

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА АННА АНДРЕЕВНА

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

3.1.4 Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Зазерская Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург, 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПРИРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ КАК МНОГОФАКТОРНАЯ ПАТОЛОГИЯ.....	14
1.1. Клинико-анамнестические предпосылки плацентарной адгезивно-инвазивной патологии и патогенез развития патологии.....	14
1.2. Инструментальные и лабораторные методы диагностики	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	46
2.1. Дизайн исследования	46
2.2. Методы исследования.....	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика групп.....	62
3.2. Результаты инструментального обследования пациенток	80
3.3. Результаты лабораторного обследования пациенток.....	96
3.4. Комбинированная оценка данных анамнеза, биохимических маркеров, данных инструментального обследования в диагностике приращения плаценты	128
3.5. Прогнозирование осложнений беременности на основании комбинированной оценки данных анамнеза, уровней биохимических маркеров, результатов лабораторного обследования	132
3.6. Особенности родоразрешения пациенток исследованных групп.....	136
3.7. Прогнозирование риска кровотечения при родоразрешении.....	146
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ	160
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	167
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170
ПРИЛОЖЕНИЕ А	188

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Приращение плаценты (плацентарная адгезивно-инвазивная патология) сохраняет за собой статус одного из опаснейших осложнений беременности в практике акушера-гинеколога, сопряженного с высоким риском развития массивного интраоперационного кровотечения, являющегося одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [36; 69].

Опубликованные в 2021 году данные показывают, что уровень заболеваемости приращением плаценты вырос примерно в 18 раз, а уровень материнской смертности достигает 30%, особенно при отсутствии своевременной пренатальной диагностики [7; 97]. Шмаков Р.Г., Crocetto F. и др. также обращают внимание на то, что приращение плаценты является одной из главенствующих причин проведения гистерэктомии после кесарева сечения [7; 127]. Так, Kong и др. ретроспективно установили, что неконтролируемое кровотечение в связи с вращением плаценты стало показанием для экстренной гистерэктомии в 45–73,3% случаев с 2011 по 2014 гг. [39; 68].

Несмотря на совершенствование хирургических методов гемостаза при родоразрешении пациенток с приращением плаценты [2; 20; 121], а также появление возможностей для снижения интраоперационной кровопотери и сохранения матки [50; 54; 83; 97], их применение требует своевременной диагностики патологии [29; 30; 34; 131]. Пренатальная диагностика степени вращаения плаценты важна в том числе и для прогнозирования течения беременности, оптимизации срока и метода родоразрешения до начала самостоятельной родовой деятельности, развития массивного кровотечения и нарушения функции плаценты.

Несмотря на широкое распространение современных и чувствительных методов обследования пациенток (экспертное ультразвуковое исследование плаценты, магнитно-резонансная томография) [6; 112; 117], различные исследования указывают

на то, что от одной до двух третей случаев приращения плаценты остаются не диагностированными до родоразрешения [18; 76]. Чувствительность и специфичность визуализирующих методов меняется в зависимости от степени патологической инвазии [125], при сохранении значимого вклада качества техники и умения диагноста в достоверность получаемых результатов [79].

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 [17; 135] и деградации клеточного матрикса [135]; побочные продукты процесса распада матрикса [86]; ряд внеклеточных везикул и свободных мРНК [135]; эндокринные гормоны [86]. Тем не менее полученные данные крайне противоречивы.

Так, по данным Liu D. F. и др. уровень хорионического гонадотропина повышается при приращении плаценты, в то время как исследования Thompson O. и др. указывают на снижение уровня свободного β -ХГЧ у пациенток с приращением плаценты в конце 1-го триместра [135]. Исследование Thompson O. также отмечает повышение PAPP-A у пациенток с приращением плаценты, а в работе Penzhoyan GA и др. описана корреляция уровня PAPP-A с кровопотерей при родоразрешении [135]. Тем не менее зависимость PAPP-A от наличия иных факторов и осложнений беременности ограничивают применение данного маркера.

Сходные сложности отмечаются и при оценке факторов ангиогенеза в связи с их зависимостью как от сопутствующей соматической и акушерской патологии, так и от принимаемых медикаментов [135]. Большинство исследований указывает на повышение PlGF и сопутствующее снижение sFlt-1 [7], в то время как работа Поникаровой Н.Ю. отражает иную картину изменения данных факторов при приращении плаценты [1].

Таким образом, имеющиеся исследования значимо ограничены взаимосвязью исследуемых маркеров с иными патологическими процессами [135], 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 акушерского-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

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 (12–14 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 по типу «случай-контроль».

На клинико-анамнестическом этапе проводилась ретроспективная оценка медицинских карт беременных, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2022–2025 годах в связи с подозреваемым приращением плаценты, наличием рубца на матке после операции кесарева сечения или наличием соматической патологии матери или плода, требующей родоразрешения в стационаре 3б уровня. В исследование включены пациентки с подтвержденным позднее в ходе родоразрешения приращением плаценты (основная группа) и пациентки с наличием одного и более факторов риска приращения плаценты (группа сравнения). Каждая из групп, в свою очередь, разделена на подгруппы в зависимости от наличия рубца на матке после операции кесарева сечения.

На проспективном этапе исследования проводились ультразвуковое исследование плаценты с доплерографией, магнитно-резонансная томография маточно-плодово-плацентарного комплекса (по показаниям); иммуноферментный анализ периферической крови на исследуемые маркеры приращения плаценты. Далее пациентки могли быть перегруппированы в зависимости от исходов родоразрешения и/или результатов гистологического исследования миометрия с последующей оценкой течения послеродового периода.

На последнем этапе проводился математический анализ 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 с 2023 по 2026 г. в рамках Государственного задания 123 021 000 051–2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке».

Выполнение диссертационного исследования проводилось на базе следующих научных и клинических подразделений: 1. Кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава

России; 2. Отделение магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 3. Центральная клинико-диагностическая лаборатория ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 4. Клиника материнства и детства ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 5. Отделение патологии беременности Перинатального Центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 5. Родовое отделение на 5 залов Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Положения, 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-лейкоцитарного 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 вращающейся 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).

Личный вклад автора

Автор принимал участие в разработке дизайна диссертационного исследования, самостоятельно провел анализ литературы и существующих патентов по теме работы. Автор отобрал пациенток в группы обследования согласно установленным критериям включения, принимал участие в ведении данных пациенток на этапах беременности и родоразрешения, проводил ретроспективный анализ клинико-анамнестических данных и течения послеродового периода. Автором создан и обработан массив данных, систематизированы и обобщены полученные результаты. Автором самостоятельно написан текст диссертации, а также выполнены подготовка и представление научных докладов. Автором совместно с коллегами подготовлен и апробирован метод прогнозирования приращения плаценты у беременных на основе показателей факторов деградации клеточного матрикса и ангиогенеза.

Благодарности

Автор выражает благодарность за помощь в проведении исследования сотрудникам подразделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России:

клинико-диагностической лаборатории (заведующий Центральной клинико-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 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (главный врач – Копылов Владимир Владимирович, заместитель главного врача по лечебной работе, к.м.н., Ли Ольга Алексеевна), акушерскому отделению патологии беременности Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий – д.м.н., доцент Осипова Наталья Анатольевна, врач акушер-гинеколог, к.м.н., Шелепова Екатерина Сергеевна); родовому отделению Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий – Николайшвили Лариса Ивановна); к.ф.-м.н., ведущему научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории Виктору Александровичу Барту.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ПРИРАЩЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ КАК МНОГОФАКТОРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

1.1. Клинико-анамнестические предпосылки плацентарной адгезивно-инвазивной патологии и патогенез развития патологии

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.

В 2021 году Matsuzaki и др. изучили тренды, особенности и исходы беременностей пациенток с ПАИП, которые родоразрешались в США путем операции кесарева сечения с октября 2015 по декабрь 2017 г. [122]. Среди 2727477 родов в 8030 случаях (0,29%) диагностировалась ПАИП: PAS 1 у 6205 женщин (0,23%), PAS 3 в 1060 случаях (0,04%), и PAS 2 в 765 случаях (0,03%). В свою очередь ПАИП в связи с необходимостью проведения кесарева сечения у пациенток ассоциирована с большей частотой хирургических осложнений (78,3% vs 10,6%), развития кровотечения (54,1% vs 3,9%), расстройств коагуляции (5,3% vs 0,3%), развития шока (5,0% vs 0,1%), травмирования мочевыводящих путей (8,3% vs 0,2%), повышением материнской заболеваемости (60,3% vs 3,1%) и смертности (0,25% vs 0,01%) в сравнении с пациентками без ПАИП, родоразрешенными путем операции кесарева сечения. Кроме того, было установлено, что случаи PAS 2 и PAS 3 ассоциированы с большим числом послеоперационных осложнений, чем при PAS 1 [131].

Atallah и др. указывают, что ПАИП может приводить к неконтролируемому массивному кровотечению во время или после родов, а также к эмболии околоплодными водами или ДВС в наиболее сложных случаях [21]. Помимо указанных выше больших акушерских осложнений, кровотечение из-за вставания плаценты имеет негативный эффект на физиологическую работу сердца и других

органов матери, что может привести к инфаркту миокарда и летальному исходу, независимо от эффективности кровевосполняющей терапии.

За последние 25 лет частота врастания плаценты значительно возросла, ранее опубликованные в 2021 году данные показывают, что уровень заболеваемости ПАИП вырос примерно в 18 раз [97]. По данным 2016 года частота развития врастания плаценты составляла порядка 1 случая на 272 родов, однако к 2024 году она достигла 1 случая на 168 родов, в том числе в стационарах 1-го уровня [65]. Также существует прямая корреляция между количеством проведенных оперативных родоразрешений в анамнезе и риском появления врастания плаценты от 3% до 67% при одном и пяти кесаревых сечениях, соответственно [21; 109]. Crocetto F. и др. также обращают внимание клиницистов и исследователей на то, что ПАИП является одной из главенствующих причин проведения гистерэктомии после кесарева сечения [127]. Kong X. и др. ретроспективно оценили причины проведения экстренных гистерэктомий с 2011 по 2014 г. и установили, что неконтролируемое кровотечение в связи с приращением плаценты стало показанием для операции в 45–73,3% случаев [39]. Материнская летальность при несвоевременной диагностике данной патологии и позднем обращении пациенток в медицинские организации достигает 30% [70], но и при своевременной диагностике материнская летальность держится на уровне 7% [126].

Своевременная пренатальная диагностика степени приращения плаценты необходима для адекватной маршрутизации пациенток для оказания органосохраняющей и кровесберегающей медицинской помощи при родоразрешении. Наиболее принятой ранее практикой являлось кесарево сечение с последующей гистерэктомией без придатков с оставлением плаценты, поскольку попытки ее отделения связаны с высоким риском профузного кровотечения. Раннее обнаружение патологии и новые оперативные техники позволили отойти от данного метода в пользу органосохраняющих операций [2; 7; 20]. Однако высокая частота пропущенных на антенатальном этапе случаев и, зачастую, отсутствие доступных

высокоспециализированных медицинских технологий по-прежнему приводят к необходимости радикального лечения.

Оценка факторов риска вращающегося является важным этапом диагностики патологии и зачастую является решающей при направлении пациенток на МРТ при сомнительных результатах УЗИ.

Основной и единственной причиной развития вращающегося плаценты длительное время считался дефект эндометрия и миометрия, приводящий к нарушению нормальной децидуализации в область рубца на матке, что, в свою очередь, вызывает патологически глубокое проникновение якорных ворсин и инвазию трофобласта [28; 37].

Приращение плаценты в настоящее время является почти полностью ятрогенным заболеванием [13; 37]. Исходя из теории развития ПАИП, основными факторами риска во всем мире считают анамнез оперативных вмешательств на матке (кесарево сечение, консервативная миомэктомия с вхождением в полость матки, выскабливание полости матки, вакуум-аспирация содержимого полости матки и тубэктомия), патологическое расположение плаценты и/или плодного яйца (предлежание, беременность в рубце) и анамнез патологической инвазии плаценты в предшествующие беременности [3].

Первые описания патологии появились еще в 1927–1937 годах, когда был опубликован анализ 20 историй родов [63]. Распределение факторов риска и степени ПАИП полностью изменилось с 1930-х годов. Предрасполагающими факторами риска ПАИП при последующих беременностях до 1950-х годов являлись ручное отделение плаценты и/или «агрессивное» выскабливание полости матки во время предшествующих родов. Сегодня около 95% женщин, у которых при родах выявляется вращающееся плаценты, перенесли по крайней мере одно кесарево сечение [13; 100]. Рядом исследований доказано, что относительные риски заболеваемости ПАИП возрастают с 1,3 при одном предшествующем КС до 2,3; 9,0; 9,8; 29,8 при двух, трех, четырех и пяти и более соответственно [47]. Значимый вклад наличия рубца на

матке после операции кесарева сечения доказан преимущественным большинством проводимых когортных исследований [10; 100].

Значимыми также считаются короткий интервал между операциями кесарева сечения, высокий паритет [58], синдром Ашермана [28], возраст матери, курение и гипертензивные расстройства во время беременности [96; 97]. Однако их связь с развитием ПАИП, вероятнее, не вызвана этими факторами напрямую, а является результатом наложения таких факторов, как предлежание плаценты и предшествующее вмешательство на матке [91; 95; 118]. Имеются также исследования, в которых данные факторы не показали существенной значимости [16].

Помимо предлежания плаценты и множественных операций кесарева сечения в анамнезе, ряд исследователей указывает на вклад применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в развитие ПАИП у пациенток с предшествующими вмешательствами на матке [2; 84; 85; 124; 131]. Авторы считают, что пациентки с историей предшествующих кесаревых сечений, предлежанием плаценты и применением ВРТ должны расцениваться как группа повышенного риска ПАИП, что предполагает применение дополнительных методов обследования для своевременной диагностики ПАИП [2; 30; 31; 134]. Тем не менее, нельзя однозначно доказать, является ли непосредственно проведение методов ВРТ фактором риска приращения плаценты, или больший вклад вносят материнские причины бесплодия, которые потребовали их применения.

Патогенетические предпосылки развития приращения плаценты

С 1937 года рассматриваются различные гипотезы развития ПАИП. Согласно первой из них, первичный дефект существует в трофобласте, способном чрезмерно прикрепиться к миометрию или индуцировать его. Эта гипотеза довольно быстро уступила место мнению, что первой причиной развития врастания плаценты является дефект децидуализации вследствие различных антенатальных факторов. Процесс

заживления стенки матки включает образование коллагена в рубце, лейкоцитарную инфильтрацию области, изменения в окружающем маточном кровообращении [12]. Заживление рубца после кесарева сечения сопровождается дефектом реэпителизации, ремоделированием материнских сосудов, связанным с неоваскуляризацией [13; 37].

Благополучная имплантация эмбриона во многом зависит от ряда последовательных биологических и иммунологических процессов: созревания эндометрия с участием факторов роста (EGF, TGF и IGF), образования новой сосудистой сети под влиянием эстрадиола, bFGF и VEGF, межклеточного взаимодействия трофобласта и клеток децидуальной оболочки и прогрессивной инвазии трофобласта в децидуальную оболочку на глубину спиральных артерий путем секреции металлопротеиназ [12].

Плацентация в организме человека уникальна среди почти всех млекопитающих в связи со своей физиологической инвазивностью [132]. Клетки на внешней поверхности цитотрофобласта, которые контактируют с децидуальной оболочкой, претерпевают частичный эпителиально-мезенхимальный переход, теряют свой пролиферативный потенциал и проникают в децидуальную строму. Так образуется вневорсинчатый трофобласт, преимущественно дифференцирующийся в интерстициальные и эндотелиальные субпопуляции, которые мигрируют через децидуальную строму и вниз в просветы спиральных артерий. Интерстициальные клетки вневорсинчатого трофобласта проникают в стенку матки до внутренней трети миометрия матки, где сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки трофобласта (МГКТ) [12]. Миграция вневорсинчатого трофобласта (ВВТ) облегчается секрецией ими различных матриксных металлопротеиназ, включающих коллагеназы, желатиназы (ММР-2, ММР-9) и стромелизины [12]. Во время нормальной миграции эти ферменты разрушают внеклеточный матрикс между децидуальными клетками, но могут также хорошо «переваривать» рубцовую ткань, если имплантация происходит в зоне поврежденного миометрия.

В настоящее время предполагается, что одним из основных стимулирующих факторов инвазии является низкая концентрация кислорода в репродуктивной подсистеме плацента-эмбрион. Подтверждением этому может служить выявленный выраженный градиент концентрации кислорода со снижением от материнской ткани к ткани эмбриона [12; 132]. Под влиянием гипоксии происходит активизация индуцируемого низким уровнем кислорода фактора (HIF-1), который в свою очередь стимулирует пролиферацию цитотрофобласта на периферии. Однако, в отличие от опухолевого роста, инвазия цитотрофобласта происходит с пролиферацией клеток только в начале миграции, а далее распространяется без митотической активности, достигая спиральных и радиальных артерий, вен и эндометриальных желез. Сохранению низкокислородной среды в маточно-плацентарной области и межворсинчатом пространстве в свою очередь способствуют цитотрофобластические конгломераты в спиральных артериях, блокирующие приток материнских эритроцитов, переносящих кислород [4].

Недавно предложенное объяснение отсутствия отслойки плаценты при приращении плаценты также связано с чрезмерным отложением фибриноида на границе стенки матки и плаценты [104].

Исследователи подчеркивают множество сходств в развитии ПАИП и опухолевом росте. Они пришли к единому мнению, что во всех случаях ПАИП наблюдается обширная неоваскуляризация, снижение апоптоза, иммунологическая дисфункция децидуальной оболочки, характеризующаяся подавленным ответом Т-клеток, персистирующей программой эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) после первого триместра беременности, снижение экспрессии генов-супрессоров опухолей с более низкой экспрессией p53 [37]. При этом пролиферативный индекс и скорость апоптоза аналогичны нормально имплантированным плацентам.

Bartels HC и др. [37] на основе исследования Hanahan D и Weinberg RA [57] выделили следующие основные схожести ПАИП и опухолевого процесса:

1. Обеспечение репликативного бессмертия, заключающееся в укорочении теломер и изменении процесса клеточного старения;
2. Индуцирование ангиогенеза с повышением ангиогенных факторов роста (VEGF, Ang-2, плацентарный релаксин (RLN) и его рецептор RXFPI) и подавлением антиангиогенных (sFlt-1);
3. Устойчивый пролиферативный сигнал эпидермального фактора роста и онкогена c-erbB-2 в синцитиотрофобласте и потенциальная возможность синцитиотрофобласта генерировать аутокринные и паракринные факторы, способствующие пролиферации вневорсинчатого трофобласта;
4. Активация инвазии, выражающаяся в постоянном ЭМП на протяжении всей беременности и повышении MMP-2 и MMP-9;
5. Сопротивление процессам клеточной смерти, основанное на снижении инсулин-подобного протеина 4 и ингибирование апоптоза промежуточного трофобласта посредством экспрессии microRNA-29a/b/c (miR-29a/b/c);
6. Перепрограммирование метаболизма, выражающееся в снижении уровня через механизмы взаимодействия RAPP-A и инсулиноподобные факторы роста;
7. Избегание супрессоров роста (со снижением экспрессии p53);
8. Избегание иммунного разрушения, связанное с повышением FoxP3+ Treg, и снижением CD4+ Т-клеток, CD25+ Т-клеток, CD209+ DC, dNK, CD56+.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, во всем мире диагностика основывается на инструментальных методах обследования (УЗИ, МРТ), прицел которых направлен на обнаружение измененной «агрессивной» васкуляризации и непосредственно ткани плаценты за пределами децидуальной оболочки. Однако от патогенетических характеристик зависит не только визуальная картина при ПАИП, но и химический профиль патогенетических изменений, на основе чего и строится поиск биохимических маркеров патологии.

