутизации и родоразрешения пациенток с приращением плаценты.

На основании анамнестических факторов, лабораторных и инструментальных показателей сформирована группа риска по развитию кровотечений на сроке до 28 и после 28 недель беременности, являющихся причиной досрочного elective родоразрешения. Создана шкала риска кровотечения при беременности, позволяющая персонифицировать подход к ведению беременных с рубцом на матке.

Определены факторы риска массивного кровотечения при родоразрешении пациенток с приращением плаценты на основании клинических, лабораторных и инструментальных методов, требующие планировать дополнительные методы гемостаза при родоразрешении с целью выполнения органосохраняющей операции.

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное когортное исследование. Диссертационное исследование включало три последовательных этапа: проспективный сбор клинического материала, ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода и этап математического анализа полученных результатов.

Диссертационное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период 2023 по 2026 гг. в рамках Государственного задания 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке».

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. На основании подтвержденных и вновь выявленных клинико-анамнестических (хронический эндометрит и цервицит, выскабливание полости матки), ультразвуковых (длина цервикального канала менее 3 см; толщина миометрия менее 1,3 мм) и лабораторных маркеров (тиреотропный гормон) создана шкала риска развития приращения плаценты у пациенток на сроке 12–16 недель, разработана формула дискриминантной функции для использования в программном обеспечении.

2. Ведущим осложнением беременности при приращении плаценты является угроза прерывания с рецидивирующими кровянистыми выделениями из половых путей, которые встречаются в 2 раза чаще и являются основанием для преждевременного родоразрешения у каждой 5-й женщины. Установленные дополнительные факторы риска недонашивания беременности при приращении плаценты позволяют сформировать группы риска, требующие персонифицированного подхода с проведением профилактики синдрома дыхательных расстройств плода и планированием родоразрешения. На основании полученных данных предложены шкалы риска развития

кровотечения при беременности с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией в каждом триместре беременности, а также шкала оценки вероятности досрочного родоразрешения.

3. На объем кровотечения при родоразрешении пациенток с приращением плаценты и проведении метропластики влияет не только степень приращения плаценты, но и клиничко-анамнестические факторы риска. Создана формула прогнозирования степени кровотечения в родах на основании наличия анамнестических факторов (развитие истмико-цервикальной недостаточности, преждевременное родоразрешение), данных лучевых (расположение и вращение плаценты в области внутреннего зева и по передней стенке, степень гиперваскуляризации) и лабораторных методов обследования (снижение уровня соотношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста и тиреотропного гормона и повышение уровня плацентарной щелочной фосфатазы).

4. Изменение уровня матриксных металлопротеиназ при приращении плаценты, а также элевация нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения подтверждают активность системы воспаления при беременности с приращением плаценты. Доказана роль матриксных металлопротеиназ 2 и 9 в диагностике приращения плаценты, прогнозировании гестационных осложнений и массивного кровотечения в родах. Предложено определение соотношения матриксной металлопротеиназы-9 и плацентарного фактора роста к концентрации матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-12, что повышает точность диагностики приращения плаценты до 92,5%.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность диссертационного исследования обеспечена репрезентативностью выборки, строгими критериями включения пациенток в группы обследования и корректной статистической обработкой данных.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из которых 4 статьи представлены в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено 4 свидетельства о государственной регистрации базы данных, патент на изобретение «Способ прогнозирования вращаения плаценты у беременных».

Результаты диссертационного исследования представлены на конкурсе молодых ученых в рамках Международного научно-образовательного Конгресса, посвященного 50-летию Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (Казахстан, 2025 год).

Объем и структура диссертации

Диссертация включает в себя введение, 4 главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Диссертационное исследование представлено на 191 странице машинописного текста. Список литературы состоит из 135 источников, включая 20 отечественных и 115 зарубежных. Работа содержит 23 рисунка и 48 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

В исследование включены 216 пациенток на сроке 24-30 недель гестации: основная группа, n=134, группа сравнения, n=82. Общими критериями включения пациенток в исследование являлись наличие полной медицинской документации и наблюдение в женской консультации с I триместра; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерий включения в основную группу: приращение плаценты по данным эхографии. Критерий включения в группу сравнения: наличие рубца на матке после 1 и более операций кесарева сечения в анамнезе, предлежания плаценты или иных факторов риска врастания плаценты. Критерии невключения в исследование для всех групп: злокачественные новообразования любой локализации, в т.ч. и в анамнезе; сердечно-сосудистая патология, сопряженная с системной гипоксией; системные аутоиммунные заболевания; трофобластическая болезнь, тромбогематома в данную беременность; нарушения углеводного обмена, ожирение; соматические заболевания, сопряженные с нарушением процесса ангиогенеза и сосудистой дисфункцией. Критериями исключения для всех групп являлись: развитие преэклампсии в данную беременность; отказ пациентки от проведения магнитно-резонансной томографии плаценты; острое инфекционное заболевание с тяжелым течением или обострение хронического заболевания на момент проведения исследования; родоразрешение в иной медицинской организации.

Всем пациенткам проводилось динамическое наблюдение в течение беременности, забор крови для оценки лабораторных маркеров приращения плаценты в 26-30 недель гестации. Пациентки родоразрешались в условиях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, с последующей оценкой особенностей операции или течения родов и наблюдением в послеродовом периоде до момента выписки из стационара. По результатам родоразрешения все исследуемые были перераспределены в группы в зависимости от наличия или отсутствия приращения плаценты по интраоперационным данным и результатам гистологического исследования миометрия.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование плаценты трансабдоминальным и трансвагинальным доступом (аппарат Voluson E10, GE Healthcare), при обнаружении УЗ-признаков глубокой инвазии плаценты выполнялось МРТ плаценты с описанием расположения плаценты и значимых патологических находок на основе DASP-сегментации беременной матки (патент №2748739, 2021). Гематологическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе Sysmex XS 1000i (Япония) методом проточной цитофлуорометрии. Определение растворимой фарнезил-янтарной кислоты fms-типа тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и плацентарного фактора роста (PlGF) проводилось электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов «Elecsys sFlt1» и «Elecsys PlGF» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Определение уровня матриксных металлопротеиназ, плацентарной щелочной фосфатазы проводилось методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом, многоканальном иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием наборов ELISA kit (MMP2, MMP9, MMP12 – Cloud-Clone Corp.) и ELISA kit (ALPP – Cloud-Clone Corp.). Гистологическое исследование проведено по стандартной методике.

Статистический анализ данных производился с использованием математического пакета IBM SPSS Statistics 27.0, StatSoft Statistica 7 (StatSoft Inc).

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Средний возраст пациенток в основной группе составил $36,1 \pm 4,8$, в группе сравнения – $35,2 \pm 5,2$ ($p=0,258$). Беременные женщины обеих групп сопоставимы также по весу и индексу массы тела ($p=0,598$; $0,686$). Пациентки исследуемых групп сопоставимы по соматическому статусу. Анемия беременных значимо достоверно чаще встречается в основной группе ($p=0,015$).