1.2. Инструментальные и лабораторные методы диагностики

Скрининг и антенатальная диагностика вращающей плаценты в настоящее время проводится с помощью ультразвуковой визуализации («золотой стандарт» диагностики) [8] и иногда дополняется МРТ [6; 8].

Тем не менее, различные исследования указывают на то, что от одной до двух третей случаев вращающей плаценты остаются не диагностированными до родоразрешения [24; 76]. Чувствительность и специфичность визуализирующих методов меняется в зависимости от патологической инвазии [125], при сохранении связи точности результатов с опытом диагноста и качеством используемой аппаратуры [125].

Сохраняет, свою актуальность необходимость в повышении диагностической значимости и достоверности обнаруживаемых визуальных признаков, разработке полноценной шкалы для оценки патологической инвазии плаценты и введение её в общую практику. Данная задача осложняется тем, что значительная вариабельность степени вращающей плаценты сопровождается трудно уловимыми и неоднозначными УЗ- и МР-проявлениями.

Ультразвуковое исследование плаценты

Стандартное трансабдоминальное УЗИ является надежным методом диагностики инвазивной плаценты и основным методом обнаружения патологически прикрепившейся плаценты в том числе и при рутинном скрининге в 18–22 недели беременности [11]. Трансвагинальное УЗИ позволяет более детально оценить степени вращающей плаценты, повышая точность диагностики [42] и является «золотым» стандартом диагностики беременности в рубце после кесарева на ранних сроках. Тем не менее, трансвагинальное УЗИ имеет ограничения в диагностике ПАИП на поздних сроках, поскольку направление луча и области обзора лимитировано шейкой и

нижним сегментом матки. На поздних сроках предпочтительное трансабдоминальное УЗИ [22]. Цветовая доплерометрия, в свою очередь, позволяет обнаруживать лакуны с турбулентным кровотоком [42].

Классическими УЗ-явлениями до 14 недель беременности являются: низкая имплантация плодного яйца вблизи рубца после предыдущего кесарева сечения (чувствительность 44,4%, специфичность 67,5%), дополнительными признаками можно считать уменьшение толщины подлежащего плодному яйцу миометрия (менее 5–6 мм) и внутриматочные лакуны (чувствительность 33,1%, специфичность 93,4%). Сочетание всех признаков ассоциируется с риском развития тяжелых степеней врастания плаценты (OR 19,6 (95% CI, 6,7–57,3)). Уменьшение толщины миометрия менее 2 мм при УЗИ в сроках 9–14 недель беременности ассоциируется с высоким риском развития врастания плаценты и осложнений, связанных с данным заболеванием [23].

Длина цервикального канала — предиктор антенатального кровотечения и экстренного преждевременного кесарева сечения. У пациенток с низким расположением плаценты длина цервикального канала < 2 см была связана с увеличением риска антенатального кровотечения и преждевременного родоразрешения. У пациенток с предлежанием плаценты длина цервикального канала < 3 см была связана с увеличением риска антенатального кровотечения и необходимости проведения экстренного кесарева сечения.

Основные ультразвуковые признаки приращения плаценты, выявляемые клиницистами, включают следующие: плацентарные лакуны, исчезновение нормальной гипоэхогенной ретроплацентарной зоны, аномальная структура границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, экзофитная масса, аномальная неоваскуляризация, плацентарная «маточная» грыжа; истончение миометрия менее 1 мм.

Плацентарные лакуны (множественные широкие анэхогенные участки, вид «изъеденной молью» плаценты или «швейцарского сыра») [106], ассоциированные с

глубокой инвазией плаценты, достигающей уровня радиальных и дуговых артерий и вызывающей их выраженное расширение и увеличение скорости потока в межворсинчатом пространстве [123]. Это наиболее часто описываемый исследователями признак ПАИП (80% случаев), независящий от степени врастания плаценты [93]. Однако лакуны являются частой находкой при нормальной беременности с конца первого триместра, изменения периферической эхогенности которых могут быть связаны с развитием тромбоза межворсинчатых пространств и маточно-плацентарной недостаточности [93].

Исчезновение нормальной гипоехогенной ретроплацентарной зоны, что свидетельствует об утрате или недостаточности слоя Нитабуха и последующем «слиянии» плаценты и миометрия [93]. В настоящий момент – это единственный достоверный маркер ПАИП, однако специфичность этого признака является предметом споров из-за частоты ложноположительных результатов. Однако, некоторые авторы отмечают неточность данного признака для диагностики ПАИП, поскольку его проявления будут меняться с течением беременности [22]. Кроме того, степень выраженности признака может меняться в зависимости от расположения датчика, степени надавливания ультразвуковым датчиком и наполнения мочевого пузыря, а зона может быть перекрыта тканью рубца в области плацентарного ложа [40].

Аномальная структура границы между маткой и стенкой мочевого пузыря, которая часто описывается на УЗИ в режиме серой шкалы как прерывистость, исчезновение или неровность стенки мочевого пузыря или гиперэхогенной линии между серозной оболочкой матки и просветом мочевого пузыря [40]. Однако, УЗ-диагносту следует проявлять осторожность, чтобы убедиться, что разрыв, видимый на яркой линии, представляющей заднюю стенку мочевого пузыря, является подлинной областью эхопрозрачности, а не артефактом, возникшим в результате выпадения ультразвука из-за угла распределения луча.

Экзофитная масса, которая отражает инвазию ворсинчатой ткани через миометрий и серозную оболочку в соседние органы, обычно в мочевого пузыря [93].

Аномальная неоваскуляризация, которая может быть описана различными эхографическими признаками, включающими гиперваскуляризацию пузырно-маточного пространства, субплацентарную гиперваскуляризацию, сосудистые мостики (ультразвуковой артефакт, вызванный поперечным двухмерным изображением искривленной неоваскуляризации, когда она изгибается вокруг трехмерной структуры (передней части матки), в совокупности эти признаки были зарегистрированы в 66% случаев аномально инвазивной плаценты, диагностированной пренатально [93]; до 81% случаев PAS 2 и 75% случаев PAS 3 сопровождаются паттернами гиперваскуляризации в пределах или под базальной пластинкой плаценты (субплацентарная зона) [93]. Кроме того, распределение сосудов при PAS 2 более неоднородно, при этом размер и пространственная организация сосудистой архитектуры при врастании плаценты в области маточно-плацентарного соприкосновения отличаются от нормальной плацентации [93]. В то же время, сочетание сонографии, сосудистого моделирования и измерений кислорода показало, что в норме в миометрии плацентарного ложа существует обширная сеть артериовенозных шунтов [93], что усложняет интерпретацию данного признака. Патологический характер кровотока при цветовом доплеровском картировании [93], однако, рядом авторов считается дополнительным маркером приращения плаценты;

Плацентарная «маточная» грыжа (описывает выпячивание матки, содержащее плаценту, из-за недостаточного остаточного миометрия для поддержания структурной целостности матки) [93]. Этот признак часто визуализируется и при УЗИ, и при МРТ, и является высоко предиктивным для PAS 2 и PAS 3, особенно в комбинации с другими признаками [92]. Однако, иногда плацента может перекрывать область простого расхождения рубца на матке (несостоятельность рубца на матке) без какой-либо аномальной плацентации. Это явление известно, как «маточное окно», поскольку плаценту можно увидеть через нижний сегмент во время родов [111]. По

данным Thiravit S. и др., чувствительность признака составляет 91,7%, однако специфичность только 76,9% [53].

Истончение миометрия менее 1 мм, которое сильнее всего проявляется в третьем триместре, при сроке гестации > 32–34 недель, когда нижний маточный сегмент истончается за счет комбинации движений плода и схваток Брекстона-Хигса; что сопровождается потерей визуального контраста между плацентарной тканью и миометрием [101]. Однако, данный признак отмечается только в 50% когортных исследований [93].

Потеря гипоэхогенной ретроплацентарной зоны и субплацентарная гиперваскуляризация более характерны для *placenta increta*, в то время как сосудистые лакуны, и «маточная грыжа» ассоциируются с более глубокими степенями врастания (*placenta percreta*) [46].

Описанные до сих пор признаки демонстрируют морфологические изменения матки/плаценты при аномальной плацентации. Однако отсутствие этих признаков не исключает все случаи ПАИП, поскольку плотное прикрепление практически не имеет сопутствующих признаков. В то же время, для клинически значимой инвазии должен быть дефект миометрия, поэтому толстый миометрий без плацентарного выпячивания вряд ли будет виден в случаях PAS 2 или PAS 3. В настоящее время единственным прямым маркером, описанными в литературе, является потеря ретроплацентарной гипоэхогенной зоны. Тем не менее, этот признак ценен для исключения ПАИП, но не для его подтверждения. Другими словами, наличие ретроплацентарного гипоэхогенного пространства исключает врастание плаценты в этой области плацентарного ложа, однако для полного обследования плацентарной площадки и исключения ПАИП требуются экспертные навыки и опыт [22].

УЗИ позволяет диагностировать врастание плаценты, но не дает достоверной информации для определения глубины инвазии плаценты. Чувствительность и специфичность УЗИ возрастает с увеличением степени тяжести врастания плаценты [93]. Кроме того, УЗИ и МРТ обладают большей специфичностью и чувствительностью

у пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения, чем у пациенток без комбинации данных факторов риска.

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущества у пациенток с вращением плаценты по задней стенке по данным ультразвукового исследования для уточнения диагноза и степени процесса, а также при подозрении на placenta percreta и неудовлетворительной визуализации при УЗИ (например, у женщин с ожирением) [6; 92]. МРТ является более точным методом диагностики для оценки глубины и топографии инвазии. Чувствительность МРТ для диагностики placenta accreta составляет 94,4%, placenta increta – 100%, placenta percreta – 86,5%. Специфичность МРТ для диагностики placenta accreta составляет 98,8%, placenta increta – 97,3%, placenta percreta – 96,8% [35; 102].

Эффективность магнитно-резонансной томографии (МРТ), тем не менее, зависит от своевременности выполнения. В 24–30 недель гестации плацента имеет гомогенный сигнал на T2-взвешенных снимках и легко отличима от миометрия. На изображениях на T2-взвешенных изображениях МРТ плацента обычно четко отличается от лежащего под ней миометрия по слабоинтенсивному сигналу (ретроплацентарная линия или полоса) на границе миометрия и плаценты, более известному как ретроплацентарная T2-темная зона [18; 112]. После 30 недель беременности плацента становится более гетерогенной, а миометрий начинает физиологически истончаться, ограничивая диагностическое применение МРТ в случаях ПАИП [75]. Несмотря на указанную ранее чувствительность и специфичность данного метода, авторы указывают на высокую частоту как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов, которые негативно влияют на тактику родоразрешения пациенток и перинатальные исходы [81]

Как и для УЗИ, во время интерпретации МР-изображений результаты не должны оцениваться изолированно; использование более одного критерия повышает точность диагностики [112].

Основные МР-признаки вставания плаценты сопоставимы с аналогичными признаками по УЗИ, однако МРТ имеет значимые преимущества в оценке гиперваскуляризации. Основными МР-признаками приращения плаценты являются следующие:

1. Темные интраплацентарные полосы, которые толще, чем нормальные плацентарные перегородки, и распределены случайным образом [75; 112].

2. Гетерогенная плацента, вызванная смещением участков кровоизлияния, темных интраплацентарных полос и пустых участков. Однородная плацента может исключить аномальную плацентацию с высокой степенью достоверности. Слабая или умеренная степень неоднородной интенсивности сигнала считается малоприменимой в качестве признака ПАИП и обычно наблюдается в третьем триместре беременности. Этот признак относительно неспецифичен и субъективен [75; 112].

3. Наличие «матовой» грыжи, которая считается наиболее показательным среди всех МР-признаков ПАИП [48]. Существует две формы маточной грыжи: диффузная, приводящая к потере типичной перевернутой грушевидной формы матки, которая приобретает форму песочных часов (как это можно увидеть при нормальной беременности); и очаговое выпячивание в миометрии, которое, как сообщается, специфично для диагностики ПАИП. Наличие выпячивания матки связано с более глубокой инвазией миометрия [112].

4. Неровный контур и закругленный край [75; 112].

5. Аномальная или неорганизованная внутриплацентарная и субплацентарная васкуляризация. Субплацентарная васкуляризация может пересекать серозную оболочку матки и сопровождаться обширной неоваскуляризацией вокруг матки, шейки матки, влагалища и мочевого пузыря [112]. Это привело к появлению термина, названного «признак оборванного плодного сосуда», который определяется как

внутриплацентарный сосуд большого калибра, который проходит между материнской и плодной плацентарной поверхностью без изменения калибра сосуда [62].

6. Истончение или исчезновение ретроплацентарной T2-темной зоны, которые выражается в дефекте плоскости соприкосновения миометрий-плаценты и ассоциирован с очаговой прерывистостью и/или истончением миометрия [92]. Плацентарная ткань, распространяющаяся за миометрий с прерыванием ретроплацентарной T2-темной зоны, также может встречаться у пациенток с проращением плаценты.

7. Истончение миометрия – является первым признаком, позволяющим предположить ПАИП, но имеет низкую чувствительность и специфичность из-за физиологического истончения миометрия, которое происходит по мере развития беременности, особенно в месте рубца после кесарева сечения [75; 112].

8. Очаговая прерывистость миометрия в месте плацентарной инвазии является МР-признаком, наблюдаемым только при четко визуализированном миометрии [112], но может считаться вторым наиболее распространенным критерием ПАИП с чувствительностью 90,9% [48].

В случае проращения плаценты в соседние органы МРТ предпочтительнее УЗИ, поскольку обеспечивает более широкий охват, что улучшает планирование хирургического вмешательства [112].

При оценке васкуляризации плаценты несколько нормальных пустот сосудистого потока можно обнаружить в субплацентарной области и внутри плаценты (<6 мм) [44; 64; 113]. В последнем случае они обычно располагаются в области места прикрепления пуповины. Небольшие темные интраплацентарные полосы могут наблюдаться в зрелой неинвазивной плаценте (>30 недель беременности), как правило, на плодной поверхности плаценты, тогда как аномальные темные полосы обычно возникают на материнской поверхности плаценты [27; 67; 98; 120]. Темные интраплацентарные полосы без ПАИП можно увидеть у беременных пациенток с инфарктом плаценты и субхориальной/интрахориальной

тромбогематомой [130]. Плацентарные инфаркты часто встречаются у пациентов с факторами риска плацентарной недостаточности, такими как курение в анамнезе у матери [41; 128].

Варикозное расширение вен мочевого пузыря по данным МРТ может имитировать очаговое выпячивание контура матки при врастании плаценты [44; 113]. Полезным методом МРТ является DWI, которая показывает низкую интенсивность сигнала варикозных вен мочевого пузыря, в то время как плацентарная выпуклость показывает высокую интенсивность сигнала на DWI. Варикозные вены могут имитировать неорганизованную васкуляризацию вокруг мочевого пузыря при PAS; однако существует связанная субплацентарная и интраплацентарная неоваскуляризация и другие признаки инвазивной плаценты при PAS [44; 113].

В конце третьего триместра беременности влагалище прямой мышцы живота может отделиться и вызвать фокальную выпуклость передней поверхности миометрия [44]. Это может вызвать путаницу, связанную с диагностикой ПАИП, но нормальный вид миометрия и нормальное взаимодействие плаценты и миометрия свидетельствуют против врастания плаценты.

Ретроплацентарная T2-темная зона часто отсутствует при нормальной, близкой к сроку беременности, поэтому она считается ненадежным или недостаточно чувствительным признаком, даже когда плоскость сканирования МРТ была выполнена перпендикулярно к границе раздела плацента-миометрий. Опора только на этот признак может привести к ложноположительной интерпретации.

Очаговое истончение миометрия под плацентой в нижнем сегменте матки у пациенток с рубцом после кесарева сечения без выпячивания внешнего контура миометрия часто является результатом поверхностного прикрепления плаценты без инвазии миометрия [27; 67; 73; 82; 98; 120].

«Маточная» грыжа с неравномерным плацентарным контуром наиболее выражены при прорастании плаценты [75]. Тем не менее, однозначная МР-диагностика прорастания плаценты требует таких находок, как полное

истончение миометрия, исчезновение жировой прослойки между плацентой и смежными органами, неровность гипоинтенсивного контура мочевого пузыря, стенки кишечника или мышц брюшной стенки и тазового дна на T2-взвешенных изображениях [75]. Дополнительные критерии распространения на мочевой пузырь включают наклон купола мочевого пузыря и хаотичную васкуляризацию на его границе с маткой [112].

Alamo L и др. в своем исследовании установили, что чувствительность МР-признаков ПАИП снижалась в среднем на 10% при выполнении исследования «молодыми» специалистами, при этом чувствительность МР-признаков, указывающих на инвазию тазовых органов, уменьшалась в два раза [48].

И УЗИ, и МРТ, несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность, имеют ряд как преимуществ, так и недостатков.

По ряду исследований, при расположении плаценты по задней стенке МРТ имеет существенное преимущество перед УЗИ с связи с получением изображений в множестве плоскостей [81]. Thiravit S и др. в своем исследовании оценили чувствительность, специфичность и точности выявления основных УЗ- и МР-признаков врастания плаценты [53]. Наличие «маточной» грыжи и истончение миометрия имели большую чувствительность и специфичность для МРТ, чем для УЗИ. Гиперваскуляризация, прерывистость стенки мочевого пузыря, сосудистые лакуны и исчезновение «чистой зоны» показали статистически равную чувствительность и специфичность для обоих методов. По данным мета-анализа F. D'Antonio и др. для УЗИ наличие аномальной васкуляризации по цветному доплеровскому картированию имело наибольшую чувствительность, а аномальная структура плоскости матка-мочевой пузырь наибольшую специфичность [114]. В то же время для МРТ наиболее чувствительным признаком стала локальная прерывистость миометрия, а специфичным - нависание мочевого пузыря [114].

Во время интерпретации изображений ни один из признаков ПАИП не может оцениваться изолированно, поскольку использование более одного критерия повышает точность диагностики [18; 19; 112].

Лабораторные методы

Согласно заключению Американского Колледжа акушеров и гинекологов, отсутствие ультразвуковых признаков вставания не исключает полностью плацентарной адгезивно-инвазивной патологии [28]. Выполнение МРТ не всегда возможно в менее развитых странах или регионах, томографы остаются достаточно дорогостоящими, их установка требует соблюдения технических норм безопасности [90]. В связи с этим, клинические факторы риска остаются столь же важными, как и результаты ультразвукового исследования, особенно в экономически отсталых регионах или регионах с ограниченным опытом в области пренатального ультразвукового исследования. Возникающая в результате задержка в корректной диагностике и маршрутизации может привести к серьезным неблагоприятным исходам беременности и повышению материнской смертности [93].

На основе изученных и рассматриваемых показателей, ученые по всему миру пытаются найти специфичный маркер, который позволит проводить раннюю диагностику вставания плаценты с более низкими затратами и более высокой чувствительностью в сравнении с проведением эхографии и магнитно-резонансной томографии. Все рассматриваемые лабораторные методы основаны на понимании патогенеза вставания плаценты, но многие из них не показали достаточной чувствительности и специфичности в изолированном применении для диагностики ПАИП. Как и с инструментальными методами, оптимальным, вероятно, будет применение нескольких маркеров в комбинации.

Поиск маркеров глобально выполняется в нескольких направлениях:

1. Оценка изменений факторов ангиогенеза, участвующих в избыточной неоваскуляризации при ПАИП;
2. Оценка факторов, снижающих иммунную агрессию организма матери против трофобласта и т.д.;
3. Изучение влияния факторов промоции пролиферации как непосредственно трофобласта, так и обычных клеток организма;
4. Выявление побочных продуктов избыточной инвазии, пролиферации и ангиогенеза.

Факторы ангиогенеза

Одним из самых распространенных и показательных визуальных и макроскопических признаков ПАИП является гипер- и неоваскуляризация, которая может ассоциироваться с нерегулируемым выбросом ангиогенных факторов (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиопоэтин 2 (Ang-2)) на фоне снижения противоангиогенных факторов (растворимая Fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) и рецептор к эндотелиальному фактору роста 2 (VEGFR-2)) в синцитиотрофобласте. Сопутствующим образом, плацентарный фактор роста (PLGF), высокоаффинный связыватель VEGFR-2, повышается в сыворотке крови.

Несмотря на достаточно позитивные результаты исследований ангиогенных и антиангиогенных факторов в качестве маркеров ПАИП, они не могут достичь достаточной специфичности в силу влияния на их уровень, сопутствующей соматической и акушерской патологии (преэклампсия, гипертензивные расстройства, задержка роста плода, ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, диабет, COVID-19, ВИЧ-инфекция и рак) [90] и принимаемых медикаментов (аспирин, силденафил, ресвератрол, комбинация малых доз метформина и эзомепразола и др.) [1].

Каждый из факторов в свою очередь не может оцениваться отдельно, поскольку именно дисбаланс факторов рассматривается в качестве оптимального прогностического маркера. Zhang F. и др. в своем исследовании установили, что чувствительность и специфичность были максимальными именно для соотношения sFlt-1/PLGF [25].

Плацента является органом, который доставляет кислород и питательные вещества к плоду. Определенные вазоактивные белки, цитокины, протеазы и факторы роста способствуют нормальному развитию плаценты и инвазии трофобласта, а тонкая координация между плацентарным фактором роста (PLGF), сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1) играет важную роль в формировании баланса [25]. VEGF и PLGF являются членами семейства VEGF и оказывают синергическое действие на ангиогенез. sFlt-1 необратимо связывается с этими факторами, предотвращая их функцию [1]. VEGF и PLGF обладают мощными ангиогенными характеристиками, тогда как sFlt-1 обладает антиангиогенным потенциалом [66]. VEGF, PLGF и их рецепторы играют неотъемлемую роль в содействии формированию и развитию сосудов.

sFlt-1 представляет собой альтернативно сплайсированную и укороченную версию рецептора VEGF 1 (VEGF-R1) и содержит внеклеточный лигандсвязывающий домен, но не имеет трансмембранной и цитоплазматической частей VEGF-R1. sFlt-1 может связываться как с VEGF, так и с PLGF, ингибируя его ангиогенную функцию [1].

Поскольку клетки трофобласта проникают в децидуальную ткань и перестраивают спиральные артерии, недостаточная глубина инвазии вызывает такие плацентарные дисфункции, как задержку роста плода и преэклампсию [49]. Напротив, более глубокая инвазия трофобласта приводит к приращению плаценты (ПАИП) [88]. Механизм васкуляризации при ПАИП отличается от обычного формирования плацентарного круга кровообращения: плацентарные сосуды значительно

удлиняются и ветвятся, сосуды в толще миометрия также ремоделируются, максимальная глубина их проникновения увеличивается [133]. Рубцовая ткань в миометрии, образовавшаяся в результате кесарева сечения, относительно бескислородна, что обусловлено в основном локальным увеличением фиброзной ткани, отсутствием реэпителизации, снижением ангиогенеза и нарушением кровообращения вокруг рубца [12].

Öztaş и др. обращают внимание на снижение окислительного стресса в приросших/вросших плацентах и высокий окислительный стресс при преэклампсии. В то же время, авторы наблюдали снижение уровня окислительного стресса в зависимости от степени поражения, что, вероятно, связано с уменьшением концентрации антиангиогенного фактора sFlt-1 [1]. При ПАИП наблюдается дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами, при этом проангиогенные факторы преобладают и значительно увеличиваются по мере увеличения глубины проникновения плаценты в стенку матки [25].

Lumbanraja S. и др в своем исследовании отмечают прогрессивное снижение уровня sFlt-1 в зависимости от наличия ПАИП и ее степени. Уровень сывороточного sFlt-1 увеличивался с увеличением гестационного возраста, но уровень sFlt-1 в группе PAS имел тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой [61].

F. Zhang и др. [25] отмечают, что концентрации sFlt-1 и PLGF, а также соотношение sFlt-1/PLGF в плазме матери могут быть применимы в качестве биологических маркеров для прогнозирования приращения плаценты и в качестве более эффективного средства для помощи УЗИ в предоперационной диагностике приращения плаценты. Это подтверждается результатами исследования Н.Ю. Поникаровой, которая рассматривает данные маркеры комплексно с применением дискриминантной функции для оценки результатов [14]. Исследователи указывают 97% чувствительность применяемого метода, однако, следует помнить, что на результаты исследования значимо влияет сопутствующая соматическая и акушерская патология, ограничивающая применение метода.

Будущие исследования должны быть сосредоточены на изучении влияния таких факторов, как диабет, гипертония, легочные и сердечно-сосудистые заболевания, ЗРП, воспалительные или соединительнотканые заболевания, печеночная или почечная недостаточность и отслойка плаценты. Как исключить их влияние и выбрать для них подходящее пороговое значение, все еще предстоит решить.

Факторы промоции пролиферации: матриксные металлопротеиназы

Основываясь на этиопатогенезе ПАИП, в качестве потенциальных маркеров рассматриваются матриксные металлопротеиназы, участвующие в сложном и тонком процессе заживления и ремоделирования тканей. Миграция трофобласта во многом зависит от влияния MMP [38], которые активируются различными цитокинами и факторами роста, включая фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста (EGF), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β и фактор роста кератиноцитов, а также интерлейкины и интерфероны. Дополнительные факторы, которые контролируют экспрессию MMP, это изменение хроматина через эпигенетические процессы и регуляция стабильности/нестабильности мРНК на посттранскрипционном уровне [38]. Возможные сложности применения MMP в качестве биомаркеров ПАИП основываются на их интегральном участии во всех процессах заживления и перестройки тканей, а также их большое разнообразие.

MMP экспрессируются на низких уровнях в нормальных тканях и могут быстро синтезироваться и запускаться в ответ на необходимость ремоделирования тканей [38].

Миграция клеток во внеклеточном матриксе (ВКМ) вместе с модификацией и разрушением ВКМ матриксными металлопротеиназами (MMP) являются важнейшими компонентами процесса заживления ран [72]. MMP участвуют не только

в деградации и разрушении ВКМ, но и регулируют клетка-клетка и клетка-матрикс взаимодействие путем выделения цитокинов и факторов роста, аккумулированных в ВКМ. Они модифицируют структуру поверхностных клеточных рецепторов и соединительных белков для регуляции процессов воспаления и апоптоза. Кроме того, ММР значимо влияют на клеточную активность через усиление выброса физиологически активных фрагментов разрушенных белков [37].

Предыдущие исследования предполагали, что трофобластические клетки конститутивно продуцируют ММР, а регуляция активности ММР на границе мать-плод имеет решающее значение для успешной имплантации и плацентации [87]. Аберрантная экспрессия ММР была обнаружена при гестационных заболеваниях, задержке роста плода (ЗРП) и преэклампсии, а экспрессия ММР увеличилась у пациенток с ПАИП по сравнению с теми, у кого была нормальная беременность [87].

Существуют противоречивые данные о значимости ММР при ПАИП. Tseng и др. [77] не обнаружили значительного нарушения регуляции ММР в образцах тканей при врастании плаценты. Однако Kocarslan et al. продемонстрировали более сильную экспрессию ММР-2 в образцах плацент при приращении в исследовании случай-контроль [103]. Chen и др. сообщили, что уровень экспрессии ММР-9 в группе PAS был значительно выше по сравнению с контрольной группой [38]. Исследование Ке и др. указывает, что в приросшей плаценте наблюдаются повышенные уровни экспрессии мРНК ММР-9 и транскрипции белка по сравнению с нормальной плацентой [103]. В согласии с полученными ранее данными, Wang и др. обнаружили, что экспрессия белка ММР-9 была заметно выше в плацентарной ткани с ПАИП по сравнению с плацентарной тканью без нее [59].

Результаты Zhou J. и др. показали, что сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1), эпидермального фактора роста (EGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста-А (VEGF-A) были последовательно выше, в то время как уровень тканевого активатора плазминогена (tPA) был значительно ниже у

пациенток с ПАИП по сравнению с нормальными контрольными группами и пациентками с преэклампсией (ПЭ) и предлежанием плаценты (ПП) [87].

Подводя итог, можно сказать, что часть способности к усилению инвазии клеток трофобласта при ПАИП, по-видимому, объясняется чрезмерно агрессивным и стойким ЭМП, изменениями в белках клеточной адгезии и повышенной активностью ферментов ММР, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных биомаркеров врастания плаценты.

Факторы, отражающие иммунную реакцию при плацентации: провоспалительные маркеры

В своем исследовании, Morlando M и др. указывают на уникальное и отличное от контрольной группы изменение профиля белков плазмы, характеризующегося нарушением регуляции около 50 белков, участвующих в воспалительной реакции, в регуляции ремоделирования сосудов и белков внеклеточного матрикса, регулирующих инвазию [119].

Учитывая низкую специфичность таких маркеров воспаления, как СРБ и ферритин, в отношении развития ПАИП, а также зависимость уровня белков обмена железа от рекуррентных кровотечений при предлежании плаценты, провоспалительные маркеры не могут быть использованы сами по себе для диагностики врастания плаценты, но они могут стать дополнительными показателями, позволяющими рассчитать риски врастания плаценты и массивного кровотечения при родоразрешении пациенток с данной патологией.

При выявлении ПАИП плаценты чаще поражаются хроническим базальным воспалением, изменениями материнской сосудистой мальперфузии, ретромебранозным и субхорионическим/межворсинчатым кровоизлиянием [45].

Глубокие механизмы врастания плаценты недостаточно изучены, однако понимание молекулярных основ таких плацентарных нарушений, как преэклампсия,

дает предположить, что воспаление и патологическая инвазия трофобласта тесно взаимосвязаны. При избыточной инвазии вневорсинчатого трофобласта неизбежно сопровождается воспалительным ответом со стороны организма матери [80].

Исследователи рассматривают также возможность применения «негативных» маркеров воспаления для оценки нарушений плацентации. Перспективным из них представляется транстиретин (PALP). В настоящий момент, исследования сосредоточены вокруг изменений уровня PALP при развитии преэклампсии [56; 116], однако, имеющиеся результаты требуют изучения данного маркера и в рамках диагностики приращения плаценты.

Плацентарная щелочная фосфатаза, как возможный побочный продукт патологической гиперинвазии плаценты

Одним из обсуждаемых в настоящее время вопросов является участие внеклеточных везикул, обнаруживаемых в плазме крови, в патогенезе врастания плаценты и потенциальная возможность их использования в качестве биомаркеров данной патологии. В настоящее время разрабатываются многочисленные новые биомаркеры заболеваний и патофизиологических состояний на основе ВВ.

Внеклеточные везикулы играют важную роль в межклеточной коммуникации посредством передачи широкого спектра биоактивных молекул, способствуя регуляции различных физиологических и патологических процессов. Недавно было установлено, что ВВ опосредуют фетально-материнскую коммуникацию на протяжении всей беременности, одновременно модулируя иммунный ответ, поддерживая клеточный метаболический состав, «поощряя» васкулогенез плода и адаптацию кровеносной системы матки и подготавливая матку к процессу родов [52].

Salomon С. и др. установили, что экзосомы играют важную роль в ремоделировании спиральных артерий из системы с высоким сопротивлением и низкой емкостью к системе с низким сопротивлением и высокой емкостью [1].

После установления кровообращения матери и плода оно становится двунаправленной системой, которая неизбирательно обеспечивает обмен между матерью и плодом питательными веществами, кислородом, отходами и цитокинами, необходимыми для роста плода. По мере развития беременности в материнский кровоток выбрасывается большое количество внеклеточных везикул (ВВ) разных размеров, как в ходе нормальной, так и патологической беременности (например, при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом (ГСД) или преэклампсией (ПЭ) [78].

Протеомный анализ ВВ у пациентов с преэклампсией показал, что белки, полученные из ВВ, включают те, которые участвуют в реакции иммунной системы, каскаде свертывания крови, окислительном стрессе, апоптозе и путях липидного метаболизма, что предполагает их патофизиологическую значимость при преэклампсии [87].

Плацентарные ВВ подавляют материнский иммунитет и способствуют выживанию плода посредством экспрессии специфических иммунорегуляторных молекул [87].

Одной из особенностей плацентарных ВВ является наличие в их составе плацентарной щелочной фосфатазы (ALPP) [87]. Щелочная фосфатаза не является специфичной для плаценты. Она обнаружена и в других тканях, но в отличие от других щелочных фосфатаз, ALPP не имеет последних 24 аминокислот, что делает ее более специфичной и оставляет различные эпитопы для целевого захвата антител. На сегодняшний день основные функции ALPP, которые были описаны, включают помощь в передаче иммуноглобулина G (IgG) от матери к плоду и стимуляцию синтеза и пролиферации ДНК фибробластов [87].

Исследование Kumar и др., указывающее на преимущественно происхождение ALPP из трофобласта [108], позволяет рассматривать данный маркер для диагностики приращения плаценты, однако имеющиеся работы ограничены. Ранее было показано, что плацентарные ВВ увеличиваются в кровообращении матери на протяжении всей

беременности, начиная с первого триместра и экспрессируют плацентарную щелочную фосфатазу (ALPP) [87]. Tersigni и др. в свою очередь указывают на увеличение ALPP-ассоциированных ВВ при приращении плаценты [78]. Единственное найденное исследование Uyanikoglu и др. указывает на снижение ALPP при приращении плаценты [107], однако изменения ALPP при приращении плаценты требуют дальнейшего когортного исследования в том числе и в совокупности с другими потенциальными маркерами ПАИП.

Хорионический гонадотропин человека и белок, ассоциированный с беременностью, как маркеры патологической инвазии плаценты

В рамках общего обследования всем беременным в первом триместре проводится 1-й ультразвуковой и биохимический скрининг, в который входит определение уровня PAPP-A и β -ХГЧ. На основе этих двух исследований рассчитываются риск развития преэклампсии, преждевременных родов, задержки роста плода и хромосомных аномалий плода. Учитывая простоту и распространенность выполнения исследований, исследователи пытаются установить возможность применения этих показателей для диагностики ПАИП.

При выборе β -ХГЧ в качестве маркера врастания плаценты отмечаются некоторые трудности. В ходе нормальной беременности свободный β -ХГЧ стимулирует ангиогенез, дифференцировку цитотрофобласта, поддерживает иммуносупрессию и блокирует фагоцитоз клеток инвазивного цитотрофобласта [37], а функции гипергликолизированного hCG (hCG-H) включают предотвращение апоптоза и продвижение плацентарной инвазии [94]. Основываясь на особенностях патогенеза ПАИП, свободный β -ХГЧ должен повышаться на этапе формирования плаценты (конец 1-го и начало 2-го триместра) по мере продвижения инвазии [37; 110; 129]. Однако, даже сам по себе уровень β -ХГЧ сильно колеблется в течение первого триместра, что требует установления определенного порогового значения как при

одноплодной, так и при многоплодной беременности. Кроме того, концентрация ХГЧ в сыворотке также связана с рядом других осложнений, включающих самопроизвольный аборт, внематочную беременность и аномалии развития плода. Эти зависимости должны быть учтены, прежде чем концентрацию β -ХГЧ можно будет использовать в диагностике вращающейся плаценты [135].

Литературные данные по оценке β -ХГЧ как маркера ПАИП также отображают неоднозначность его изменений. Так, Liu DF и др. отмечают аномальное повышение свободного β -hCG во втором триместре при предлежании и вращении плаценты [37]. В исследовании Vuke B. и др. приходят к схожему выводу, получив статистически значимую разницу уровня свободного β -hCG в группе пациенток с вращением плаценты и без него (1,42 МоМ vs. 0,93 МоМ), соответственно ($p=0,042$) [55]. Березовски и др. в своем исследовании ассоциации уровня β -hCG во втором триместре с наличием патологической плаценты продемонстрировали пороговое значение 1,25 МоМ чувствительностью 53% и специфичностью 68% [110]. В то же время в исследовании Thompson O и др. расчетный медианный уровень β -hCG составил 0,81 МоМ (меньше, чем при нормальной беременности) [129]. Einason и др. аналогично установили, что пациенты с вращением плаценты имели более низкий уровень hCG-H, чем группа контроля [105].

Таким образом, все находки исследователей лимитированы одноцентровыми исследованиями, а выводы спорны и не могут быть широко обобщены [99].

РАРР-А, металлопротеиназа, синтезируемая синцитиотрофобластом, также является неоднозначным маркером ПАИП. Одной из предполагаемых функций РАРР-А считают отщепление инсулиноподобного фактора роста (ИФР) от ИФР-связывающего белка-4, тем самым допуская участие РАРР-А в процессе роста и инвазии плаценты. РАРР-А может играть важную роль в регуляции инвазии трофобласта посредством влияния на рецептор, активируемый тромбиновой протеазой (TPAR), и его уровень должен увеличиваться по мере увеличения инвазии трофобласта [129].

РАРР-А, однако, в отличие от β -hCG, прогрессивно нарастает в материнском кровотоке до родоразрешения [129]. На этот показатель влияют такие характеристики, как гестационный возраст, раса и способ зачатия на ранних сроках беременности.

Связь ПАИП с РАРР-А была впервые отмечена в 2014 году, когда было обнаружено, что РАРР-А повышен в течение первого триместра в случаях вставания плаценты. Медиана РАРР-А МоМ 1,68 в случаях вставания плаценты была значительно больше, чем при нормальной беременности – 0,98 ($p=0,002$) [37; 99]. В последующих исследованиях несколько исследователей подтвердили этот вывод. Томпсон О. и др. указывают на позитивную корреляцию между уровнем РАРР-А и развитием ПАИП в группах высокого риска: в группе контроля средний уровень РАРР-А составил 1,01, в группе предлежания плаценты – 1,05, в то время как в группе ПАИП – 1,22 [129]. Кроме того, уровни РАРР-А продемонстрировали тенденцию к более высокому распределению в группе, перенесшей гистеротомию [135]. В то же время, Лайелл и др. также подтвердили взаимосвязь повышенного РАРР-А в первом триместре с развитием ПАИП среди пациенток с предлежанием плаценты/хориона [87]. По их результатам, повышенный уровень РАРР-А при патологической инвазии плаценты может отмечаться уже в первом триместре с продолжением данной тенденции и во втором триместре [87].

РАРР-А невозможно использовать в качестве самостоятельного биомаркера вставания в связи низкой чувствительностью и специфичностью, однако он может быть полезен в комбинированных методиках и при определении риска кровотечения при беременности с вставанием плаценты.

Несмотря на то, что сывороточный РАРР-А не может использоваться в качестве единичного диагностического маркера ПАИП, он может быть использован для расчета риска ее развития. Более того, уровень сывороточного РАРР-А может позволить рассчитать исход беременности с вставанием плаценты. Penzhoyan и др. обнаружили значительную корреляцию ($p<0,15$) уровня белка с кровопотерей при родоразрешении: РАРР-Р МоМ составил $1,37 \pm 1,20$ в группе пациенток с

кровопотерей менее 1000 мл и $1,91 \pm 1,24$ в группе пациенток с кровопотерей более 1,000 мм. Это исследование указывает на возможность раннее оценки патологической кровопотери при родоразрешении пациенток с ПАИП на основании уровня РАРР-А в первом триместре беременности [74]. По данным Zelop С. и др., пациентки с повышением РАРР-А вышел 2 МоМ имеют двукратно повышенный риск вставания плаценты, сопоставимый с риском при 1-м предшествующем кесаревом сечении. При уровне РАРР-А более 3 МоМ отмечалось 4-х кратное повышение рисков, сопоставимое с наличием двух операций КС в анамнезе. С другой стороны, у тех, у кого отмечался низкий уровень РАРР-А (0,5 МоМ), риск снижался в пять раз. Таким образом, включение РАРР-А в оценку риска может лучше идентифицировать тех пациенток, у которых имеется значительный риск приращения плаценты, и которые, следовательно, будут подлежать более тщательному наблюдению.