Пациентки исследуемых групп сопоставимы по числу беременностей, родов и предшествующих операций кесарева сечения, сопутствующей гинекологической патологии и по частоте проведения оперативных вмешательств на органах малого таза (Таблица 1). В основной группе чаще проводились индуцированные хирургические аборт ($p=0,032$), а также наблюдается тенденция к более короткому периоду между операциями кесарева сечения ($p=0,069$). В основной группе чаще встречаются хронические инфекционные процессы органов малого таза ($p=0,005$), а также большее число женщин имеет в анамнезе дисплазию шейки матки. В основной группе чаще проводилась эмболизация магистральных сосудов органов малого таза (маточные артерии, яичниковые вены).

Таблица 1 – Структура заболеваний органов малого таза и предшествующих оперативных вмешательств у пациенток исследуемых групп

Заболевание органов малого таза / Оперативное вмешательство	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
ВЗОМТ	66	49,3	25	30,5	0,005
Миома матки	12	20,0	3	15,0	1,0
Дисплазия шейки матки (CIN)	7	5,2	1	1,2	0,159
Выскабливание полости матки (ВПП)	47	35,1	21	25,6	0,036
Вакуум-аспирация содержимого полости матки	9	6,7	4	4,9	0,687
Эмболизация магистральных сосудов	6	4,5	0	–	0,085
Примечание – ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза					

Кровянистые выделения из половых путей, как основное клиническое проявление ПАИП, вносят существенный вклад в структуру недонашивания беременности у пациенток основной группы ($p=0,004$), в связи с чем рассмотрены отдельно. У пациенток основной группы значимо чаще наблюдаются кровянистые выделения из половых путей с прогрессивным нарастанием частоты с течением беременности ($0,006$; $0,002$; $0,001$). Кроме того, наблюдается нарастание зависимости клинических проявлений ПАИП в зависимости от степени приращения плаценты. В то же время частота клинических проявлений в основной группе не зависит от наличия рубца на матке после операции кесарева сечения ($p=0,57$; $0,2$; $0,374$), и только в 3-м триместре ассоциирована с наличием

полного предлежания плаценты ($p=0,016$). Структура факторов риска развития кровянистых выделений по триместрам представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Факторы, вносящие вклад в риск развития кровянистых выделений из половых путей у пациенток основной группы

Фактор	Кровянистые выделения до 22 недель			
	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
CIN	4,71	1,002	22,31	0,036
Polip	3,59	1,002	13,32	0,046
Cyst	3,13	1,001	10,13	0,048
DTC	14,29	1,54	132,99	0,012
BЗОМТ	2,03	1,001	4,58	0,052
Фактор	Кровянистые выделения с 22 по 28 неделю			
	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
CIN	1,73	1,31	9,39	0,036
DTC	2,89	1,46	18,25	0,003
MP	8,83	1,769	10,45	0,038
ICD	9,58	2,55	10,04	0,001
KB 22 +	2,44	1,004	6,12	0,001
Фактор	Кровянистые выделения после 28 недель			
	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
DTC	4,14	1,66	25,9	0,003
PE	6,07	1,43	25,7	0,017
ICD	15,29	3,12	74,8	0,001
BЗОМТ	2,42	1,102	5,3	0,032
KB 22-28 +	13,56	4,98	37,02	0,001
Примечание:				
1. CIN – дисплазия шейки матки				
2. Cyst – кисты яичников				
3. DTC - диатермоконизация				
4. ICD – истмико-цервикальная недостаточность				
5. MP - метропластика				
6. PE – полипэктомия				
7. Polip – полип эндометрия и/или шейки матки				
8. BЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза				
9. Кровянистые выделения 22 + – кровянистые выделения из половых путей до 22 недель				
10. Кровянистые выделения 22–28 + – кровянистые выделения из половых путей с 22 до 28 недель.				

Особенности данных ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии плаценты у пациенток исследуемых групп

Ранним признаком приращения плаценты является аномальное по отношению к внутреннему зеву расположение хориона (предлежание/низкое положение) ($p = 0,809$; $p=0,001$), частота визуализации данного признака коррелирует также со степенью приращения плаценты ($p = 0,556$;

$p=0.001$). В 4,3% случаев в основной группе отмечается смещение плаценты относительно внутреннего зева по мере прогрессирования беременности, в то время как в группе сравнения данный феномен наблюдается в 15,8% случаев ($p=0,022$). В 55,6% случаев у пациенток основной группы наблюдалось полное предлежание плаценты, в то время как у абсолютного большинства (91.5%) пациенток группы сравнения плацента располагалась нормально.

Длина цервикального канала и толщина миометрия в области нижнего сегмента матки в 12-16 недель беременности отрицательно связаны со степенью ПАИП ($\rho = -0,255$; $p=0,001$), что позволяет применять данные признаки при определении риска глубокого врастания плаценты (Рисунок 1). УЗ-признаки ПАИП в 12-16 недель не ассоциированы с последующими клиническими проявлениями патологии после 22 недель.

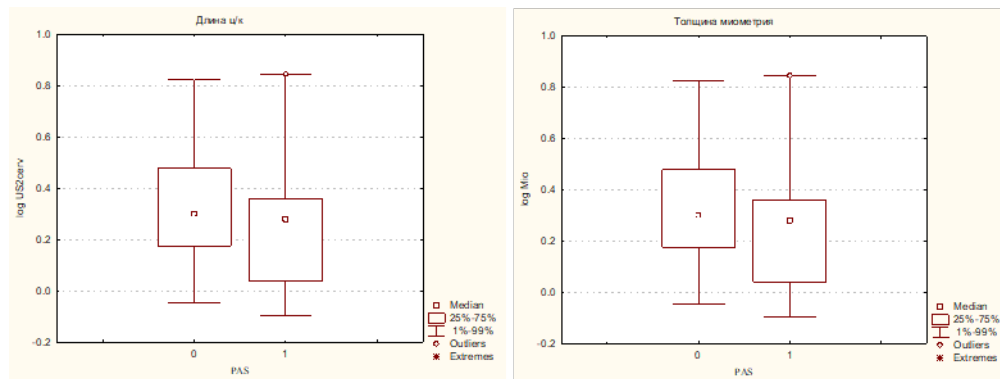
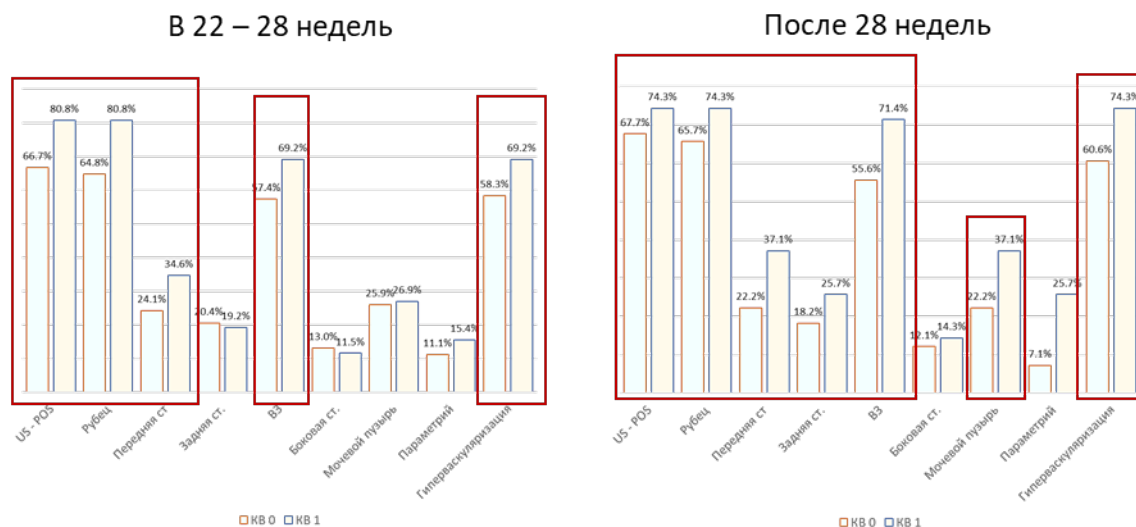


Рисунок 1 – Длина цервикального канала и толщина миометрия в области рубца на матке при приращении плаценты

У пациенток основной группы с рубцом на матке после операции кесарева сечения в 52% случаев плацента располагается по передней стенке, в т.ч. в области послеоперационного рубца. В то же время в подгруппах женщин без рубца на матке и у пациенток с рубцом на матке группы сравнения в 50-62% плацентация происходит по задней стенке. Расположение плаценты в области рубца на матке чаще наблюдается при приращении плаценты ($p=0,001$), что позволяет рассматривать данный УЗ-признак как самостоятельный фактор риска ПАИП. Частота кровянистых выделений из половых путей до 22 недель не связана ни с расположением плаценты ($p=0,704$), ни со степенью приращения плаценты по различным стенкам матки (0,819 - 0,238). Развитие кровянистых выделений из половых путей до 28 недель и в 3-м триместре сопровождается поздними УЗ-признаками гиперваскуляризации ($\rho=0,193$, $p=0,005$; $\rho =0,270$, $p=0,001$) и большей частотой выявления лакун ($\rho=0,157$, $p=0,021$; $\rho =0,270$, $p=0,001$). Также наблюдается связь клинических проявлений с расположением плаценты и степенью приращения плаценты в области рубца, которая сохраняется и в 3-м триместре (Рисунок 2). Клинические проявления ПАИП в 3-м триместре сопровождаются также УЗ-признаками прорастания плаценты в параметрий ($\rho =0,317$, $p=0,001$).

В исследуемых группах низкое расположение и предлежание хориона и наличие УЗ-признаков приращения хориона по данным УЗИ в 12-16 недель сопряжено с уменьшением срока гестации при родоразрешении ($p=0.001$; 0.037) и увеличением объема кровопотери в родах ($p=0.001$;

0.001). Пациентки с преждевременными родами также чаще имеют полное предлежание плаценты по данным УЗИ ($p=0,001$).



Примечание: 1. US-POS – расположение плаценты в область рубца, 2. ВЗ – внутренний зев

Рисунок 2 – Связь ультразвукового исследования плаценты с риском угрозы прерывания при приращении плаценты

В ходе исследования для пациенток основной группы был введен условный параметр USsquareM (объем прорастающей плаценты), выраженный в условных единицах (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка условного объема прорастающей плаценты по данным ультразвукового исследования в 22-28 недель гестации

Показатель	Основная группа (n=134)				p-value
	Подгруппа 1.16 (PAS 1)	Подгруппа 1.26 (PAS 2)	Подгруппа 1.36 (PAS 3a)	Подгруппа 1.46 (PAS 3b, 3c)	
USsquareM, у.е. Me [IQR]	3,5 [1,0– ,0]	3,5 [3,0–5,5]	2,5 [1,0–5,88]	4,0 [2,0–7,5]	0,001
Примечание – USsquareM – условный объем прорастающей плаценты					

Условный объем прорастающей плаценты возрастает согласно предполагаемой степени глубины патологии ($p=0,001$). Наблюдается значимая связь развития гемодинамически значимой анемии с большим условным объемом прорастающей плаценты ($p=0.022$). Большой условный объем прорастающей плаценты влияет также на объем интраоперационного кровотечения ($p=0,001$).

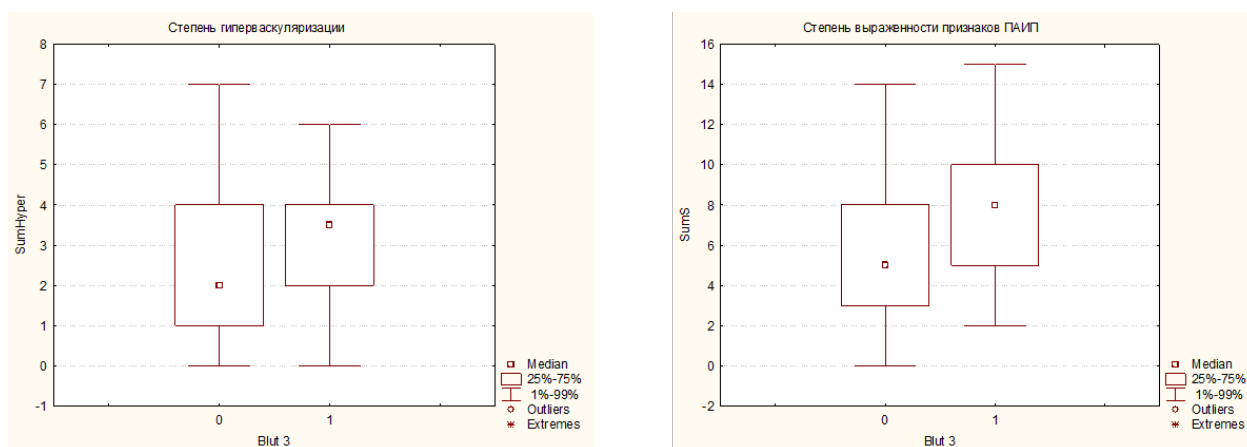
Встречаемость различных МР-признаков приращения плаценты в зависимости от степени тяжести патологии представлена в Таблице 4.

Сумма признаков ПАИП положительно коррелирует со степенью приращения плаценты, позволяя достоверно различить PAS 1 и 2 от PAS 3 а-с.

Таблица 4 – Основные МР-признаки приращения плаценты у пациенток исследуемых групп