Тиреоидные гормоны и их возможная реакция на дисбаланс протеома при приращении плаценты

В качестве других биохимических показателей, способных указывать на вставание плаценты, рассматриваются ТТГ, Т3, Т4, и влияющие на их концентрацию антитела к ТПО (АТ-ТПО) и антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) [86]. На данный момент не существует большого числа исследований, освещающих роль этих гормонов и антител в развитии и диагностике ПАИП, кроме того, все имеющиеся касаются только третьего триместра. В исследовании Ослера С. и др. авторы также отмечают вклад ХГЧ в степень изменения уровня ТТГ за счет идентичности а-субъединиц двух гликопротеинов и сложности оценки ТТГ во время беременности из-за физиологического снижения референсного диапазона ТТГ [86].

Тиреоидные гормоны и тиреоглобулин известны своей важной ролью в течении репродуктивного периода, раннем развитии плаценты, процессе роста плода [51] и развитии таких акушерских осложнений, как спонтанное прерывание беременности

[5] и преждевременные роды [51]. Переносчики и рецепторы гормонов щитовидной железы экспрессируются в клетках трофобласта, и оптимальные концентрации Т3 и Т4 необходимы для адекватной плацентации.

Т3 и Т4 регулируют секрецию ряда факторов роста и цитокинов, критически важных для инвазии вневорсинчатого трофобласта и роста сосудов матери и плода [86]. Гормоны щитовидной железы ослабляют пролиферацию и инвазию трофобласта, инициированную эпидермальным фактором роста (EGF) [86], и показали свою необходимость в отношении биологической активности гормонов роста и цитокинов в ворсинчатых трофобластах на ранних сроках беременности [86].

Высказываются предположения, что ТТГ играет важную роль в пролиферации сосудистых клеток как за счет противовоспалительного действия, так и за счет индукции ангиогенеза и адгезии лейкоцитов [115].

Ослер С. и др. исследовали уровни Т3, Т4, ТТГ и антитиреоидных антител в случаях с ПАИП и их изменения, даже если они наблюдались в пределах референсных значений [86]. В начале третьего триместра, исследователи отметили значительное снижение уровня ТТГ и АТ-ТГ в группе ПАИП в сравнении с группой предлежания плаценты и контрольной группы. Уровни Т3, Т4 и антител к ТПО значимо не различались в обследованных группах, как не было и статистически значимой разницы в показателях ТТГ, Т3 и Т4 к моменту родоразрешения. Снижение уровня ТТГ в начале третьего триместра, по мнению авторов, независимо ассоциировались с выполнением гистерэктомии после родоразрешения и негативными перинатальными исходами беременности у пациенток с предлежанием плаценты.

Zhang Y и др. указывают на то, что гипертиреоз в начале беременности является независимым фактором риска предлежания плаценты [60]. Аналогичным образом, Янг и др. сообщили, что дефицит йода у матери может быть связан с более высокой частотой субклинического гипертиреоза вместе с предлежанием плаценты [71].

Для подтверждения вклада ТТГ и других тиреоидных маркеров необходимы дальнейшие исследования, сравнивающие уровни ТТГ в сыворотке в случаях ПАИП в первой половине беременности.

Таким образом, противоречивые данные, публикуемые исследователями, требуют дальнейшего поиска биохимических и молекулярных маркеров приращения плаценты и комплексного их применения с имеющимися инструментальными методами обследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа представляет собой проспективное когортное исследование «случай-контроль».

Исследование проведено на кафедре акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (генеральный директор, академик РАН Е.В. Шляхто).

Проведение исследования одобрено этическим комитетом (выписка № 0711–23 из протокола заседания ЛЭК №11–23 от 27.11.2023) и план утвержден на заседании Проблемной комиссии по неонатологии, педиатрии, акушерству и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России от 07.12.2023г. Исследование проведено в рамках государственного задания 123021000051–2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке», проводимого в 2023–2025 гг.

2.1. Дизайн исследования

Для выполнения поставленной цели включены 506 пациенток, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение или госпитализированных в отделение патологии беременности Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, имеющих установленное ранее по данным УЗИ приращение плаценты (основная группа) или один и более фактор риска развития данной патологии (группа сравнения).

Критериями включения в основную группу являлись:

1. Приращение плаценты по данным эхографии, выполненной на сроке беременности 24–30 недель или ранее.
2. Наличие полной медицинской документации и наблюдение в женской консультации с I триместра;

3. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в группу сравнения являлись:

1. Наличие рубца на матке после 1 и более операций кесарева сечения в анамнезе, предлежания плаценты по данным эхографии в 22–24 недели или иных факторов риска врастания плаценты в соответствии с клиническими рекомендациями «Патологическое прикрепление плаценты»;

2. Отсутствие приращения плаценты по данным эхографии и магнитно-резонансной томографии плаценты;

3. Наличие полной медицинской документации и наблюдение в женской консультации с I триместра;

4. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациенток в исследование:

1. Злокачественные новообразования любой локализации, в т.ч. и в анамнезе;

2. Сердечно-сосудистая патология, сопряженная с системной гипоксией (ХСН, пороки сердца со сбросом «слева направо»);

3. Системные аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС, системная склеродермия и др.);

4. Трофобластическая болезнь, тромбогематома в данную беременность;

5. Нарушения углеводного обмена, ожирение;

6. Соматические заболевания, сопряженные с нарушением процесса ангиогенеза и сосудистой дисфункцией (хроническая артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек).

На основном этапе исследования проводилось динамическое наблюдение за течением беременности исследуемых, забор крови для оценки лабораторных маркеров ПАИП в 26–30 недели гестации. Также всем исследуемым выполнялось УЗИ плаценты. МРТ плаценты проводилось при подозрении на приращение плаценты по данным УЗИ с согласия беременной. Родоразрешение пациенток выполнялось 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.

Критерии исключения пациенток из исследования:

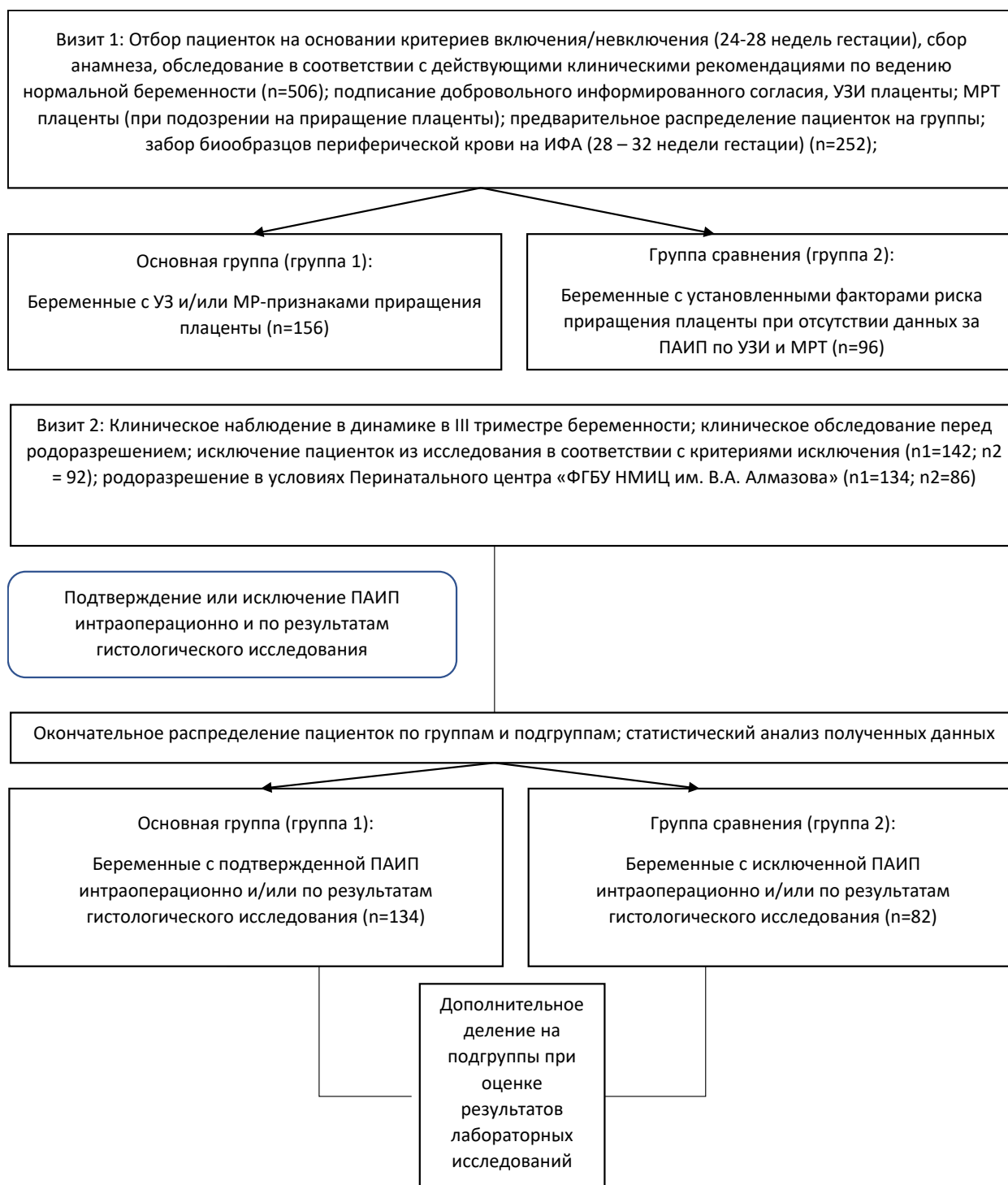
1. Развитие преэклампсии в данную беременность;
2. Отказ пациентки от проведения магнитно-резонансной томографии плаценты (для основной группы);
3. Острое инфекционное заболевание с тяжелым течением или обострение хронического заболевания на момент проведения исследования;
4. Родоразрешение в иной медицинской организации.

По результатам родоразрешения все исследуемые распределены в группы в зависимости от наличия или отсутствия приращения плаценты по интраоперационным данным и результатам гистологического исследования миометрия, иссеченного в ходе операции миометрия.

На финальном этапе исследования проводился статистический анализ совокупности полученных данных с составлением алгоритма обследования и оценки лабораторных маркеров у пациенток с высоким риском ПАИП или подозрением на наличие патологии.

Дизайн исследования и предварительное распределение пациенток на этапе наблюдения представлены на Рисунке 1.

В процессе проведения исследования из групп исключены 8 беременных в связи с отказом от участия в исследовании и/или забора биообразцов периферической крови, 6 пациенток в связи с развитием преэклампсии, 5 пациенток в связи с инициацией инсулинотерапии, 7 пациенток в связи с острым инфекционным заболеванием или обострением хронического на момент проведения исследования, 10 беременных в связи с родоразрешением в иной МО по независящим от участников исследования причинам.



Примечание – ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для статистической оценки результатов лабораторных исследований пациентки дополнительно разделены на подгруппы по следующим признакам: а) наличие рубца

на матке после операции кесарева сечения; б) локализация плаценты; в) наличие значимых факторов риска ПАИП (рубец на матке после операции кесарева сечения, миомэктомии, тубэктомии, выскабливание полости матки или гистерорезектоскопия в анамнезе). Дополнительное деление групп исследуемых представлено на Рисунке 2, а план обследования на Рисунке 3.

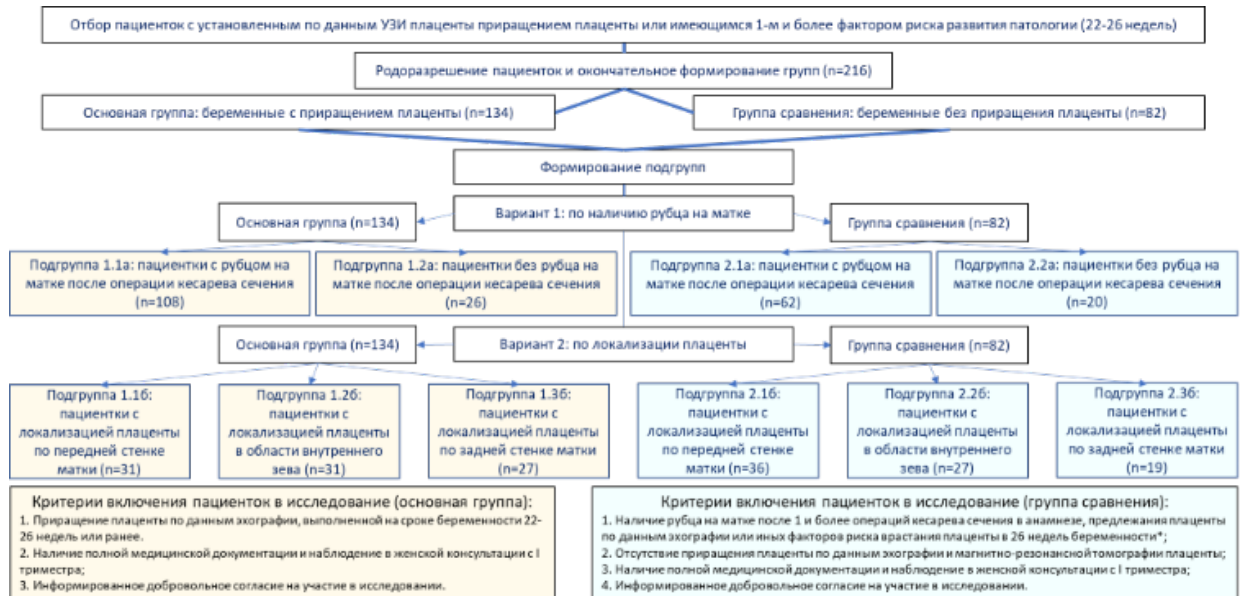


Рисунок 2 – Распределение пациенток

Исследование	I визит (22-26 недель беременности)		II визит (28-32 недель беременности)		III визит (36-39 недель беременности)		IV визит (1-3 суток после родоразрешения)	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
Сбор анамнеза и оценка факторов риска праставия	+	+						
Общий осмотр	+	+	+	+			+	+
Оценка УЗИ органов малого таза в 12-16 недель	+	+						
Эхографическое и доплерометрическое исследование фетоплацентарного комплекса	+	+						
МРТ плаценты			+	+				
Оценка β-HCG и PAPP-A по данным б/х скрининга I триместра	+	+						
Определение уровня ТПГ, антител к ПНО, транстиретины в сыворотке крови	+	+	+	+				
			(ТПГ)	(ТПГ)				
Оценка лабораторных показателей (HGB, лейкоформула)			+	+			+	+
Определение уровня плацентарной щелочной фосфатазы, sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF, MMP-2, 9, 12, ферритина, транстиретины, СРБ в сыворотке крови			+	+				
Родоразрешение					+	+		

Рисунок 3 – План обследования

2.2. Методы исследования

Клинико-анамнестическое исследование

Объем обследования беременных включал в себя сбор и анализ жалоб, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, оценка течения настоящей беременности, объективный и специальный акушерский осмотр. Проведен анализ факторов риска плацентарной адгезивно-инвазивной патологии в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) (рубец на матке после операции кесарева сечения и/или консервативной миомэктомии, предлежание плаценты, анамнез иных оперативных вмешательств на матке (выскабливание полости матки, ДЭК, тубэктомия)).

Проанализированы данные 1-го скринингового УЗИ при беременности, в частности расположение хориона, наличие УЗ-признаков приращения хориона (низкая имплантация плодного яйца, гипervasкуляризация и внутриплацентарные лакуны, истончение миометрия, предлежащего к плодному яйцу, исчезновение ретрохориальной гипохогенной зоны), толщина миометрия, наличие ретрохориальной гематомы, длина цервикального канала. Также оценивался биохимический скрининг 1-го триместра (b-ХГЧ, РАРР-А), данные ультразвукового исследования плаценты, проведенного во 2-м триместре беременности (в 22–26 недель гестации), результаты лабораторных исследований по данным медицинской карты беременной (в 10–14 недель гестации – уровень ТТГ, в 26–30 недель гестации – гемоглобин, ферритин, СРБ, ТТГ).

При отсутствии ранее установленного диагноза ПАИП или при сомнительных данных документации беременным проводилось ультразвуковое исследование плаценты (аппарат Voluson E10, GE Healthcare).

Инструментальное исследование

Ультразвуковое исследование плаценты

Всем беременным, включенным в исследование, в 22–26 недель гестации проведено ультразвуковое исследование плаценты трансабдоминальным и трансвагинальным доступом (аппарат Voluson E10, GE Healthcare). Для подтверждения приращения плаценты использованы критерии, утвержденные клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2022 и 2024 гг., протоколом ведения пациенток с приращением плаценты ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 2022 г., а также международными рекомендациями FIGO (2018).

Оценивались следующие ультразвуковые признаки аномальной инвазии плаценты: – отсутствие ретроплацентарной гипоэхогенной или т.н. «чистой» зоны – истончение миометрия в области расположения плаценты; - наличие аномальных плацентарных лакун и сосудов, питающих их; – отсутствие четкой границы между стенкой мочевого пузыря и маткой и/или прерывистость стенки мочевого пузыря; – аномальное выпячивание плацентарной ткани в мочевой пузырь и смежные органы; - очаговые экзофитные массы внутри заполненного мочевого пузыря; – маточно-пузырная, интра- и ретроплацентарная гиперваскуляризация; – наличие сосудистых мостиков между маткой и стенкой мочевого пузыря.

На основе полученных данных глубина и степень инвазии оценивались с помощью классификации Placenta accreta spectrum (PAS) Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), согласно которой выделяют следующие виды аномальной инвазии плаценты: PAS 1 (placenta accreta) – глубина инвазии до базального слоя; PAS 2 (placenta increta) – инвазия >50% миометрия, до серозной оболочки; PAS 3a - аномальная инвазия плаценты (placenta percreta) при ограничении процесса серозной оболочкой матки, PAS 3b – аномальная инвазия плаценты (placenta

percreta) с вовлечением в процесс стенки мочевого пузыря, PAS 3с – аномальная инвазия плаценты (placenta percreta) с вовлечением в процесс смежных тканей и органов, за исключением стенки мочевого пузыря.

Магнитно-резонансная томография плаценты

При обнаружении УЗ-признаков глубокой инвазии плаценты (PAS 2, PAS 3), пациентки направлялись на выполнение МРТ плаценты при сроке гестации более 28 недель в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными сотрудниками научно-исследовательской группы лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии (заведующий группой – к.м.н. И.А. Мащенко), для уточнения и подтверждения результатов УЗИ и топографо-анатомической сегментарной оценки расположения патологических участков инвазии плаценты и/или иных патологических изменений в матке.

Для описания расположения плаценты и значимых патологических находок использовалась топографо-анатомическая DASP-сегментация беременной матки, разработанная совместно сотрудниками научно-исследовательской группы лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии и сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с клиникой (патент РФ на изобретение «Способ топографической сегментации МРТ-изображений матки во II и III триместрах беременности», №2748739, 2021).

Признаки, оцениваемые при МРТ для диагностики аномальной инвазии плаценты: – гетерогенная структура плаценты; – инфаркты плаценты; – гиперваскуляризация паренхимы плаценты; – отложение фибриноида («темные полосы»); – взбухание наружного контура; – увеличение сегментарной площади прикрепления плаценты; – увеличение переднезаднего размера нижних сегментов матки; – фрагментация/отсутствие границы плацента-миометрий; – истончение миометрия; – патологическая перестройка ретроплацентарных сосудов; – аномальная

или дезорганизованная внутри- и субплацентарная васкуляризация; – шеечно-треугольная гиперплазия; – отсутствие жировой прослойки между стенкой матки и мочевым пузырем (инвазия в перивезикальную клетчатку); – изменение формы и контуров мочевого пузыря; – прерывание, фрагментация стенки мочевого пузыря; – инвазия в параметрий и другие органы.

По результатам инструментальных методов исследования предварительно разделены на основную группу и группу сравнения (Рисунок 1).

Лабораторное обследование

Всем пациенткам, включенным в исследование, произведен забор крови из периферической вены на сроке беременности 26–30 недели.