Признак	Основная группа n=116								Группа сравнения n=9		p- value
	Подгруп на 1.1б (PAS 1) (n=13)		Подгруп а 1.2б (PAS 2) (n=40)		Подгруп а 1.3б (PAS 3a) (n=21)		Подгруп а 1.4б (PAS 3b, 3c) (n=42)				
гетерогенность плаценты	3	23%	17	43%	10	48%	38	91%	1	11,1%	0,001
плацентарные лакуны	2	15%	7	18%	7	33%	26	62%	3	33,3%	0,003
маточная грыжа	—	—	3	8%	7	33%	26	62%	—	—	0,001
истончение миометрия	9	69%	18	45%	9	43%	32	76%	3	33,3%	0,004
истончение ретроплацентарной Т2- темной зоны	5	38%	25	63%	18	86%	40	95%	2	22,2%	0,001
отложения фибрина	—	—	15	38%	4	19%	23	55%	—	—	0,003
участки ишемии плаценты	—	—	—	—	1	5%	8	19%	—	—	0,042
прерывистость стенки мочевого пузыря	—	—	3	8%	7	33%	31	74%	—	—	0,001
утолщение плаценты	5	38%	17	43%	6	29%	29	69%	5	56%	0,5
РПГВ	9	69%	28	70%	21	100%	37	88%	2	22,2%	0,001
ИПГВ	2	15%	5	13%	6	29%	17	41%	1	11,1%	0,064
ИМГВ	4	31%	18	45%	10	48%	29	69%	2	22,2%	0,001
ПЦГВ	—	—	10	25%	11	52%	25	60%	1	11,1%	0,001
ПМГВ	—	—	1	3%	—	—	6	14%	—	—	0,006
МЯА	1	8%	5	13%	3	14%	22	52%	—	—	0,005
Примечание: 1. ИПГВ – интраплацентарная гиперваскуляризация 2. ИМГВ – интрамуральная гиперваскуляризации 3. МЯА – маточно-яичниковый анастомоз 4. ПЦГВ – парацервикальная гиперваскуляризация 5. ПМГВ – параметральная гиперваскуляризация 6. РПГВ – ретроплацентарная гиперваскуляризация.											

Аналогичная связь наблюдается для суммы МР-признаков различных типов гиперваскуляризации (SumHyper), ассоциированной с ПАИП. Выраженные гиперваскуляризация и совокупность иных признаков ПАИП по данным МРТ ассоциированы с риском кровянистых выделений из половых путей в 3-м триместре (Рисунок 3).



Примечание: 1. SumHyper – сумма баллов по признакам гиперваскуляризации по данным МРТ; 2. SumS – сумма баллов по признакам гиперваскуляризации по данным МРТ; 3. Blut3 – кровянистые выделения из половых путей в 3-м триместре; 4. ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология.

Рисунок 3 – Частота встречаемости кровянистых выделений из половых путей в 3-м триместре в зависимости от степени выраженности МР-признаков приращения плаценты и гиперваскуляризации

Потенциальные биохимические маркеры приращения плаценты

При исследовании лабораторных маркеров приращения плаценты основная группа отличается от группы сравнения более высоким PlGF и более низким отношением sFlt/PlGF при сравнимом sFlt (Рисунок 4). Повышение степени приращения плаценты сопровождается повышением PlGF и снижением отношения sFlt/PlGF. Наиболее выраженный ангиогенный сдвиг (низкое соотношение) наблюдается при расположении плаценты по передней стенке и в области внутреннего зева в основной группе. Кроме того, нарастание концентрации PlGF ассоциировано с риском развития кровянистых выделений после 28 недель гестации ($p = 0,169$; $p=0,023$) и с повышением объема кровопотери ($p = 0,162$; $p=0,028$).

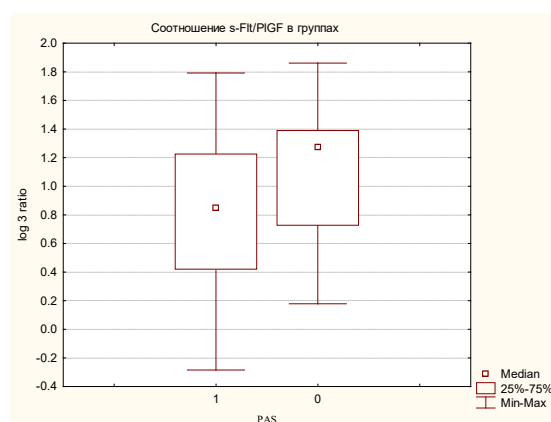


Рисунок 4 – Распределение соотношения s-Flt-1/PlGF в группах

Основная группа демонстрирует более высокие уровни б-ХГЧ (MoM) и, в меньшей степени, РАРР-А по сравнению с группой сравнения. Концентрация РАРР-А, нормированная по популяции, умеренно коррелирует с частотой кровянистых выделений после 22 недель ($\rho = 0,211$; $p=0,025$), в то время как концентрация б-ХГЧ коррелирует с частотой кровянистых выделений до 22 недель ($\rho = 0,324$; $p=0,001$). Уровень РАРР-А более 2,1 МЕ/л связан с повышением риска приращения плаценты в 3,5 раза ($p=0.026$).

Медиана ALPP в подгруппе 1.1a (1224,96) более чем вдвое выше, чем в подгруппе 2.1a (599,17). Это указывает на существенно более высокую экспрессию или высвобождение плацентарной щелочной фосфатазы у пациенток основной группы с рубцом на матке после операции кесарева сечения. Основная группа характеризуется более высоким уровнем ALPP по сравнению с группой сравнения (Рисунок 5). Этот маркер может рассматриваться как потенциальный дифференциально-диагностический показатель. Значимая связь с риском кровянистых выделений при ПАИП отсутствует. Основная группа (особенно подгруппа 1.1a) характеризуется также достоверно более низкими уровнями ТТГ-1 ($\rho = -0,215$; $p=0,019$) и ТТГ-3 по сравнению с группой сравнения ($\rho = -0,428$; $p=0,001$) (Рисунок 5). Умеренное снижение уровня ТТГ в 1 триместре беременности может применяться при прогнозировании приращения плаценты.

Концентрации ферритина и СРБ в 3-м триместре не коррелируют ни с наличием ПАИП, ни со степенью приращения плаценты. У пациенток с приращением плаценты наблюдается меньший исходный уровень гемоглобина: в подгруппе 1.1a - 114.5 [107.8; 122.0]; в подгруппе 1.2a - 118.5 [110.3; 123.0] ($p=0.001$), что может быть ассоциировано с большей частотой угрозы прерывания беременности.

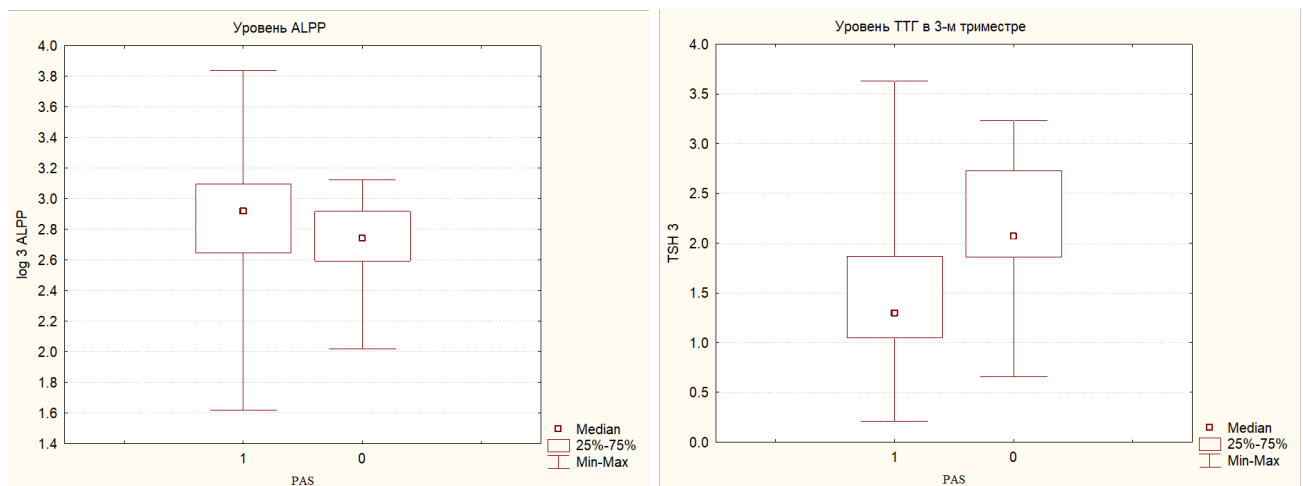


Рисунок 5 – Показатели плацентарной щелочной фосфатазы (ALPP) и тиреотропного гормона (ТТГ)

Матриксные металлопротеиназы как маркеры приращения плаценты

При попарном сравнении концентраций MMP-2 в подгруппах значимое различие установлено внутри основной группы: в подгруппе 1.2a уровень MMP-2 выше ($p=0,034$). Аналогично, подгруппа 2.2a демонстрирует существенно более высокий уровень MMP-2 ($p=0,002$).

Основная группа характеризуется многократно более высокими уровнями MMP-9 (в 4–6 раз выше) по сравнению с группой сравнения ($p=0,001$). Уровни MMP-12 сопоставимы во всех подгруппах.

Для комплексной оценки факторов деградации матрикса и ангиогенеза предложена формула соотношения (Ratio), рассчитываемая следующим образом:

$$\text{Ratio} = \frac{\text{PLGF} * \text{MMP-9}}{\text{MMP-2} * \text{MMP-12}} \times 0,01, \quad (1)$$

где MMP-2 – концентрация матриксной матоллопротеиназы 2 в сыворотке крови;
 MMP-9 – концентрация матриксной матоллопротеиназы 9;
 MMP-12 – концентрация матриксной матоллопротеиназы 12;
 PlGF – плацентарный фактор роста в сыворотке крови;
 0,01 – уменьшающий коэффициент для повышения удобства оценки результата.

Ratio в основной группе существенно выше, что указывает на резкий сдвиг баланса в сторону протеолитической активности MMP-9. При сравнении подгрупп в зависимости от степени приращения плаценты медианы концентраций MMP-9 коррелируют со степенью приращения плаценты ($\rho = -0,612$; $p=0,001$), однако наибольшие уровни наблюдаются при PAS 2 и PAS 3а (Рисунок 6), что указывает на нелинейность связи.

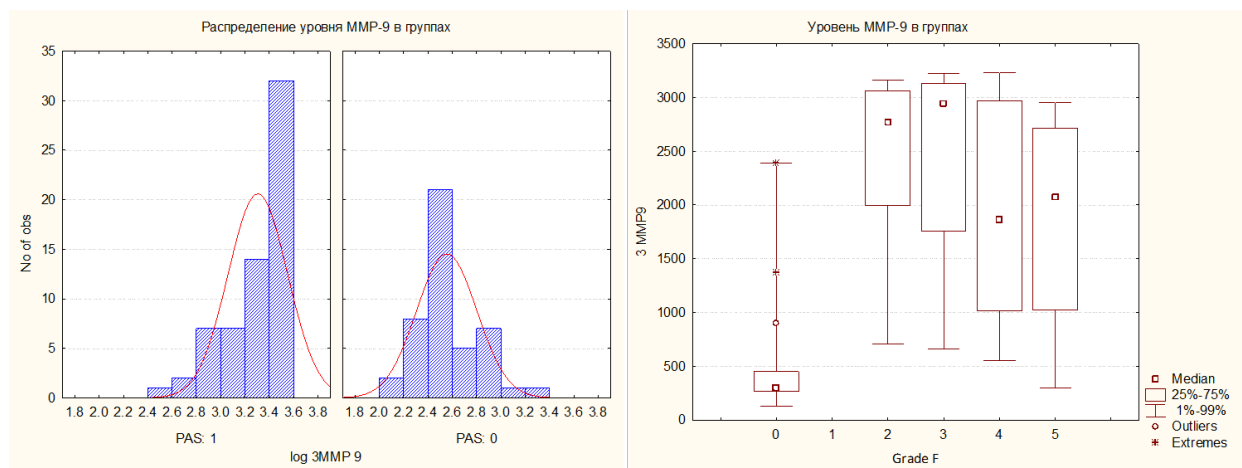


Рисунок 6 – Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в группах

В основной группе при общем повышенном уровне MMP-9 отмечается умеренное снижение протеиназы в группе пациенток с кровянистыми выделениями. Аналогично снижается уровень MMP-2 (Рисунок 7).

Концентрация MMP-2 ассоциирована с кровянистыми выделениями до 28 недель ($\rho = -0,223$; $p=0,002$), но не коррелирует с риском развития массивного кровотечения при родоразрешении. Концентрация MMP-9 коррелирует с частотой угрозы преждевременных родов у пациенток ($\rho = 0,244$; $p=0,02$).

Особенности родоразрешения и послеродового периода при приращении плаценты

Пациентки основной группы родоразрешались в более ранние сроки (36-37 недель vs. 38-39 недель). При родоразрешении пациенток установлено, что независимо от применения дополнительных методов гемостаза (без применения – 1, лигирование сосудов - 2, РЭБОА - 3, объединенные технологии - 4), в группах наблюдаются равные моды кровопотери (500-600 мл) и (800 – 1500 мл) (Рисунок 8). В связи с этим основной поиск факторов риска массивной кровопотери проводился независимо от метода гемостаза.

Анамнестическими факторами риска массивной кровопотери при кесаревом сечении пренатально выступают: высокий паритет беременностей (при 4-х и более повышение риска в 5 раз); частое проведение выскабливаний и вакуум-аспираций полости матки – в 3,6 раз; ВЗОМТ – в 3,5 раз и отдельно ИППП – в 4,9 раз ($p < 0,05$). При ИЦН риск массивной кровопотери повышается в 7,5 раз (2,05-27,25), при преждевременном родоразрешении – в 7,6 раз (2,86 – 20,15). Эпизоды кровянистых выделений до 28 недель и после 28 недель повышают риск кровотечения в 3,6 раз (1,33 – 9,51) и в 5,95 раз (2,29 – 15,47).

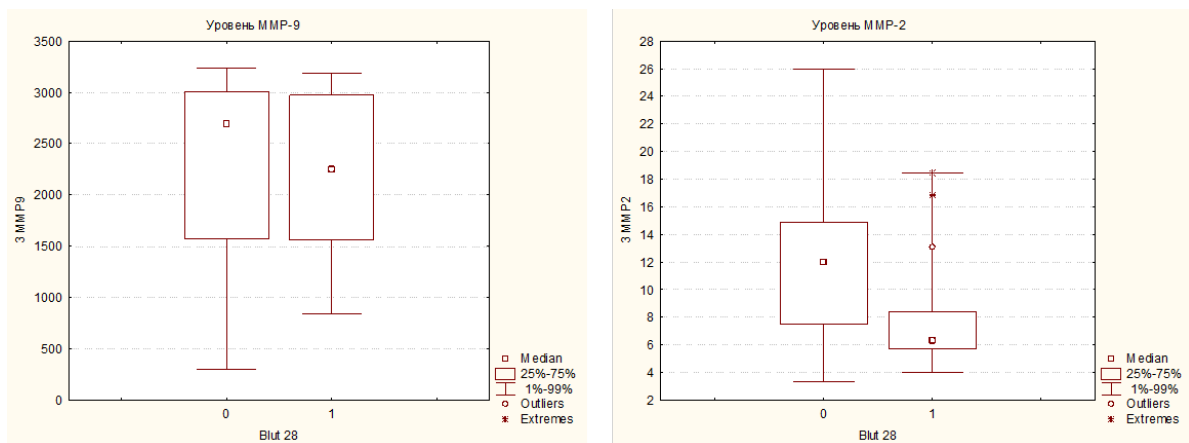


Рисунок 7 – Концентрация ММР-2 и 9 в основной группе в зависимости от наличия угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей

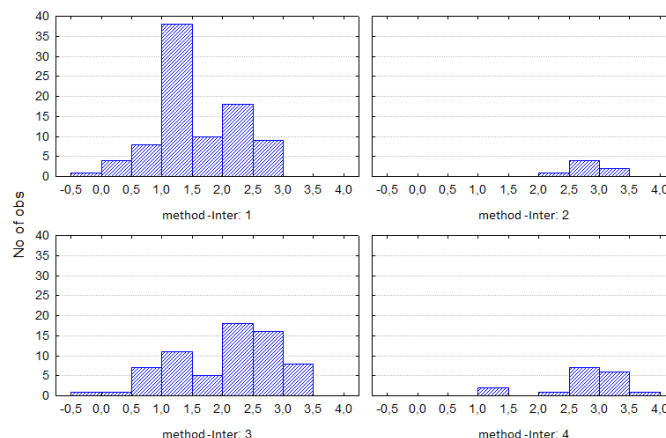


Рисунок 8 – Тенденции объема кровопотери в зависимости от метода достижения гемостаза

В основной группе наблюдается статистически значимая разница как сроков пребывания в стационаре и потребностей в продлении АБТ, так и показателей лейкоформулы относительно группы сравнения (p (NLR)=0,009).

В основной группе главной причиной досрочного родоразрешения стали продолжающиеся кровянистые выделения из половых путей (26 пациенток, 19,3%) ($p=0.475$; $p=0.001$; $p=0.542$; $p=0.001$). Вклад в риск досрочного родоразрешения вносят также течение аутоиммунного тиреоидита ($p=0.179$; $p=0.039$), эндометриоз ($p=0.347$; $p=0.001$).

Комбинированная оценка данных анамнеза, биохимических маркеров, данных инструментального обследования в диагностике приращения плаценты, прогнозировании перинатальных рисков

Вклад различных факторов риска приращения плаценты на ранних сроках беременности (12-16 недель) представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – Факторы риска приращения плаценты у пациенток с рубцом на матке

Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
Угрожающий аборт	2,54	1,29	4,996	2,5	0,004
Предлежание хориона	20,21	9,12	45,04	20	0,001
Признаки приращения хориона	27,11	3,58	205,22	27	0,001
Расположение в области рубца на матке	21,5	5,07	18,5	21,5	0,001
Выскабливания и вакуум-аспирации полости матки	2,54	1,324	1,99	2,5*n	0,016
Воспалительные заболевания органов малого таза	2,21	1,24	3,95	2	0,003
Длина цервикального канала менее 30 мм	2,71	1,12	6,57	3	0,041
Толщина миометрия менее 1,3 мм	2,87	1,23	6,71	3	0,032
Уровень ТТГ менее 1,2 мМЕ/л	2,68	1,24	5,78	3	0,019
Уровень РАРР-А более 2,1 МЕ/л	3,93	1,67	9,25	4	0,026

На основе выделенных факторов сформирована шкала риска приращения плаценты, а также формула:

$$\begin{aligned} \text{ДФ } 0 = & \text{US 1 POC} \cdot 1,77138 + \text{US1 wall} \cdot 0,00548 + \text{POS F} \cdot 1,37909 + \text{Tab} \cdot 0,00356 - \\ & - \text{US2 cerv} \cdot 0,02109 + \text{Curabs} \cdot 0,00228 + \text{ectopy} \cdot 0,03786 - \text{CS} \cdot 0,00354 + \\ & + \text{CS-24} \cdot 0,00239 - 2,02099, \end{aligned} \quad (2)$$

где US 1 POC – предлежание и низкое расположение хориона;
 US1 wall – преимущественно расположение хориона по передней стенке;
 POS F– расположение плаценты/хориона в области рубца на матке;
 Tab – угрожающий аборт;

US 2 cerv – длина ц/к (мм);

Curabs – число выскабливаний/вакуум-аспирации полости матки;

ectopy – эктопия ш/м;

CS – число предшествующих КС;

CS-24 – интергенетический интервал 2–4 года.

Основной причиной недонашивания беременности у пациенток с приращением плаценты являются повторные эпизоды кровянистых выделений из половых путей. На основе выделенных ранее факторов риска развития угрозы прерывания беременности построены шкалы риска прогнозирования появления кровянистых выделений из половых путей после 22 недель, шанса преждевременного родоразрешения по триместрам. Кроме того, сформирована формула прогнозирования риска развития КВ:

$$\begin{aligned} \text{ДФ 1} = & \text{TP-MB} * 0,01749 + \text{SumVosp} * 0,3979 + \text{USscar} * 0,01379 + \\ & + \text{Blut22} * 0,96223 - \text{Tab} * 0,00628 - \text{Pos-F} * 1,24809 - 2,70319, \end{aligned} \quad (3)$$

где TP-MB – гипертонус матки после 22 недель;

SumVosp – наличие ВЗОМТ в анамнезе;

USscar – УЗ признаки приращения плаценты в области рубца на матке, выраженные в степени;

Blut22 – наличие эпизодов кровянистых выделений до 22 недель гестации;

Tab – угрожающий аборт в течение беременности, не ассоциированный с появлением кровянистых выделений;

Pos-F – расположение плаценты в области рубца на матке после операции кесарева сечения или миомэктомии.

При прогнозировании кровопотери в родах прорастание плаценты PAS 3a повышает риск массивной кровопотери в 1,4 раза, PAS 3b и 3c – в 2 раза. В 10% случаев наличие PAS 2 ассоциировано с кровопотерей более 1000 мл. Наличие 3-х и более признаков гиперваскуляризации по МРТ и толщина плаценты более 47 мм у пациенток с приращением плаценты по данным МРТ в 28-32 недели гестации повышают риск массивной кровопотери в 6,96 и 2,6 раз соответственно. Уровень MMP-9 более 1500 пг/мл повышает риск массивной кровопотери у пациенток с приращением плаценты ($p=0,006$). Уровень соотношения s-Flt/PlGF менее 3 – в 3,5 раз повышает риск массивного кровотечения (1,37-8,88), уровень ALPP более 650 пг/мл и ТТГ менее 1.0 мМЕ/л также ассоциирован с повышенным риском массивной кровопотери ($p=0.024$).