Забор крови для выполнения гормональных, биохимических и гематологических исследований осуществляли утром, натощак из периферической вены с помощью закрытых вакуумных систем для взятия венозной крови с активатором образования сгустка или содержащих в качестве антикоагулянта КЗЭДТА и цитрат натрия (3,2%) в соотношении 1:9. Во избежание свертывания и для обеспечения полного перемешивания реагента и крови, пробирку тщательно перемешивали путем многократного покачивания.

Сыворотку получали путем центрифугирования при 2200g в течение 10 минут на центрифуге ELMi CM-6M (США) не позднее, чем через 30 минут после взятия крови. Плазму крови получали путем центрифугирования в течение 10 мин при 2200g на центрифуге ELMi CM-6M (США) не позднее, чем через 30 минут после взятия крови. Для получения бедной тромбоцитами плазмы, супернатант после первичного центрифугирования перемещали во вторичную пластиковую пробирку типа Eppendorf и повторного центрифугировали на центрифуге Eppendorf 5415R (Германия) в течение 10 минут при скорости 10000g. В случае отложенного выполнения исследования, хранение образцов биологического материала осуществлялось при температуре -80°

С в научно-исследовательском биобанке. Разморозка образцов биологического материала после извлечения из морозильной камеры осуществлялась в термостате при 37°C до полного оттаивания.

Лабораторные исследования выполнены в Центральной клинико-диагностической лаборатории (заведующий лабораторией – к.м.н., Е. Ю. Васильева) и экспресс-лаборатории Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заведующий отделением – к.м.н., Ю. В. Скоробогатова).

Гематологические исследования.

Исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS 1000i (Sysmex, Япония) методом проточной цитофлуорометрии. В образцах цельной крови в 26–30 недель гестации, на 0–1 сутки после родоразрешения, а также на 3 сутки после родов определяли общее количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, эритроцитарные индексы, концентрацию гемоглобина, гематокрит. Кроме того, подсчитывался нейтрофильно-лейкоцитарный индекс (NLR), по формуле ($NLR = \text{нейтрофилы} / \text{лимфоциты}$).

Провоспалительные маркеры

Уровень СРБ оценивался количественно методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом, многоканальном иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с применением стандартных коммерческих наборов. Количественное определение СРБ выполняли с помощью «сэндвич»-методики с аналитической чувствительностью 0,05 мг/л.

Оценка ангиогенных и антиангиогенных факторов, матриксных металлопротеиназ, плацентарной щелочной фосфатазы

Количественное определение растворимой фэрнезил-янтарной кислоты fms-типа тирозин киназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови производили электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов «Elecsys sFlt1» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Диапазон измерений sFlt-1 определяется по значению нижнего предела обнаружения и максимальному значению калибровочной кривой и равен 10–85000 пг/мл.

Метод основан на принципе двухсайтового «сэндвич»-иммуноанализа, в ходе которого sFlt-1 из исследуемой сыворотки специфически связывается с биотинилированным моноклональным антителом и вторым антителом, меченным рутениевым комплексом. Образующийся иммунный комплекс фиксируется на магнитных микрочастицах с помощью биотин-стрептавидинового взаимодействия. После промывания и удаления несвязанных компонентов измеряют свечение, индуцируемое электрохимической активацией рутениевой метки. Интенсивность сигнала прямо пропорциональна концентрации определяемого аналита.

Плацентарный фактор роста (PlGF) определяют электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов «Elecsys PlGF» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Диапазон измерения составляет 3–10000 пг/мл. Аналитический процесс включает связывание PlGF с двумя высокоспецифичными антителами, одно из которых связано с биотином, а второе – с рутениевым комплексом. После образования комплекса и его фиксации на магнитных частицах также происходит измерение сигнала на основе электрохемилюминесценции.

Определение уровня матриксных металлопротеиназ проводилось методом иммуноферментного анализа на автоматическом, многоканальном иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием наборов ELISA kit (MMP2, MMP9, MMP12 – Cloud-Clone Corp.). Диапазон измерений концентрации MMP-2 составляет 0,312 – 20 нг/мл, для MMP-9 – 0,156–10 нг/мл, для MMP-12 – 0,312 – 20 нг/мл.

Определение концентрации плацентарной щелочной фосфатазы проводилось на автоматическом, многоканальном иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием наборов ELISA kit (ALPP – Cloud-Clone Corp.). Диапазон чувствительности измерения плацентарной щелочной фосфатазы составляет 12,5–800 пг/мл.

Гормональное исследование

Определение ТТГ проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с применением стандартных коммерческих наборов.

Техника оперативного родоразрешения

При сроке гестации 35–37 недель пациентки госпитализировались в акушерское отделение патологии беременности для подготовки к плановой операции. Для всех пациенток повторно проводилась оценка наличия критериев не включения для оценки лабораторных данных, УЗИ плаценты и МРТ (если не было выполнено ранее). Дополнительно оценивались лабораторные показатели клинического анализа крови с лейкоформулой, СРБ, ферритина, железа, трансферрина.

Родоразрешение пациенток путем кесарева сечения выполнялось при сроке гестации 37–40 недель. Пациентки из основной группы родоразрешались с

применением хирургических методов профилактики и лечения (хирургический гемостаз с временного или постоянного лигирования маточных сосудов, ретроградная профилактическая управляемая внутриматочная баллонная тампонада катетером Жуковского, прошивание плацентарного ложа и др.) и/или с применением интервенционных методов (временная баллонная окклюзия инфраренального отдела аорты).

Кесарево сечение при приращении плаценты выполнялось по следующей методике: выполнялась лапаротомия по Пфанненштилю/нижнесрединная лапаротомия с последующим рассечением брюшины пузырно-маточной складки и низведением мочевого пузыря с одновременной биполярной коагуляцией сосудов. Разрез на матке выполнялся в нижнем сегменте матки выше уровня «маточной грыжи». После извлечения плода пуповина пересекалась, выполнялась экстериоризация матки и послед удаляли механическим способом. На кровоточащие ниши в области плацентарного ложа, которые соответствовали участкам врастания накладывались гемостатические швы. Следующим этапом, при технической возможности его выполнения, производилась метропластика – миометрий нижнего сегмента матки с участками вросшей плаценты иссекали в пределах здоровых тканей. Далее рана на матке ушивалась непрерывным швом, после чего приступали к перитонизации и послойному ушиванию передней брюшной стенки.

При родоразрешении пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения проводилась метропластика – передняя стенка в матки в области рубца и врастания плаценты иссекалась в пределах неизмененных тканей.

С целью профилактики прогнозируемого интраоперационного кровотечения пациентам основной группы с PAS 2, 3а–с после обеспечения анестезиологического пособия, выполнялась пункция бедренных артерий по Сельдингеру с обеих сторон и постановка интродьюсеров 6Fr. Под контролем флюороскопии или УЗ-навигацией в инфраренальный отдел аорты производилась доставка и позиционирование баллонного катетера, диаметром 20 мм, который подключали к индифлейтору для

контролируемой инфляции под заданным давлением. После извлечения плода баллонный катетер раздували под давлением 6–8 атм и выполнялся хирургический гемостаз.

Пациентки группы сравнения родоразreshались путем операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте через лапоратомный доступ (по Пфанненштилю, нижнесредняя). При отсутствии показаний к родоразreshению путем операции кесарева сечения пациентки родоразreshены через естественные родовые пути.

Объем кровопотери оценивался визуальным и гравиметрическим способами.

Проанализированы данные о состоянии новорожденных: рост–весовые показатели, уровень гемоглобина крови на 2–3-е сутки после рождения, а также балльная оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах после рождения.

Всем пациенткам выполнено патоморфологическое исследование плацент с оценкой инфекционного статуса. При выполнении метропластики в ходе родоразreshения также производилось патоморфологическое исследование иссеченного участка миометрия.

Согласно интраоперационным данным и результатам гистологического исследования иссеченного рубца проводилась повторная оценка соответствия распределению по группам и подгруппам.

Гистологическое исследование миометрия

Гистологический материал, полученный во время операции кесарева сечения, в течение 5 минут помещался в 10% забуференный раствор формалина. Фиксация материала проводилась в течение 24–36 часов в зависимости от его объёма. Вырезка образцов выполнялась в соответствии со стандартным протоколом: для исследования отбирались фрагменты ткани, наиболее подозрительные в отношении инвазии трофобласта.

Проводка и обезвоживание материала осуществлялись поэтапно с использованием изопропилового спирта различной концентрации (IsoPrep, БиоВитрум, Россия) на гистопроцессоре Leica TP1020 при температуре +60°C. После этого материал заливался парафином с применением заливочной станции Leica EG1150H (США).

Из полученных блоков изготавливались срезы толщиной 2–3 микрона с помощью ротационного микротомы Leica RM2125RT (США). Срезы помещали на предварительно очищенные и обезжиренные предметные стекла, высушивали в течение часа и подвергались депарафинизации.

Регидратация срезов выполнялась путём последовательного погружения в ксилол, этанол и дистиллированную воду. Микропрепараты окрашивались гематоксилином и эозином с использованием гистостейнера Leica ST5020 (США). Также выполнялось иммуногистохимическое исследование, для проведения которого после депарафинизации и регидратации срезы обрабатывали 3%-ным раствором перекиси водорода в течение 5 минут, после чего промывали дистиллированной водой. Демаскировка антигенов проводилась путём кипячения срезов в растворе ЭДТА (pH 9,0) на водяной бане Thermo. После этой процедуры срезы дважды промывали в трис-буфере с добавлением Tween 20 по 5 минут каждый раз. Затем срезы инкубировали в 5%-ном растворе бычьего сывороточного альбумина в течение 20 минут. Инкубация с первичными антителами проводилась в течение 18 часов, а с вторичными антителами – 30 минут. После завершения инкубации срезы дважды промывали в трис-буфере с Tween 20 по 5 минут. Далее микропрепараты окрашивали гематоксилином, промывали дистиллированной водой и заключали под покровные стёкла с использованием аппарата Leica CV5030 (США).

Методы статистической обработки материала

Данные исследования подвергнуты статистическому анализу в соответствии с распределением по группам после родоразрешения и проведения патоморфологического исследования миометрия (если применимо).

Статистический анализ данных проведен с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27.0 и программного пакета StatSoft Statistica 7 (StatSoft Inc).

Категориальные переменные представлены в формате абсолютных значений и соответствующих им процентных долей (%).

Проверка нормальности распределения выполнена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления наличия статистически значимых связей между бинарными признаками применен точный критерий Фишера. Произведен расчет отношений шансов (ОШ) и их 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ).

Для порядковых признаков использован тест Манна-Уитни, в остальных случаях применен хи-квадрат критерий. В ряде многопольных таблиц, где 20% и более ячеек имеют ожидаемую частоту менее 5 или присутствуют нулевые значения, использован точный критерий Фишера.

В качестве критического уровня значимости при статистических сравнениях принят $p = 0,05$.

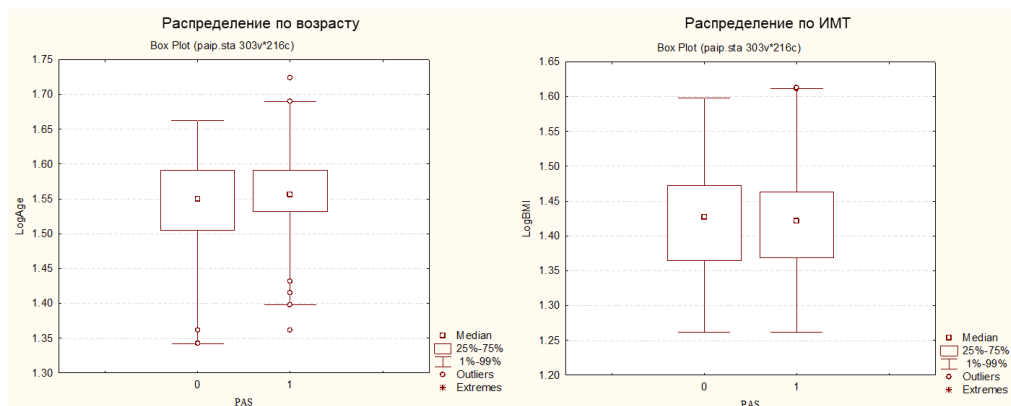
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика групп

Объективные данные

Из 216 пациенток, включенных в исследование, основную группу составили 134 беременных с ПАИП, подтвержденной интраоперационно и/или по результатам гистологического исследования. Группу сравнения составили 82 женщины, у которых диагноз ПАИП был исключен интраоперационно и по результатам гистологического исследования.

Средний возраст пациенток в основной группе составил $36,1 \pm 4,8$, в группе сравнения – $35,2 \pm 5,2$, статистически значимой разницы не установлено ($p=0,258$). Беременные женщины обеих групп сопоставимы также по весу и индексу массы тела (ИМТ): в основной группе медиана веса составила 71,3 кг [64,0–77,8], ИМТ 26,6 [23,5–29,3], а в группе сравнения соответственно 72,0 кг [64,0–81,1], 26,7 [23,1–29,8] ($p=0,598$; 0,686) (Рисунок 4).



Примечание: 1. logAge – логарифм возраста (лет), 2. logBMI – логарифм индекса массы тела.

Рисунок 4 – Распределение пациенток по возрасту и индексу массы тела

Общие антропометрические показатели обследованных пациенток представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Общие антропометрические показатели обследованных пациенток

Показатель	Группа	Группа 1 n=134		Группа 2 n=82		p-value
		Подгруппа 1.1a n=108	Подгруппа 1.2a n=26	Подгруппа 2.1a n=62	Подгруппа 2.2a n=20	
Возраст (лет) / Age	M±m	35,5±4,58		37,0±5,4		0,258
Вес (кг) / Weight	Me [IQR]	71,3 [64,0–77,8]		72,0 [64,0–81,1]		0,598
ИМТ (кг/м ²) / BMI	Me [IQR]	26,6 [23,5–29,3]		26,7 [23,1–29,8]		0,686
Возраст (лет) / Age	M±m	35,5±4,58	37,0±5,4	35,82±5,11	33,75±5,31	0,120
Вес (кг) / Weight	Me [IQR]	72,69±12,61	73,01±20,72	73,01±11,46	74,38±13,3	0,855
ИМТ (кг/м ²) / BMI	Me [IQR]	26,83±6,24	26,26±7,21	26,83±5,61	27,78±4,96	0,548
Примечание – ИМТ – Индекс массы тела.						

Все пациентки впервые обратились в Перинатальный центр во втором триместре беременности.

Анамнез жизни

Частота соматических заболеваний, в том числе патологии системы крови, сосудов, заболеваний щитовидной железы и хронических заболеваний, имеющих воспалительную и инфекционную этиологию, представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациенток исследуемых групп

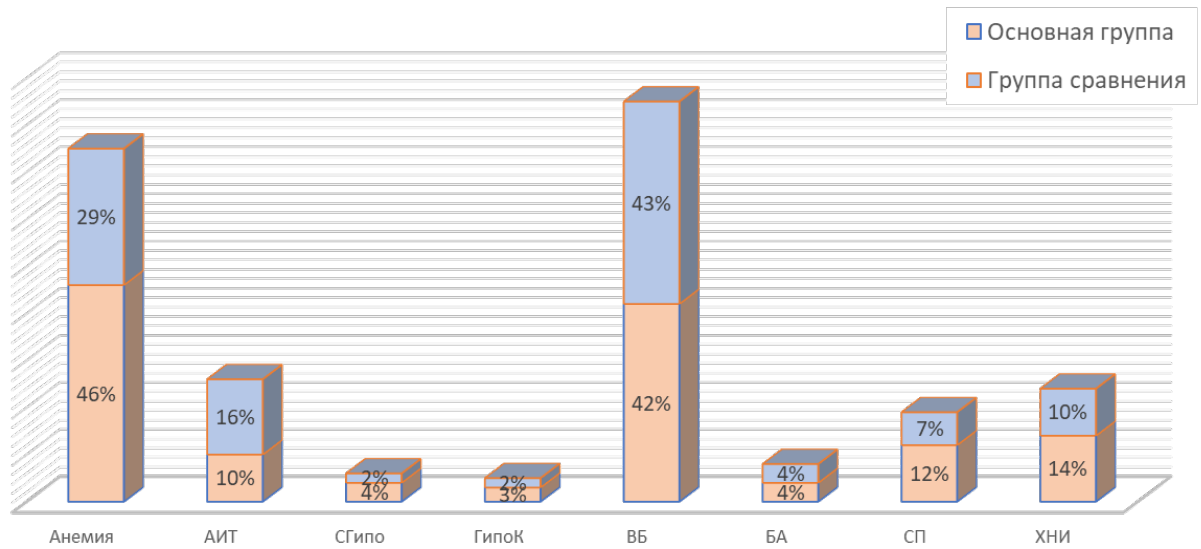
Нозология	Группа 1 n=134		Группа 2 n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Анемия	62	46,3	24	29,3	0,015
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ, АИТ)	14	10,4	13	15,9	0,2
Субклинический гипотиреоз	5	3,7	2	2,4	0,712
Патология свертывающей системы	4	3,0	2	2,7	1,0
Варикозная болезнь	56	41,8	35	42,7	0,406
Бронхиальная астма	6	4,5	3	3,7	1,0
Спаечный процесс ОБП и ОМТ	16	11,9	6	7,3	0,356
Хроническая никотиновая интоксикация (ХНИ)	19	14,2	8	9,8	0,401
Примечание: 1. АИТ – аутоиммунный тиреоидит; 2. ОБП – органы брюшной полости; 3. ОМТ – органы малого таза; 4. ХНИ – хроническая никотиновая интоксикация.					

Распределение пациенток по соматической патологии отражено на Рисунке 5.

Различий в частоте заболеваний щитовидной железы, тромбоцитопении, рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей, бронхиальной астме и варикозной болезни среди женщин исследуемых групп не установлено.

Пациентки исследуемых групп сопоставимы по соматическому статусу и не имеют значимых хронических заболеваний, которые могли бы повлиять на процесс плацентации или на показатели лабораторных исследований.

Анемия беременных значимо достоверно чаще встречается в основной группе ($p=0,015$), при этом для основной группы значимый вклад не вносит степень приращения плаценты ($p=0,400$) и частота кровянистых выделений из половых путей во время беременности ($p=0,126$).



Примечание: 1. АИТ – аутоиммунный тиреоидит; 2. СГипо – субклинический гипотиреоз; 3. ГипоК – патология свертывающей системы; 4. ВБ – варикозная болезнь; 5. БА – бронхиальная астма; 6. СП – спаечный процесс органов брюшной полости и малого таза; 7. ХНИ – хроническая никотиновая интоксикация.

Рисунок 5 – Распределение соматической патологии в группах

Бронхиальная астма встречается у 5 пациенток основной группы и 3 пациенток группы сравнения, что не составляет клинической значимости. Спаечный процесс органов брюшной полости в отобранной когорте чаще установлен в основной группе, однако разница статистически незначима ($p=0,356$). Кроме того, в основной группе пациентки чаще страдают хронической никотиновой интоксикацией, чем в группе сравнения, однако различия статистически незначимы ($p=0,401$).

Таким образом, пациентки исследуемых групп сопоставимы по соматическому статусу и не имеют тяжелых хронических заболеваний.

Акушерско-гинекологический анамнез

Пациентки исследуемых групп сопоставимы по числу беременностей, родов и предшествующих операций кесарева сечения. Индуцированные аборты хирургическим методом чаще проводились в основной группе. Также, в основной

группе наблюдаются 2 пациентки с эктопической (трубной) беременностью в анамнезе. По числу самопроизвольных абортов, замерших беременностей и индуцированных медикаментозно абортов пациентки в группах сопоставимы.