С применением линейной регрессии была построена прогностическая модель ожидаемой кровопотери на основе данных УЗИ и МРТ плаценты, уравнение регрессии описывает предполагаемую кровопотерю у пациенток с подозрением на приращение плаценты следующим образом:

$$\text{Blood Loss} = 208,03 + 35,44 \times \text{USsquareM} + 86,79 \times \text{Par} + 171,58 \times \text{Cur-Ab} + 42,91 \times \text{SumS}, \quad (4)$$

где BloodLoss – ожидаемая кровопотеря;

Cur-Ab – число предшествующих выскабливаний/вакуум-аспираций полости матки;

SumS – выраженность приращения плаценты по сумме МР-признаков;

USsquareM – относительный объем прирастающей плаценты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты диссертационного исследования показывают многогранность механизма приращения плаценты у пациенток и выделяют вклад иных факторов риска развития патологии, кроме рубца на матке после операции кесарева сечения. Совершенствование методов прогнозирования приращения плаценты позволит в дальнейшем направить поиск в сторону профилактики патологии.

В ходе исследования установлено значимое изменение концентрации факторов деградации клеточного матрикса, как проявления выраженности ангиогенеза и реакции асептического воспаления при формировании приращения плаценты. Обратные изменения у пациенток с предполагаемым приращением плаценты ассоциированы с риском развития угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями, а те - с риском досрочного родоразрешения. Применение биохимических маркеров в диагностике приращения плаценты позволяет как ограничить необходимость избыточного применения инструментальных методов обследования, так и прогнозировать риск неблагоприятного течения беременности при данной патологии.

Комплексная оценка данных анамнеза, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациенток высокого риска приращения плаценты позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток и планировать своевременное родоразрешение с адекватными методами достижения гемостаза интраоперационно. Полученные данные также демонстрируют целесообразность дальнейшего изучения комплекса лабораторных и инструментальных маркеров как прогнозирования развития патологии, так и оценки риска развития неблагоприятных событий, требующих своевременной госпитализации.

ВЫВОДЫ

1) Дополнены факторы риска приращения плаценты у пациенток с рубцом на матке: хронический эндометрит и цервицит повышают шанс развития приращения плаценты в 3,2 раза, а выскабливание или вакуум-аспирации полости матки в количестве более 2-х раз – в 2,5 раза. Также у пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения при наличии в анамнезе 2-х и более выскабливаний полости матки шанс развития приращения плаценты повышается в 6,6 раза. Установлены инструментальные и лабораторные маркеры приращения плаценты: ранними факторами риска приращения плаценты по эхографии в 12 недель являются предлежание и низкое расположение хориона (повышает вероятность приращения плаценты в 20 раз); длина цервикального канала менее 3 см и толщина миометрия в области рубца на матке менее 1,3 мм (повышает шанс приращения плаценты в 2,7 и 2,8 раза соответственно). Выявлен дополнительный

индикатор приращения плаценты – отсутствие смещения плаценты по мере прогрессирования беременности относительно внутреннего зева. Уровень тиреотропного гормона менее 1,2 мМЕ/л в 1-м триместре беременности (11–14 недель) повышает вероятность приращения плаценты в 2,5 раз; уровень РАРР-А более 2,1 МЕ/л повышает шанс приращения плаценты в 3,5 раза.

2) Угроза прерывания беременности при приращении плаценты встречается в 2 раза чаще, чем при физиологической гестации. Первичным симптомом клиники угрозы прерывания беременности при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии являются кровянистые выделения из половых путей (в 98% случаев). Установлены клинико-anamnestические и инструментальные факторы риска угрозы прерывания беременности при приращении плаценты в каждом триместре: предшествующие хирургические вмешательства повышают риск кровянистых выделений из половых путей в 2,9–8,8 раз, воспалительные заболевания органов малого таза в 1,7–2,4 раза, предлежание и расположение плаценты в области рубца – в 3,2 раза, а повышение гиперваскуляризации – в 1,7 раз.

3) На сроке с 28 до 32 недель гестации степень приращения плаценты не влияет на риск преждевременного родоразрешения. С 32 до 36 недель беременности наличие PAS 3b–с повышает шанс досрочного родоразрешения в 5 раз. Также установлено, что при приращении плаценты наличие эндометриоза в анамнезе повышает риск кровотечения в 3-м триместре и преждевременного родоразрешения в 3 раза, наличие аутоиммунного тиреоидита, независимо от степени медикаментозной коррекции, – в 3,5 раза.

4) Доказана активность системы воспаления при приращении плаценты на основании изменения концентрации матриксных металлопротеиназ. Матриксная металлопротеиназа-9 является самостоятельным индикатором приращения плаценты: уровень MMP-9 более 700 пг/мл позволяет диагностировать приращение плаценты в 28 недель беременности с 90,5% точностью для пациенток совокупной популяции. При совместной оценке MMP 2,9, 12 и PlGF достигается 92,5% точность диагностики приращения плаценты независимо от наличия рубца на матке. Вероятность досрочного родоразрешения повышается в 2,5 раза при уровне MMP-2 менее 5,1 пг/мл. Уровень MMP-9 коррелирует со степенью гиперваскуляризации по данным лучевых методов обследования ($\rho=0,207$, $p=0,053$). Уровень MMP-9 более 1500 пг/мл также ассоциирован с высокой вероятностью массивной кровопотери во время родоразрешения.

5) Повышает риск массивной кровопотери при родоразрешении путем операции кесарева сечения и метростомии факт преждевременного родоразрешения – в 7,6 раза (2,86–20,15), предшествующие кровотечения при беременности – в 3,6–5,95 раза, наличие истмико-цервикальной недостаточности и предлежания плаценты – в 7,5 раза (2,05–27,25).

6) Повышают риск массивного кровотечения при родоразрешении: визуализация ранних УЗ-признаков приращения плаценты в 3,5 раза (1,21–9,29), наличие предлежания плаценты с переходом на переднюю стенку в область послеоперационного рубца – в 3,9 раза (1,37–11,35), а также степень приращения плаценты: PAS 3a – в 1,4 раза, PAS 3b–3c – в 2 раза. Прогностическими магнитно-резонансными признаками патологии на сроке 28–32 недели являются толщина плаценты более 47 мм и наличие 3-х и более признаков гиперваскуляризации, повышая риск массивной кровопотери в 2,6 (1,92–25,19) и 6,96 (1,01–7,63) раза соответственно. Повышенный шанс массивного кровотечения при родоразрешении наблюдается при уровне соотношения sFlt-1/PlGF менее 3, уровне ALPP более 650 пг/мл и ТТГ – менее 1.0 мМЕ/л.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток при постановке на учет после выполнения ультразвукового исследования в 12 недель рекомендована оценка риска приращения плаценты на основании клинических и анамнестических данных, результатов лабораторного и инструментального обследования с применением формулы (2) дискриминантной функции (ДФ 0), представленной в подразделе 3.4., в рамках программного обеспечения. Пациентки при итоговом значении, вычисленном по формуле (2), превышающем $(-0,21)$ должны направляться на проведение экспертного ультразвукового исследования плаценты с целью уточнения приращения плаценты.

2. У пациенток при постановке на учет после выполнения ультразвукового исследования в 12 недель рекомендована оценка риска приращения плаценты на основании клинических и анамнестических данных, результатов лабораторного и инструментального обследования с применением шкалы, представленной в Таблице А.1. Пациентки при сумме баллов более 23 должны направляться на проведение экспертного ультразвукового исследования плаценты с целью уточнения приращения плаценты.

3. У пациенток с подозрением на приращение плаценты в 22–26 недель гестации рекомендована оценка риска развития угрозы прерывания с кровянистыми выделениями с применением формулы (3) дискриминантной функции (ДФ 1), представленной в подразделе 3.5., в рамках программного обеспечения. Пациентки при итоговом значении, вычисленном по формуле (3), менее $(0,6)$ могут быть планово госпитализированы в стационар в 36 недель для подготовки к родоразрешению.

4. У пациенток с приращением плаценты по данным ультразвукового исследования плаценты в 22 недели беременности рекомендована оценка риска развития кровянистых выделений до 28 недель с применением шкалы, представленной в Таблице А.2. При сумме баллов более 5 пациентки должны быть прикреплены к перинатальному центру для динамического наблюдения и своевременной госпитализации при появлении кровянистых выделений из половых путей. В 3-м триместре у пациенток с приращением плаценты должна проводиться повторная оценка риска развития клинически значимой угрозы преждевременных родов, сопровождающихся кровянистыми выделениями с учетом лабораторных данных и степени гиперваскуляризации по результатам магнитно-резонансной томографии на основе шкалы риска, представленной в Таблице А.3. При сумме баллов более 8 пациентки должны быть прикреплены к перинатальному центру для динамического наблюдения и своевременной госпитализации при появлении кровянистых выделений из половых путей.

5. У пациенток с приращением плаценты в 22 недели гестации рекомендована оценка риска преждевременных родов на основе разработанной шкалы, представленной в Таблице А.4. До 32 недель пациентки при сумме баллов более 25 должны направляться в перинатальный центр для динамического наблюдения и проведения профилактики синдрома дыхательных расстройств плода. После 32 недель при сумме баллов более 23 пациентки должны быть направлены в перинатальный центр для проведения профилактики синдрома дыхательных расстройств плода, планирования срока родоразрешения и методов достижения хирургического гемостаза.

6. Пациенткам с высоким риском приращения плаценты рекомендовано определение уровней матриксных металлопротеиназ-2, 9, 12 (MMP-2, 9, 12) и плацентарного фактора роста (PlGF) в

сыворотке крови. Рекомендована оценка полученных данных по формуле (1), представленной в подразделе 3.3. Рекомендовано при значении полученного соотношения более 250 направить пациентку для выполнения магнитно-резонансной томографии плаценты в декретированные сроки (28–32 недели беременности) либо ранее, при наличии 1-го эпизода кровянистых выделений из половых путей после 12 недель беременности до наступления указанного срока, либо позднее – если не выполнено в декретированные сроки. Рекомендовано при значении полученного соотношения менее 250, но наличии более 3-х баллов по результатам оценки факторов риска, повторно оценить лабораторные маркеры приращения плаценты в 28–32 недели беременности.

7. Пациенткам с высоким риском приращения плаценты рекомендована оценка предполагаемой кровопотери при родоразрешении на основании данных анамнеза и инструментального обследования по формуле (4), представленной в подразделе 3.7. Рекомендовано при значении полученного числа более 1200 ожидать значимую кровопотерю при родоразрешении (более 1000 мл), с предпочтительным применением интервенционных методов достижения гемостаза при отсутствии противопоказаний со стороны пациентки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее совершенствование методов прогнозирования и диагностики приращения плаценты предполагает изучение других биохимических и иммунологических маркеров патологии в период непосредственного формирования плаценты, а также расширение выборки, в т.ч. за счет здоровых пациенток. Представляется целесообразным развитие комплексных прогностических моделей, позволяющих прогнозировать как факт приращения плаценты, так и риск развития угрозы прерывания беременности и досрочного родоразрешения у пациенток с приращением плаценты.

Благодарности

Автор выражает благодарность за помощь в проведении исследования сотрудникам подразделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: клинко-диагностической лаборатории (заведующий Центральной клинко-диагностической лабораторией, к.м.н., доцент Васильева Елена Юрьевна); научно-исследовательской лаборатории патоморфологии (заведующий научно-исследовательской лабораторией патоморфологии д.м.н., проф., Митрофанова Любовь Борисовна); патологоанатомическому отделению Университетской клиники (заведующий – к.м.н., доцент Размологова Ольга Юрьевна, врач-патологоанатом Рощина Татьяна Юрьевна); администрации Клиники материнства и детства (главный врач – Копылов Владимир Владимирович, заместитель главного врача по лечебной работе, к.м.н., Ли Ольга Алексеевна), акушерскому отделению патологии беременности Перинатального центра (заведующий – д.м.н., доцент Осипова Наталья Анатольевна, врач акушер-гинеколог, к.м.н., Шелепова Екатерина Сергеевна); родовому отделению Перинатального центра (заведующий – Николайшвили Лариса Ивановна); к.ф.-м.н., ведущему научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории Виктору Александровичу Барту.

Основные научные публикации по теме диссертации

1. Поникарова Н.Ю., Кузнецова А.А., Шелепова Е.С. и др. Содержание плацентарного фактора роста и fms-подобной тирозинкиназы в сыворотке крови беременных с рубцом на матке и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией. // Эффективная фармакотерапия. – 2025 – Т. 21 - №32 - С. 16–20.
2. Поникарова Н.Ю., Шелепова Е.С., Кузнецова А.А., Казанская А.А., Кустаров В.Н., Зазерская И.Е. Прогностические факторы риска плацентарной адгезивно-инвазивной патологией плаценты у женщин с расположением плаценты в области рубца на матке. Женское здоровье и репродукция. 2025. № 4 (69). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-4-1-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/prognosticheskie-factory-riska-placentarnoj-adgezivno-invazivnoj-patologii-placenty-u-zhenshhin-s-raspolozheniem-placenty-v-oblasti-rubca-na-matke/>
3. Кузнецова А.А., Шелепова Е.С., Алфимова К.А., Лабушняк О.И., Осипова Н.А., Зазерская И.Е. Уровни ТТГ и β -ХГЧ при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии. Женское здоровье и репродукция. 2025. № 4 (69). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-4-2-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/urovni-ttg-i-hgch-pri-placentarnoj-adgezivno-invazivnoj-patologii/>
4. Патент на изобретение «Способ прогнозирования врастания плаценты у беременных» №2861752, дата регистрации 12.05.2026. Авторы: Шелепова Е.С., Кузнецова А.А., Осипова Н.А., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ALPP	— плацентарная щелочная фосфатаза;
β -ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека;
MMP2, MMP9, MMP12	— матриксная металлопротеиназа 2, 9 и 12;
NLR	— нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение;
PAPP-A	— ассоциированный с беременностью протеин А плазмы;
PAS	— степень приращения плаценты согласно классификации FIGO 2018;
PlGF	— плацентарный фактор роста;
sFlt-1	— растворимая fms-подобная тирозинкиназа;
USsquareM	— условный объем приращенной плаценты;
АБТ	— антибиотикотерапия;
ПАИП	— плацентарная адгезивно-инвазивная патология (приращение плаценты);
РЭБОА	— эндоваскулярная баллонная окклюзия аорты;
СРБ	— С-реактивный белок;
ТТГ	— тиреотропный гормон;