Акушерский анамнез пациенток представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Особенности акушерского анамнеза в группах

Показатель	Группа	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
		Подгруппа 1.1a n=108	Подгруппа 1.2a n=26	Подгруппа 2.1a n=62	Подгруппа 2.2a n=20	
Беременность, №	Me [IQR]	4 [3–4]		3 [2–4]		0,152
Роды, №	Me [IQR]	2 [1–2]		2 [1–3]		0,689
Кесарево сечение, №	Me [IQR]	2 [1–2]		1 [1–2]		0,993
Самопроизвольные аборты, №	Me [IQR]	0 [0–0]		0 [0–0]		0,712
	Абс. / %	17	13	1	1,67	
Индуцированные аборты (медикаментозно), №	Me [IQR]	0 [0–0]		0 [0–0]		0,489
	Абс. / %	8	13,33	5	8,33	
Индуцированные аборты (хирургически), №	Me [IQR]	0 [0–1]		0 [0–0]		0,032
	Абс. / %	25	41,67	10	50,0	
Неразвивающаяся беременность, №	Me [IQR]	0 [0–1]		0 [0–0]		0,189
	Абс. / %	11	18,33	8	40,0	
Эктопическая беременность, №	Me [IQR]	0 [0–0]		0 [0–0]		0,173
	Абс. / %	2	3,33	0	0,0	
Беременность, №	Me [IQR]	4 [3–5]	3 [2–3.8]	4 [3–4.8]	2 [1–2]	0,001

Показатель	Группа	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
		Подгруппа 1.1a n=108	Подгруппа 1.2a n=26	Подгруппа 2.1a n=62	Подгруппа 2.2a n=20	
Роды, №	Me [IQR]	2 [1–2]	1 [0–2]	2 [1–3]	0 [0–1]	0,001
Кесарево сечение (КС), №	Me [IQR]	2 [1–2]	–	2 [1–2]	–	0,001
Самопроизвольные аборты, №	Me [IQR]	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]	0,819
	Абс. / %	10 16,7	1 1,67	9 15,0	2 10,0	
Индукцированные аборты (медикаментозно), №	Me [IQR]	0 [0–0]	0 [0–0,8]	0 [0–0]	0 [0–0]	0,321
	Абс. / %	8 13,3	5 8,33	12 20,0	4 20,0	
Индукцированные аборты (хирургически), №	Me [IQR]	0 [0–1]	0 [0–1]	0 [0–1]	0 [0–0]	0,035
	Абс. / %	25 41,7	10 50,0	19 31,7	6 30,0	
Неразвивающаяся беременность, №	Me [IQR]	0 [0–0]	0 [0–1]	0 [0–0]	0 [0–0]	0,227
	Абс. / %	11 18,3	8 40,0	12 20,0	2 10,0	
Эктопическая беременность, №	Me [IQR]	0 [0–0]	0 [0–0]	0 [0–0]	0	0,387
	Абс. / %	2 3,33	0 0,0	0 0,0	0 0,0	

Распределение пациенток по числу беременностей и предшествующих операций кесарева сечения в зависимости от степени приращения плаценты представлено на Рисунке 6.

В исследуемых группах отмечается значимое различие по частоте проведения индуцированных абортов, проведенных хирургически (выскабливание полости матки): в основной группе – 0 [0–1], в группе сравнения – 0 [0–0] ($p=0,032$) (Рисунок 7).

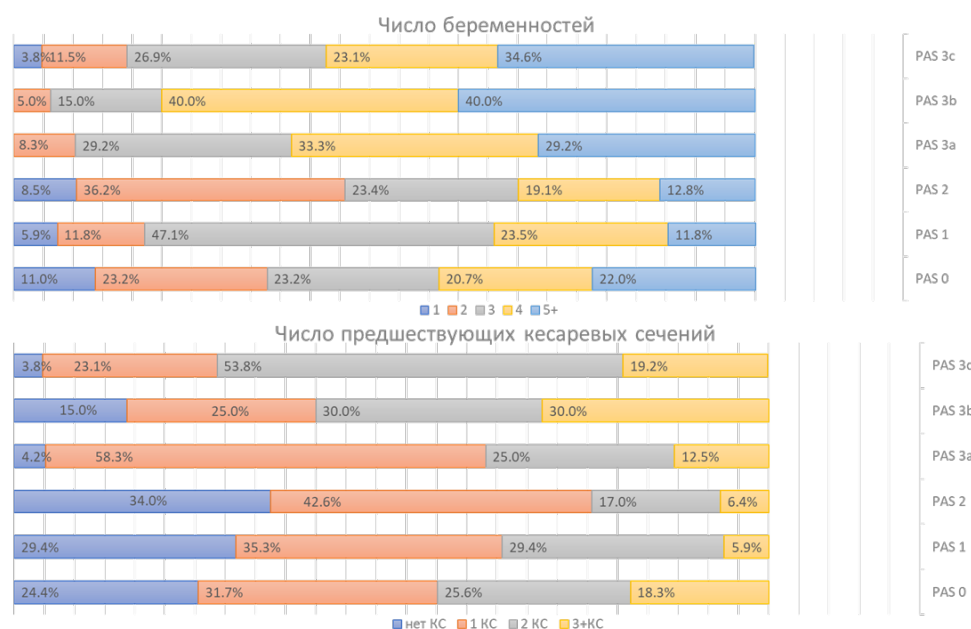
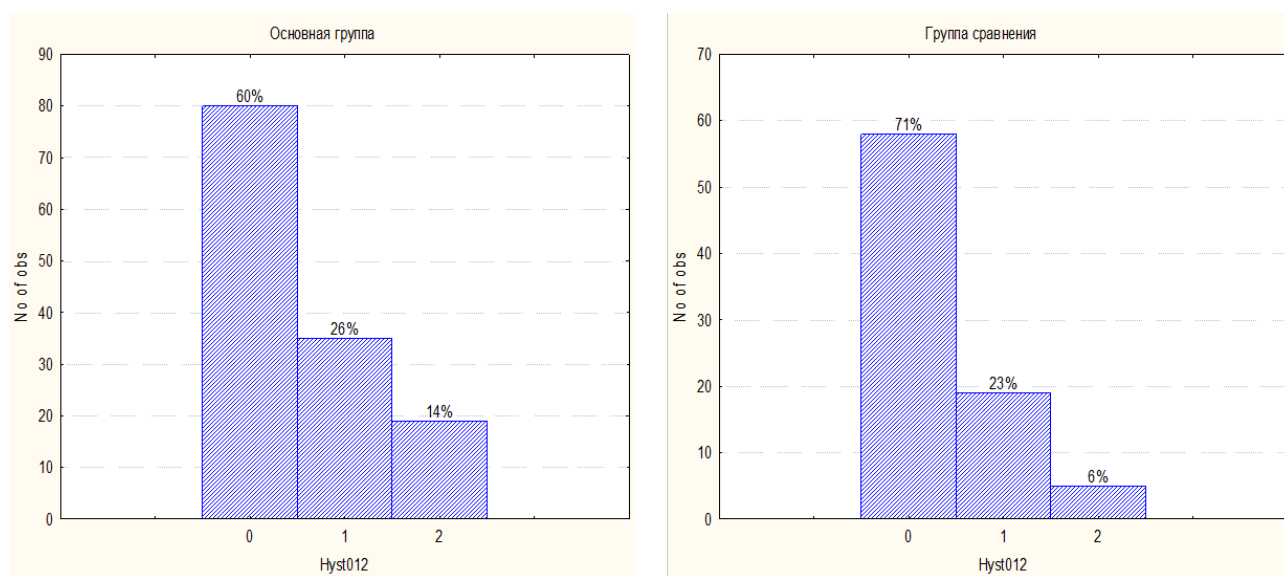


Рисунок 6 – Паритет пациенток исследуемых групп



Примечание – Hyst12 – выскабливания полости матки в анамнезе: 0 – нет, 1 – одно в анамнезе, 2 – 2 и более в анамнезе.

Рисунок 7 – Распределение по частоте проведения выскабливания и вакуум-аспирации полости матки в группах

Особенности течения и исходов предшествующих беременностей и родов у обследуемых пациенток представлены в Таблице 4. Трофобластическая болезнь в анамнезе наблюдалась у одной пациентки подгруппы 1.1а, что не вносит статистически значимого вклада. Приращение и предлежание плаценты в анамнезе наблюдаются в группах с практически равной частотой.

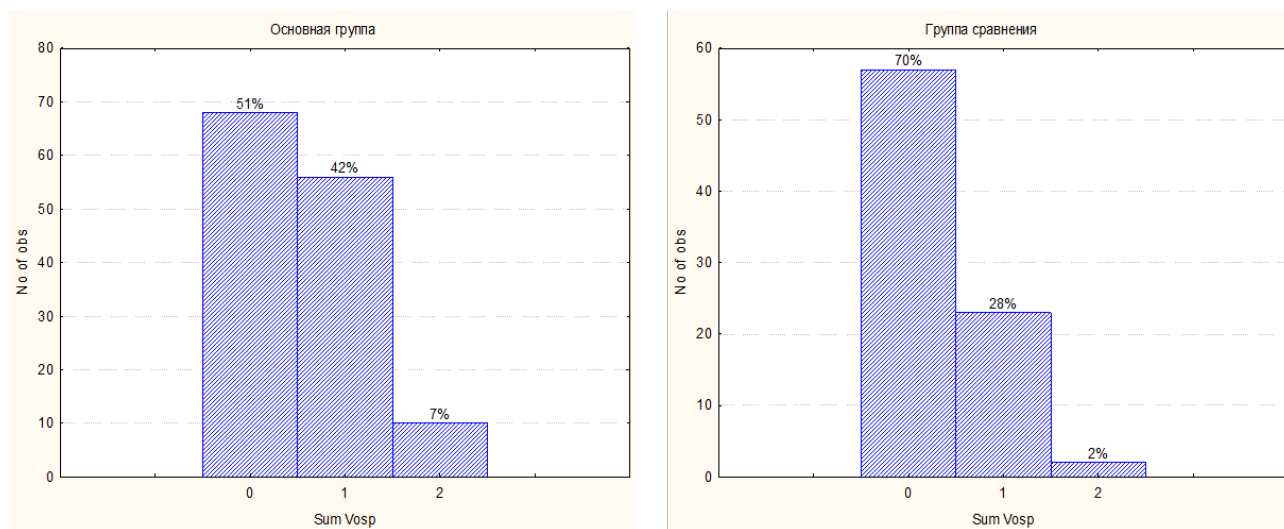
Таблица 4 – Особенности течения и исходов предшествующих беременностей и родов

Особенности беременностей в анамнезе	Основная группа n=134				Группа сравнения n=82				p- value
	Абс.		%		Абс.		%		
	Подгруппа 1.1a n=108		Подгруппа 1.2a n=26		Подгруппа 2.1a n=62		Подгруппа 2.2a n=20		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Трофобластическая болезнь в анамнезе	1		0,7		0		0,0		0,526
	1	1,67	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,249
КС в течение 1-2-х лет	31		23,0		11		13,4		0,069
	31	23,0	—	—	11	13,4	—	—	0,064
КС в течение 1-4-х лет (CS24)	35		25,9		17		20,7		0,069
	35	25,9	—	—	17	20,7	—	—	0,009
Экстренное предшествующее КС	41		30,4		19		23,2		0,404
	41	30,4	—	—	19	23,2	—	—	0,201
ПАИП в анамнезе	11		8,1		5		6,1		0,610
	5	8,33	0	0	4	6,67	0	0,0	0,502
Предлежание плаценты (ПП) в анамнезе	5		3,7		6		7,3		0,751
	1	1,67	4	20,0	3	5,0	0	0,0	0,487
Примечание: 1. КС – кесарево сечение 2. ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология.									

Более короткий период между операциями кесарева сечения чаще наблюдался в основной группе, однако разница не достигает статистической значимости. Группы также сопоставимы по числу предшествующих операций кесарева сечения, проведенных в экстренном порядке.

Гинекологические заболевания пациенток представлены в Таблице 5, а предшествующие вмешательства на органах малого таза – в Таблице 6.

Пациентки исследованных групп сопоставимы по частоте проведения оперативных вмешательств на органах малого таза. У пациенток подгруппы 1.2а чаще имеется эндометриоз, включая аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), за счет чего в данной подгруппе наблюдается и большая частота кист яичников. Аномалии развития матки практически с равной частотой наблюдаются и в основной группе, и в группе сравнения. Наблюдается, однако, статистически значимая разница по частоте встречаемости полипов эндометрия, инфекций, передающихся половым путем (ИППП) и хронического эндо- и метроэндометрита в группах (Рисунок 8). Ультразвуковые признаки миомы матки отмечены у пациенток исследуемых групп практически с равной частотой. Примечательно, что в основной группе наблюдается большее число женщин с дисплазией шейки матки.



Примечание – SumVosp – кратность эпизодов воспалительных заболеваний органов малого таза.

Рисунок 8 – Распределение пациенток в группах
по наличию воспалительных заболеваний органов малого таза

Таблица 5 – Особенности гинекологического анамнеза

Заболевание органов малого таза	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Аномалии развития матки (Anomaly)	1	1,67	0	0,0	1,0
Полип эндометрия в анамнезе (Polip)	3	5,0	4	20,0	0,616
Хронический эндометрит / метрoэндометрит в анамнезе	4	6,67	3	15,0	1,0
Эндометриоз (EndAd)	6	10,0	5	25,0	1,0
ИППП в анамнезе	6	10,0	2	10,0	1,0
ВЗОМТ (SumVosp)	66	49,3	25	30,5	0,005
Миома матки	12	20,0	3	15,0	1,0
Дисплазия шейки матки (CIN)	4	6,67	2	10,0	0,159
Эктопия шейки матки (Ectopy)	19	14,2	18		0,192
СПКЯ	2	3,33	0	0,0	0,372
Кисты яичников (эндометриоидные, функциональные) (Cyst)	3	5,0	4	20,0	0,651
Примечение: 1. ИППП – инфекции, передающиеся половым путем 2. СПКЯ – синдром поликистозных яичников.					

В исследуемых группах отсутствует статистически значимая разница по частоте проведения миомэктомии, тубэктомии, цистэктомии, гистероскопии и ручных обследований полости матки в анамнезе, однако в основной группе чаще проводилось выскабливание полости матки, а в группе сравнения – вакуум-аспирация полости матки. Диатермоконизация шейки матки (как по поводу дисплазии шейки матки, так и по поводу эктопии), полипэктомия и метрoпластика чаще встречаются в анамнезе у пациенток основной группы. Эмболизация магистральных сосудов органов малого таза (маточные артерии, яичниковые вены) чаще выполнялась в основной группе, однако разница не достигает статистической значимости.

Таблица 6 – Предшествующие операции на органах малого таза

Оперативное вмешательство на органах малого таза	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Миомэктомия (МЭ)	10	1,67	8	0,0	0,632
Полипэктомия (РЕ)	9	5,0	8	20,0	0,562
Выскабливание полости матки (ВПМ)	47	35	21	15,0	0,036
Вакуум-аспирация содержимого полости матки (ВА)	9	10,0	4	25,0	0,687
Тубэктомия (ТЭ)	4	10,0	2	10,0	1,0
Гистероскопия (ГСК)	14	20,0	12	15,0	0,300
Ручное обследование полости матки	3	6,67	1	10,0	0,663
Цистэктомия	9	7,3	6	7,3	0,541
Диатермоконизация шейки матки (ДЭК, DTC)	5	3,33	3	0,0	1,0
Метропластика (МП, МР)	3	5,0	5	20,0	0,264
Эмболизация магистральных сосудов (маточные артерии, яичниковые вены)	6	4,0	0	—	0,085

Таким образом, пациентки исследуемых групп сопоставимы по проведенным ранее вмешательствам на органах малого таза и не различаются по частоте встречаемости установленных по данным литературы факторов риска ПАИП (число операции кесарева сечения в анамнезе, высокий паритет беременностей и родов, инфекции мочеполовой системы), за исключением частоты проведения операции выскабливания полости матки ($p=0,036$).

Особенности течения беременности пациенток исследованных групп

Настоящая беременность наступила с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в исследуемых группах с равной частотой.

Беременность осложнялась развитием истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) у равного числа пациенток исследуемых групп, однако в группе сравнения чаще применялся акушерский разгружающий пессарий (АРП). Пациентки переносили

хотя бы один эпизод острых респираторных инфекций (ОРВИ) в первой половине беременности с равной частотой. Течение беременности осложнялось развитием гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) и гестационного сахарного диабета (ГСД) у сравнимого числа пациенток исследуемых групп, статистически значимая разница отсутствует.

Нарушения плодово-плацентарного кровотока (НМППК) чаще наблюдались у пациенток группы сравнения, в то время как замедление роста плода (ЗРП) диагностировалась у большего числа пациенток основной группы.

У пациенток основной группы чаще госпитализировались по поводу угрожающего аборта и угрожающих преждевременных родов, и 45% пациенток основной группы перенесла за беременность хотя бы один эпизод кровянистых выделений (КВ) из половых путей, независимо от расположения хориона и плаценты. Пациентки основной группы чаще получали антибактериальную (АБ) терапию во время беременности (преимущественно по поводу бессимптомной бактериурии) и им также чаще проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных.

У пациенток группы сравнения значимо чаще наблюдалось преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ).

Особенности течения беременности пациенток исследованных групп представлены в Таблице 7.

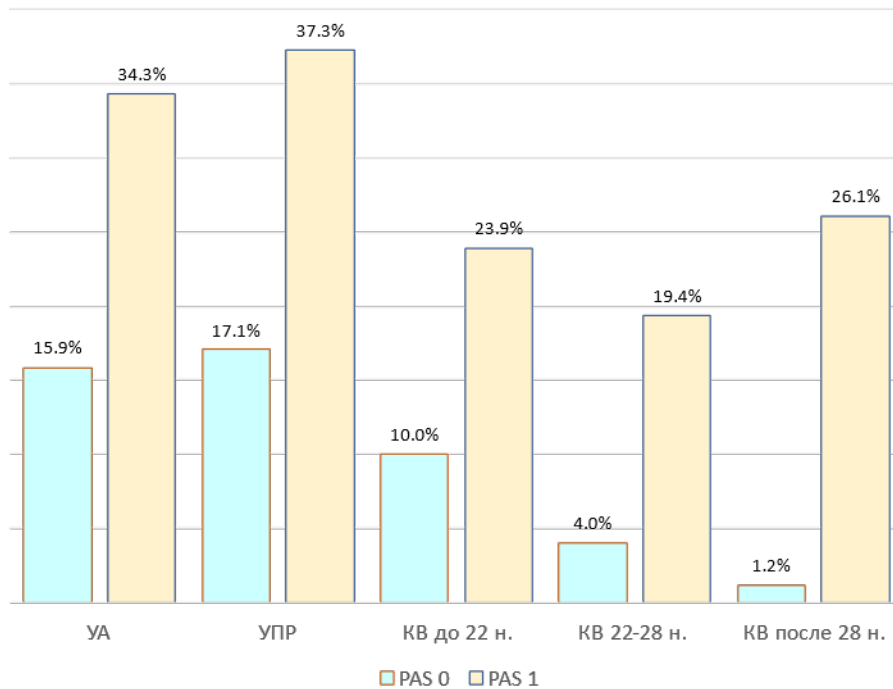
Таблица 7 – Особенности течения беременности

Особенность течения настоящей беременности	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Применение ВРТ	13	9,63%	9	10,98%	0,818
Кровянистые выделения однократно	33	24,44%	8	9,76%	0,001
Кровянистые выделения 2 и более раз	28	20,74%	2	2,44%	0,001
ПИОВ	3	2,22%	10	12,20%	0,004

Особенность течения настоящей беременности	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
ИЦН	11	8,15%	6	7,32%	1,00
Наложение кругового шва на шейку матки	3	2,22%	1	1,22%	0,749
Применение АРП	5	3,70%	5	6,10%	
ОРВИ во время беременности	46	34,07%	26	31,71%	0,807
НМППК	2	1,48%	6	7,32%	0,019
СЗРП	5	3,70%	2	2,44%	0,784
ГАГ	14	10,37%	10	12,20%	0,541
ГСД	31	22,96%	21	25,61%	0,93
Проведение АБ терапии при беременности	16	11,85%	7	8,54%	0,501
Угрожающие преждевременные роды	50	37,04%	14	17,07%	0,004
Угрожающий аборт	46	34,07%	13	15,85%	0,004
Проведение профилактики СДР плода	46	34,07%	13	15,85%	0,004
Примечание: 1. АРП – акушерский разгрузочный pessary 2. АБ – антибиотикотерапия 3. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии 4. ГАГ – гестационная артериальная гипертензия 5. ГСД – гестационных сахарный диабет 6. ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность 7. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции 8. НМППК – нарушения маточного и плодово-плацентарного кровотока 9. ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод 10. СДР – синдром дыхательных расстройств 11. СЗРП – синдром задержки роста плода.					

Кровянистые выделения из половых путей, в т.ч. повторные, 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 (Рисунок 9).

Для более точного расчета риска клинических проявлений ПАИП, они были разделены по срокам гестации на кровянистые выделения до 22 недель беременности, с 22 до 28 недель беременности и эпизоды, произошедшие в 3-м триместре беременности. Распределение пациенток представлено в Таблице 8.



Примечание: УА – угрожающий аборт, УПР – угроза преждевременных родов, KB до 22 н. – кровянистые выделения до 22 недель; KB 22-29 н. – кровянистые выделения с 22 до 28 недель, KB после 28 н. – кровянистые выделения после 28 недель.

Рисунок 9 – Угроза прерывания беременности в группах

У пациенток основной группы кровянистые выделения из половых путей встречаются значительно чаще, с прогрессивным повышением относительно срока гестации (0,006; 0,002; 0,001). Кроме того, наблюдается нарастание зависимости клинических проявлений ПАИП от степени приращения плаценты по мере прогрессирования беременности. В тоже 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), но в 3-м триместре ассоциирована с наличием полного предлежания плаценты ($p=0,016$).

Таблица 8 – Кровянистые выделения из половых путей по срокам гестации

Кровянистые выделения из половых путей	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
					Коррелция/ p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Кровянистые выделения однократно	33	24,44%	8	9,76%	0,001
Кровянистые выделения 2 и более раз	28	20,74%	2	2,44%	
Кровянистые выделения до 22 недель (KV22+)	32	24%	8	10%	0,006
					0,186 / 0,006
Кровянистые выделения с 22 до 28 недель (KV22-28+)	26	19%	3	4%	0,002
					0,261 / 0,001
Кровянистые выделения после 28 недель (KV 3)	35	26%	1	1,2%	0,001
					0,427 / 0,001
Клинически значимое снижение гемоглобина	19	14%	—	—	0,001
					0,276 / 0,001
Примечание – KV – кровянистые выделений из половых путей.					

В структуре групп, кровянистые выделения до 22 недель (KV22+) коррелируют с степенью приращения плаценты ($\rho=0,192$; $p=0,005$), но не с расположением плаценты ($\rho=0,093$; $p=0,174$). В отношении кровянистых выделений после 22 недель наблюдается умеренная корреляция со степенью ПАИП.

При анализе пациенток основной группы, наблюдается зависимость появления кровянистых выделений до 22 недель у пациенток с дисплазией шейки в анамнезе ($\rho=0,182$; $p=0,036$), полипами эндометрия и цервикального канала ($\rho=0,173$; $p=0,046$), кистами яичников ($\rho=0,171$; $p=0,048$) и проведением диатермоконизации шейки матки ($\rho=0,259$; $p=0,003$).

После 22 недель отмечается сдвиг факторов, ассоциированных с клиническими проявлениями ПАИП, в сторону осложнений беременности. Кровянистые выделения после 22 недель ассоциированы с угрозой преждевременных родов, в т.ч. с повторными эпизодами, а также с ИЦН, вне зависимости от проведения коррекции pessarium или наложением шва. До 28 недель наблюдается умеренная корреляция с аномалиями строения матки ($\rho=0,251$; $p=0,004$) и проведением метропластики в

анамнезе ($\rho=0,18$; $p=0,038$). После 28 недель появляется умеренная корреляция с проведением полипэктомии в анамнезе ($\rho=0,207$; $p=0,017$).

Отношение шансов кровянистых выделений у пациенток основной группы представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – 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
ВЗОМТ	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
ВЗОМТ	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. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза				

Фактор	Кровянистые выделения до 22 недель		
	Отношение шансов	Доверительный интервал	p-value
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.			

Значимое снижение гемоглобина при клинических проявления ПАИП ассоциировано в большей степени с повторными эпизодами кровянистых выделений из половых путей (Таблица 10), но также наблюдается корреляция с наличием приращения плаценты в предшествующие беременности и эндометриозом.

Таблица 10 – Факторы риска значимой анемизации (снижение гемоглобина более 10 г/л)

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
CIN	5,2	1,065	25,41	0,036
End	3,6568	1,0002	1,003	0,017
PAS-pre	4,11	1,075	15,743	0,029
ICD	6,49	1,749	24,07	0,009
Угрожающий аборт	4,08	1,481	11,26	0,006
KV 22-28 +	4,697	1,705	12,93	0,003
KV 28	17,0	5,511	52,44	0,001
Примечание: 1. CIN – дисплазия шейки матки 2. End – эндометриоз 3. ICD – истмико–цервикальная недостаточность 4. KV 22–28 + – кровянистые выделения из половых путей с 22 до 28 недель 5. KV 28 – кровянистые выделения из половых путей после 28 недель 6. PAS-pre – приращение плаценты в анамнезе.				

В 55,6% случаев у пациенток основной группы наблюдалось полное предлежание плаценты, у 31,8% – нормальная плацентация, в то время как у абсолютного большинства (91,5%) пациенток группы сравнения плацента располагалась нормально. Для дополнительной оценки влияния расположения плаценты на риск развития ПАИП в подгруппах 1.1а и 2.1а введен признак,

описывающий расположение плаценты в области рубца на матке после операции кесарева сечения.

Распределение расположения плаценты в исследуемых группах представлено в Таблице 11.

Таблица 11 – Расположение плаценты у пациенток исследуемых групп

Расположение плаценты	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Нормальная плацентация	43	31,85%	75	91,46%	0,001
Полное предлежание плаценты	75	55,56%	2	2,44%	
Краевое предлежание плаценты	6	4,44%	1	1,22%	
Низкая плацентация	10	7,41%	3	3,66%	
Особенности расположения плаценты у пациенток с рубцом на матке	Подгруппа 1.1a n=108		Подгруппа 2.1a n=62		p-value
Расположение плаценты в области рубца на матке	104	96%	18	29%	0,001
Смещение плаценты при прогрессировании беременности	31	32,3%	13	17,6%	0,022

Таким образом, расположение плаценты оказывает наиболее значимое влияние на риск развития плацентарной адгезивно-инвазивной патологии, в т.ч. в сравнении с иными установленными по данным литературы факторами риска.

3.2. Результаты инструментального обследования пациенток

Ультразвуковое исследование плаценты

Ультразвуковое исследование плаценты и факторы риска приращения плаценты

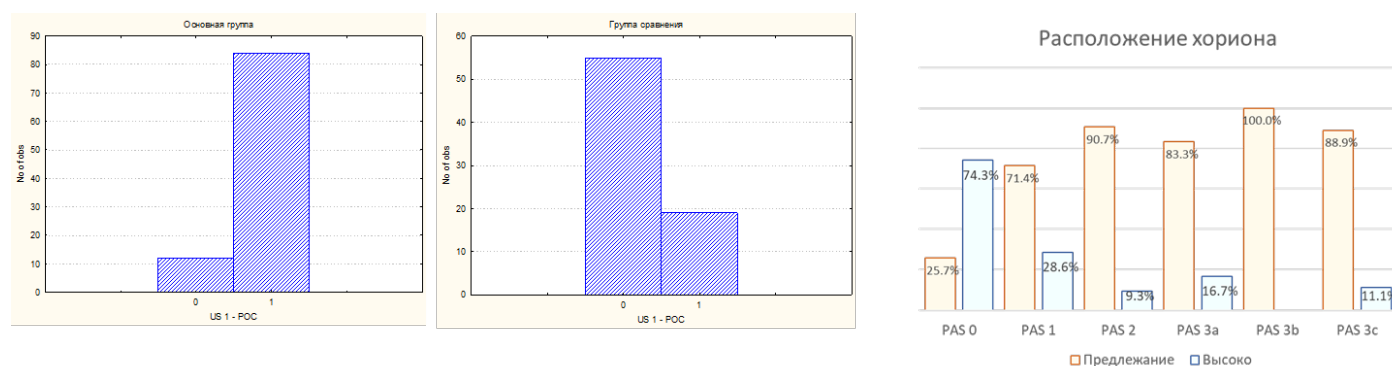
У пациенток исследуемых групп анализировалось УЗИ плаценты, проведенное в 10–14 недель, с оценкой расположения хориона, УЗ-признаков приращения хориона (низкая имплантация плодного яйца, гиперваскуляризация и внутриплацентарные лакуны, истончение миометрия, предлежащего к плодному яйцу, исчезновение ретрохориальной гипоехогенной зоны), толщины миометрия, наличия ретрохориальной гематомы, длины цервикального канала. Особенности данных УЗИ 1-го скрининга у пациенток исследуемых групп представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Распределение ранних признаков приращения плаценты по данным ультразвукового исследования в 10–14 недель

Показатель	Основная группа n=134 / 96				Группа сравнения n=82 / 74				p-value
	Подгруппа 1.1 n=108 / 75	Подгруппа 1.2. n=26 / 21	Подгруппа 2.1a n=62 / 57	Подгруппа 2.2a n=20 / 17					
Расположение хориона									
-предлежание хориона	44	59%	11	52%	—	—	7	41%	0,001
-по передней стенке высоко	7	9%	1	5%	22	39%	4	24%	
-по задней стенке высоко	3	4%	1	5%	25	44%	4	24%	
-низкое расположение хориона	21	28%	8	38%	10	18%	2	12%	
УЗ-признаки приращения плаценты	25	33%	1	5%	—	—	1	6%	0,001

Показатель	Основная группа n=134 / 96				Группа сравнения n=82 / 74				p-value
	Подгруппа 1.1 n=108 / 75		Подгруппа 1.2. n=26 / 21		Подгруппа 2.1a n=62 / 57		Подгруппа 2.2a n=20 / 17		
УЗ-признаки ретрохориальной гематомы	4	5%	1	5%	2	4%	–	–	0,469
РОС1	65	87%	19	90%	10	18%	9	53%	0,001
Длина цервикального канала, мм Ме, [IQR]	36 [32,0-39,0]		36 [34,0-40,0]		38 [34,0-40,0]		38 [36,0-40,0]		0,041
Толщина миометрия, мм Ме, [IQR]	1.9 [1,2-2,3]		–		2.0 [1,5-3,0]		–		0,032
Примечание – РОС1 – предлежание хориона.									

В основной группе значимо чаще наблюдается аномальное расположение хориона (предлежание/низкое положение) по отношению к внутреннему зеву ($p=0,809$; $p=0,001$). Присутствует также корреляция данной УЗ-картины со степенью приращения плаценты ($p=0,556$; $p=0,001$) (Рисунок 10). В группе сравнения у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения не встречаются случаи полного предлежания плаценты, а низкое расположение хориона наблюдается в 18% случаев, что позволяет для данной когорты пациенток судить о значимом вкладе предлежания хориона в риск последующего приращения плаценты.

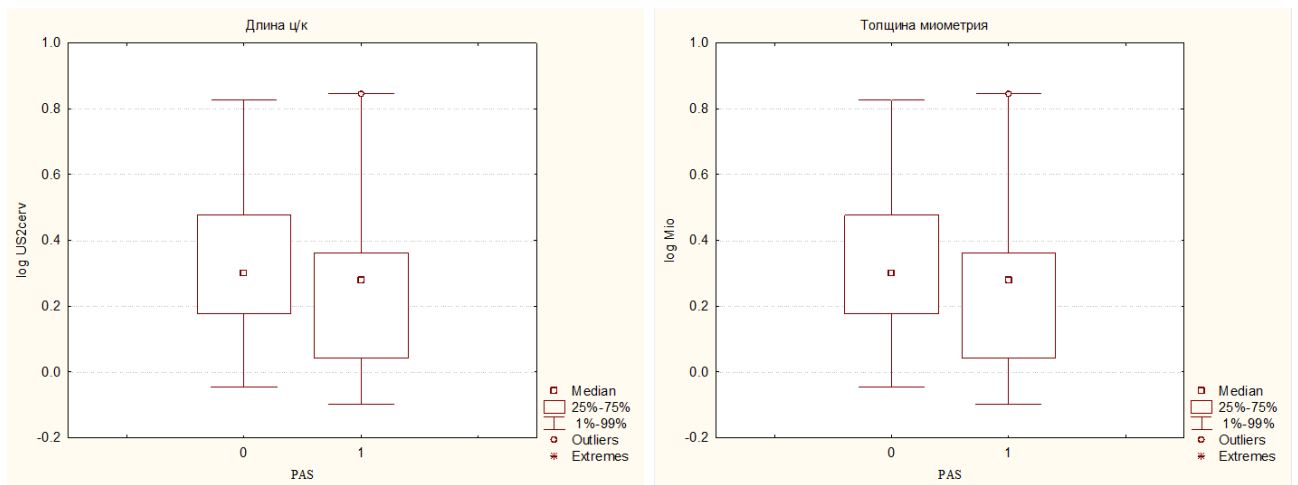


Примечание – US1-POC – предлежание хориона по данным УЗ-скрининга 1-го триместра.

Рисунок 10 – Встречаемость низкого расположения хориона в группах

Длина цервикального канала и толщина миометрия в области нижнего сегмента матки в 12–16 недель беременности отрицательно коррелируют со степенью ПАИП ($\rho=-0,255$; $p=0,001$), что позволяет применять их при определении риска глубокого врастания плаценты. Длина цервикального канала в 12–16 недель коррелирует с риском развития клинических проявлений ПАИП в 22–28 недель гестации, но не ассоциирована с повышенным риском кровотечения до 22 недель и в 3-м триместре беременности (Рисунок 11).

УЗ-признаки ПАИП в 12–16 недель не ассоциированы с последующими клиническими проявлениями патологии после 22 недель, однако гиперваскуляризация по данным УЗИ после 22 недель коррелирует с риском появления кровянистых выделений во втором и третьем триместрах беременности, в том числе с развитием гемодинамически значимой анемии ($\rho=0,193$, $p=0,001$; $\rho=0,270$, $p=0,001$).



Примечание: 1. logUScerv – логарифм значения длины цервикального канала по данным УЗ-скрининга 1-го триместра, 2. logMio – логарифм значения толщины миометрия в области рубца по данным УЗ-скрининга 1-го триместра.

Рисунок 11 – Распределение пациенток групп по длине цервикального канала и толщине миометрия в области рубца на матке

Чувствительность УЗИ при оценке совокупности признаков ПАИП на раннем сроке в группах составила 72,3%. Учитывая выраженную корреляцию ранних УЗ-признаков ПАИП как с наличием ПАИП, так и со степенью приращения плаценты, наблюдается ассоциированная корреляция срока родоразрешения, времени оперативного вмешательства и объема кровопотери с данным фактором.

Всем пациенткам проводилось дополнительное УЗИ плаценты при сроке беременности 22–26 недели гестации (Таблица 13). По данным УЗИ оценивалось наличие или отсутствие следующих признаков: гиперваскуляризация, плацентарные лакуны, маточная грыжа, исчезновение ретроплацентарной гипоэхогенной зоны и увеличение толщины плаценты к сроку.

Низкое расположение и предлежание хориона в 12–16 недель гестации значимо коррелирует как с наличием приращения плаценты ($p=0,627$, $p=0,001$), так и со степенью приращения ($p=0,556$, $p=0,001$). Это делает данный УЗ-признак самостоятельным фактором риска приращения плаценты.

Таблица 13 – Особенности данных эхографии плаценты в 22–24 недели

Показатель	Основная группа n=134				Группа сравнения n=82				p- value
Группа	Подгруппа 1.1 n=108		Подгруппа 1.2. n=26		Подгруппа 2.1a n=62		Подгруппа 2.2a n=20		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Степень ПАИП по УЗИ: нет приращения плаценты	9	8%	3	12%	61	98%	15	75%	—
PAS 1	8	7%	3	12%	0	—	1	5%	—
PAS 2	36	33%	17	65%	1	2%	3	15%	—
PAS 3a	22	20%	1	4%	0	—	0	-	—
PAS 3b	21	19%	0	—	0	—	0	-	—
PAS 3c	10	9%	2	8%	0	—	1	5%	—
Затронутые стенки матки									
- по передней стенке матки (Ante)	56	52%	8	31%	29	47%	8	40%	0,001
- по задней стенке матки (Post)	20	19%	16	62%	33	53%	10	50%	
- полное предлежание с переходом на 2 другие (Cerv)	32	30%	2	8%	0	—	2	10%	
Расположение в области рубца (POS)	96	89%	2	7.7%	17	27%	1	5%	0,001
УЗ-признаки гиперваскуляризации	64	59%	16	62%	1	2%	5	25%	0,001
УЗ-признаки плацентарных лакун	43	40%	9	35%	0	—	2	10%	0,001
УЗ-признаки маточной грыжи	18	17%	1	4%	0	—	0	—	0,001
УЗ-признаки исчезновения ретроплацентарной гипозоженной зоны	60	56%	13	50%	1	2%	4	20%	0,001
Максимальная ширина плаценты, Ме [IQR]	36,0 [34,0–41,0]		36,0 [34,0–37,0]		36,0 [32,0–39,0]		36,0 [34,0–38,0]		0,306

Следует, однако, отметить, что в 4,3% случаев у пациенток основной группы 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 группе сравнения наблюдаются единичные случаи ложноположительной постановки диагноза «приращение плаценты», связанные варикозным расширением вен органов малого таза, трактованными как УЗ-признаки гиперваскуляризации. Кроме того, в группе сравнения у 5 пациенток отмечалось исчезновение ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, которое может, будучи достоверным признаком ПАИП, также являться артефактом при проведении УЗИ. По данным УЗИ в основной группе наблюдается утолщение плаценты (36,0 [34,0–41,0] мм), что является признаком ПАИП для МРТ, но не показывает статистической значимости при трактовке эхографического исследования ($p=0,098$).

По расположению плаценты в группах сравнения наблюдается следующая тенденция: 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 из группы сравнения наблюдается обратная картина – в 50–62% плацентация происходит по задней стенке. Расположение плаценты в области рубца на матке ассоциировано с приращением плаценты ($p=0,001$), из чего можно заключить, что расположение плаценты в области рубца на матке может рассматриваться как самостоятельный признак/фактор риска ПАИП.

Для диагностики ПАИП наиболее значимыми в данной выборке представляются УЗ-признаки гиперваскуляризации и исчезновения ретроплацентарной гипоэхогенной зоны, что согласуется с данными литературных источников.

В структуре пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения (Таблица 14) нет значимой зависимости расположения плаценты от проводимых

ранее операций на органах малого таза, за исключением тубэктомии и ручного обследования полости матки. Относительно тубэктомии и ручного обследования полости матки в анамнезе наблюдается минимальная корреляция с полным предлежанием плаценты ($\rho=0,339$, $p=0,021$), однако данное заключение ограничено небольшим числом исследуемых в подгруппах.

Таблица 14 – Зависимость расположения плаценты от факторов риска приращения плаценты у пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения

Показатель	Подгруппа 1.2a n=26			Подгруппа 2.2a n=20			Корреляция (ρ) / p-value
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
Применение ВРТ	2	3	–	1	4	1	-0,058 / 0,702
Миомэктомия	–	4	–	2	1	–	-0,154 / 0,308
Полипэктомия	1	4	–	3	1	1	0,063 / 0,676
Выскабливание полости матки	4	7	–	1	–	1	-0,099 / 0,514
Вакуум-аспирация содержимого полости матки	–	1	–	1	2	–	-0,129 / 0,393
Тубэктомия	-	0	–			1	0,339 / 0,021
Гистероскопия	1	–	–	3	3	1	-0,199 / 0,186
Ручное обследование полости матки	–	0	1	–	–	–	0,339 / 0,021
Цистэктомия	–	3	–	–	2	1	-0,112 / 0,458
Диатермоконизация шейки матки	–	1	–	–		–	-0,12 / 0,429
Эмболизация магистральных сосудов (маточные артерии, яичниковые вены)	–	1	–	–	–	–	-0,12 / 0,429

В подгруппах пациенток без рубца на матке при рассмотрении корреляции УЗ-признаков приращения плаценты отмечается незначительная корреляция гиперваскуляризации с проводимой ранее цистэктомией ($\rho=0,293$, $p=0,048$), наличия

плацентарных лакун с проведением гистероскопии ($p=0,330$, $p=0,025$), наличия маточной грыжи с миомэктомией в анамнезе ($p=0,352$, $p=0,016$).

В генеральной совокупности наблюдается схожая картина: заболевания и оперативные вмешательства на органах малого таза, ассоциированные с риском приращения плаценты, не коррелируют ни с одним из установленных УЗ-маркеров патологии.

Ультразвуковое исследование плаценты и клинические проявления плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Низкое расположение и предлежание хориона в свою очередь минимально коррелируют с развитием кровянистых выделений из половых путей до 22 недель ($p=0,16$; $p=0,038$), наблюдается также умеренная корреляция УЗ-признаков ретрохориальной гематомы с кровянистыми выделениями из половых путей. Клинические проявления ПАИП до 22 недель не коррелируют с УЗ-признаками приращения плаценты по данным УЗИ в 12–16 недель беременности ($p=0,027$; $p=0,793$). Отсутствует также корреляция толщины миометрия и длины цервикального канала в 12–18 недель с кровянистыми выделениями из половых путей среди пациенток исследуемых групп ($p=0,855$; $0,398$).

Поздние клинические проявления ПАИП в свою очередь также не ассоциированы с ранними УЗ-признаками ПАИП (гиперваскуляризация, истончение миометрия, исчезновение ретрохориальной гипоэхогенной зоны) ($p=0,864$; $0,623$) и с толщиной миометрия ($p=0,159$; $0,602$). Отмечается, однако, умеренная корреляция кровянистых выделений из половых путей с 22 до 28 недель гестации с длиной шейки матки по данным УЗИ в 12–18 недель ($p=0,007$). После 28 недель данная связь не наблюдается.

При оценке корреляции клинических проявлений ПАИП и УЗ-признаков патологии отмечается минимальная связь кровянистых выделений до 22 недель с

гиперваскуляризацией в области прикрепления плаценты ($p=0,114$, $p=0,035$), которая увеличивается по мере прогрессирования беременности. Кровянистые выделения из половых путей до 22 недель не связаны статистически значимо ни с расположением плаценты ($p=0,704$), ни со степенью приращения плаценты по различным стенками матки (scar, ante, post, late, cerv – 0,367; 0,471; 0,819; 0,651; 0,238).

Развитие кровянистых выделений из половых путей до 28 недель коррелирует как с УЗ-признаками гиперваскуляризации ($p=0,193$, $p=0,005$), так и с появлением лакун в структуре плаценты ($p=0,157$, $p=0,021$). Также появляется связь клинических проявлений с расположением плаценты по передней стенке и в области внутреннего зева ($p=0,021$), а также со степенью приращения плаценты в области рубца на матке и внутреннего зева (0,001; 0,001). Расположение и приращение плаценты высоко по передней стенке, по задней и боковым стенкам не вносит существенного вклада в появление кровянистых выделений из половых путей с 22 до 28 недель беременности (0,083; 0,506; 0,485). При нарастании степени приращения плаценты в области рубца по УЗИ увеличивается и риск кровянистых выделений до 28 недель.

Клинические проявления ПАИП в 3-м триместре коррелируют со всеми значимыми УЗ-признаками ПАИП, но наиболее сильно – с УЗ-признаками гиперваскуляризации и плацентарных лакун ($p=0,270$, $p=0,001$) и признаками прорастания плаценты в параметрий ($p=0,317$, $p=0,001$). Как расположением плаценты в области внутреннего зева, так и степень приращения ее по передней, задней стенкам матки, в области внутреннего зева и рубца на матке вносят статистически значимый вклад в риск развития кровянистых выделений после 28 недель (0,001–0,003).

Срок родоразрешения, в свою очередь, отрицательно коррелирует с расположением плаценты в области внутреннего зева – пациентки с преждевременными родами значимо чаще имели полное предлежание плаценты по данным УЗИ ($p=0,001$).

Особенности ультразвукового исследования плаценты и исходы беременности

В исследуемых группах низкое расположение и предлежание хориона и наличие УЗ-признаков приращения хориона по данным УЗИ в 12–16 недель статистически значимо коррелирует с гестационным возрастом при родах ($p=0,001$; $0,037$), временем оперативного родоразрешения ($p=0,001$; $0,001$) и объемом кровопотери ($p=0,001$; $0,001$). Кроме того, степень приращения плаценты коррелирует с длиной цервикального канала ($p=0,255$, $p=0,001$) и толщиной миометрия ($p=0,243$, $p=0,006$) в 12–16 недель.

В ходе исследования для пациенток основной группы был введен условный параметр USsquareM (объем прорастающей плаценты), выраженный в условных единицах и посчитанный по сегментам матки (Таблица 15).

Таблица 15 – Оценка условного объема прорастающей плаценты по данным ультразвукового исследования плаценты в 22–28 недель гестации

Показатель	Основная группа (n=134)				p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3a)	Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)	
US square, 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 – US square – условный объем прорастающей плаценты					

При сравнении средних ранговых величин показано, что условный объем прорастающей плаценты возрастает согласно предполагаемой степени глубины патологии ($p=0,001$). Кроме того, по данным УЗИ условный объем прорастающей плаценты выше при расположении ее в области внутреннего зева ($p=0,001$), но значимо не различается у пациенток подгрупп 1.1в и 1.2в ($p=0,914$). Значимые различия также не достигаются в подгруппах в зависимости от наличия рубца на матке после операции кесарева сечения ($p=0,537$).

Наблюдается значимая корреляция развития гемодинамически значимой анемии у пациенток с большим условным объемом прирастающей плаценты ($p=0,022$).

Большой условный объем врастающей плаценты также влияет на объем интраоперационного кровотечения ($p=0,001$) и длительность оперативного родоразрешения ($p=0,001$).

Магнитно-резонансная томография

Всем пациенткам с подозрением на приращение плаценты по данным УЗИ проводилось МРТ плаценты (Таблица 16), в рамках которой оценивалось наличие/отсутствие следующих МР-признаков патологии: гетерогенность плаценты, наличие маточной грыжи, истончение миометрия, истончение или исчезновение ретроплацентарной Т2-темной зоны, отложения фибрина, участки ишемии плаценты, экзофитная масса, прерывистость стенки мочевого пузыря, утолщение плаценты, гипervasкуляризация (ретроплацентарная, интраплацентарная, интрамуральная, парацервикальная, расширение маточно-яичниковых анастомозов, варикозное расширение вен матки).

Таблица 16 – Особенности результатов магнитно-резонансной томографии у пациенток исследуемых групп

Особенности МРТ		Основная группа n=116		Группа сравнения n=9		p-value
Степень ПАИП по МРТ – 0	Абс. / %	4	3%	5	56%	–
PAS 1	Абс. / %	16	14%	2	22%	–
PAS 2	Абс. / %	36	31%	2	22%	–
PAS 3a	Абс. / %	16	14%	–	–	–
PAS 3b	Абс. / %	28	24%	–	–	–
PAS 3c	Абс. / %	13	11%	–	–	–

Особенности МРТ		Основная группа n=116		Группа сравнения n=9		p-value
Затронутые стенки матки	Me [IQR]	6 [4–7]		5 [3–6]		0,168
- по передней стенке матки	Абс. / %	33	28.4%	1	11,2%	
- по задней стенке матки	Абс. / %	15	13.0%	4	44,4%	
- полное предлежание+2	Абс. / %	68	58.6%	4	44,4%	
Примечание:						
1. МРТ – магнитно-резонансная томография						
2. ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология						
3. Полное предлежание+2 – предлежание плаценты с расположением ее на двух и более стенках матки						
4. PAS – приращение плаценты.						

В исследуемых группах, наличие ПАИП коррелирует с МР-признаками маточной грыжи, исчезновением ретроплацентарной T2-темной зоны, отложениями фибрина, гетерогенной структуры плаценты, ретроплацентарной гиперваскуляризацией. Степень приращения плаценты в свою очередь коррелирует с числом затронутых плацентой сегментов матки (согласно DASP-классификации), МР-признаками маточной грыжи, инфарктов плаценты, исчезновением ретроплацентарной T2-темной зоны, отложениями фибрина, гетерогенной структуры плаценты, плацентарных лакун, истончения миометрия, ретроплацентарной, интрамуральной, парацервикальной и параметральной гиперваскуляризацией, наличием маточно-яичниковых анастомозов (Таблица 17).

Признак	Основная группа n=116				Группа сравнения n=9	p- value
	Подгруп па 1.1б (PAS 1) (n=13)	Подгрупп а 1.2б (PAS 2) (n=40)	Подгрупп а 1.3б (PAS 3a) (n=21)	Подгрупп а 1.4б (PAS 3b, 3c) (n=42)		
9. + ст – превышение диагностированной степени приращения плаценты						
10. – ст – преуменьшение диагностированной степени приращения плаценты.						

Встречаемость гетерогенности плаценты возрастает с 23% (PAS 1) до 91% (PAS 3b/3c) при 11,1% в группе сравнения; плацентарные лакуны встречаются в 15% при PAS 1 и 62% при PAS 3b/3c; в группе сравнения – 33,3%; маточная грыжа наблюдается у 62% женщин с PAS 3b/3c, у них же наиболее выражено истончение миометрия (76%).

Встречаемость истончения или исчезновения ретроплацентарной T2-темной зоны прогрессивно возрастает при увеличении глубины приращения плаценты: 38% → 63% → 86% → 95% для подгрупп PAS 1–3b/3c соответственно, при 22,2% в группе сравнения. Прерывистость стенки мочевого пузыря спорадически наблюдается при PAS 2 (8%), но становится частым признаком при PAS 3a (33%) и особенно при PAS 3b/3c (74%).

Схожая тенденция наблюдается и в отношении выраженности гиперваскуляризации: встречаемость гиперваскуляризации различных локализаций нарастает по мере увеличения глубины инвазии плаценты. Варикозное изменение сосудов матки, выявленное по данным МРТ, не показывает достаточной чувствительности, но может применяться при оценке совокупной гиперваскуляризации, выраженной в сумме МР-признаков.

Отложение фибрина и участки ишемии в плаценте выступают в роли дополнительных МР-признаков, свойственных преимущественно прорастанию плаценты. Утолщение плаценты не показывает значимой чувствительности и специфичности при приращении плаценты, однако, более выражено в подгруппе пациенток с глубоким прорастанием плаценты (PAS 3b/3c).

Для комплексной оценки МР-картины приращения плаценты применяют также суммарную оценку признаков (Таблица 18).

Таблица 18 – Выраженность магнитно-резонансных признаков приращения плаценты у пациенток исследуемых групп

Сумма	Основная группа (n=116)					Группа сравнения (n=9)	p- value
	Подгруппа 1.16 (PAS 1)	Подгруппа 1.26 (PAS 2)	Подгруппа 1.36 (PAS 3a)	Подгруппа 1.46 (PAS 3b, 3c)			
				PAS 3b	PAS 3c		
	13	40	21	18	24		
Сумма МР-признаков приращения плаценты (SumS)							
Me [IQR]	4 [2–4]	5 [3–6]	6 [5–7]	10 [8–10,7]	10 [8–12,3]	2 [1–3]	0,001
1–5	12	26	10	1	2	7	
6–10	1	14	10	12	11	2	
11–12	–	–	1	4	5	–	
13–14	–	–	–	–	–	–	
15–17	–	–	–	–	1	–	
Степень гиперваскуляризации							
Me [IQR]	2 [1–2]	2 [1–3]	3 [2–3]	4 [3–4]	4 [2–5]	1 [0–1]	0,001
0–2	10	26	7	3	8	7	
3–5	3	14	14	13	13	2	
6–7	–	–	–	2	3	–	

Сумма признаков ПАИП положительно коррелирует со степенью приращения плаценты, позволяя достоверно различить PAS 1 и 2 от PAS 3 а-с. Аналогичная связь наблюдается для суммы МР-признаков различных типов гиперваскуляризации (SumHyper), ассоциированной с ПАИП.

Сумма МР-признаков приращения плаценты позитивно коррелирует с числом беременностей ($p=0,201$, $p=0,025$), родов ($p=0,229$, $p=0,01$), кесаревых сечений ($p=0,275$, $p=0,002$) и коротким интергенетическим интервалом ($p=0,231$, $p=0,01$).

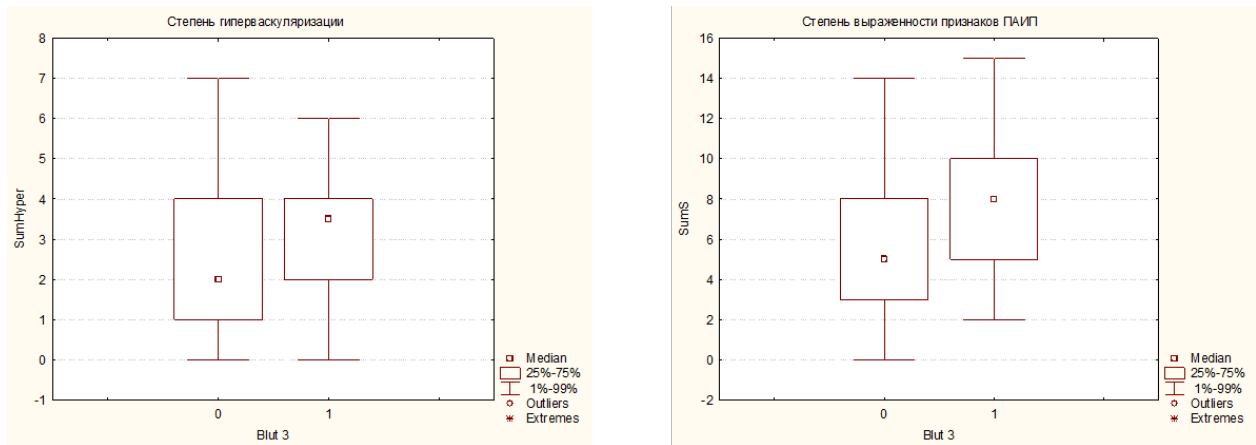
В отношении суммы признаков гиперваскуляризации также наблюдаются следующие тенденции: 1) выраженная гиперваскуляризация по данным МРТ не

ассоциирована со снижением гемоглобина до родов ($\rho = -0,147$, $p = 0,101$), однако объем интраоперационной кровопотери, независимо от метода родоразрешения, значимо коррелирует со степенью васкуляризации ($\rho = 0,295$, $p = 0,001$), в связи с чем наблюдается также связь уровня гемоглобина после родов на 1 и 3 с выраженностью гиперваскуляризации (HGb1: $\rho = -0,21$, $p = 0,029$; HGb3: $\rho = -0,268$, $p = 0,002$); 2) выраженная гиперваскуляризация ассоциирована с угрозой аборта в первой половине беременности ($\rho = 0,221$, $p = 0,013$); 3) соматические и гинекологические факторы риска ПАИП не ассоциированы с нарастанием гиперваскуляризации ($p > 0,05$); 4) степень выраженности гиперваскуляризации коррелирует с риском повторных кровянистых выделений из половых путей ($\rho = 0,289$, $p = 0,001$); 5) выраженная гиперваскуляризация по МРТ наблюдается чаще у пациенток с предлежанием/низким расположением хориона по данным УЗИ в 12–16 недель, а также чаще у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке.

Сумма МР-признаков ПАИП, в том числе, коррелирует с наличием эндометриоза в анамнезе пациенток ($\rho = 0,18$, $p = 0,044$). Учитывая схожие патогенетические механизмы патологий, эндометриоз у пациенток может затруднять диагностику и, что также немаловажно, исключение ПАИП.

При анализе связи МР-признаков ПАИП отмечается корреляция варикозного расширения вен с наличием плацентарных лакун, интраплацентарной и парацервикальной гиперваскуляризацией. Большое число сегментов матки, затронутых плацентой, ассоциировано с МР-признаками неоднородности плаценты. Наличие участков ишемии плаценты ассоциировано с визуализацией плацентарных лакун, параметральной гиперваскуляризации и маточно-яичниковых анастомозов.

Выраженные гиперваскуляризация и совокупность иных признаков ПАИП по данным МРТ ассоциирована с риском кровянистых выделений из половых путей (Рисунок 12).



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

3.3. Результаты лабораторного обследования пациенток

У пациенток, включенных в исследование, оценивались данные 1-го биохимического скрининга, проведенного в 11–14 недель гестации (b-ХГЧ, РАРР-А), а также показатели функции щитовидной железы, оцененные в данном сроке беременности (ТТГ, АТ к ТПО).

Кроме того, пациенткам исследуемых групп при сроке беременности 26–30 недели беременности проводился забор венозной крови для определения концентрации sFlt-1, PlGF и их соотношения, матриксных металлопротеиназ 2, 9, 12 (MMP-2, 9, 12), плацентарной щелочной фосфатазы (ALPP), ТТГ, транстиретина (PALP) в плазме крови. Непосредственно перед родоразрешением пациентам проводилось исследование уровня ферритина, СРБ.

Результаты лабораторного обследования пациенток – соотношение растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста

Пациенткам исследуемых групп при сроке беременности 28–32 недели беременности проведен забор крови на исследование отношения sFlt-1/PlGF. Полученные результаты представлены в Таблицах 19–21.

Анализ лабораторных показателей проводился для трех типов подгрупп согласно дизайну исследований. Первым этапом изменения оценивались для подгрупп, выделенный по признаку наличия рубца на матке после операции кесарева сечения, как наиболее значимого фактора риска.

Медиана sFlt в основной группе составила 2730,19 пг/мл [2176,40; 3137,25], тогда как в группе сравнения – 3272,19 [2194,86; 3866,79], что визуально выше. При попарном сравнении подгрупп обнаружено значимое различие между подгруппой 1.1a и 2.1a ($p=0,056$ – пограничная значимость). Подгруппы 1.2a и 2.2a значимо не различаются. При этом внутри основной группы подгруппы 1.1a и 1.2a различаются значимо ($p=0,019$)

В отношении PlGF наблюдается обратная картина: в основной группе медиана PlGF значительно выше (581,86 [151,93; 824,83]), чем в группе сравнения (306,12 [142,18; 351,60]). Статистически значимое различие зафиксировано между подгруппами 1.1a и 2.1a ($p=0,024$), что подтверждает более высокий ангиогенный потенциал в основной группе. Различия между 1.2a и 2.2a ($p=0,241$), а также внутри основной (1.1a vs 1.2a, $p=0,129$) и внутри группы сравнения (2.1a vs 2.2a, $p=0,192$) оказались незначимыми. Ассоциировано с этим и умеренное снижение соотношения sFlt-1/PlGF у пациенток с приращением плаценты и рубцом на матке ($p=0,006$).

Таблица 19 – Показатели отношения sFlt-1-1/PlGF у пациенток исследуемых групп в зависимости от наличия рубца на матке

Показатель		Основная группа n=128		Группа сравнения n=56		p-value
		Подгруппа 1.1a n=106	Подгруппа 1.2a n=22	Подгруппа 2.1a n=47	Подгруппа 2.2a n=9	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
sFlt-1, пг/мл.	Me [IQR]	2730,19 [2176,40; 3137,25]	3836,62 [2580,50; 4930,80]	3272,19 [2194,86; 3866,79]	3050,86 [2403,15; 3570,95]	0,056 0,491 0,019 0,972
PlGF, пг/мл	Me [IQR]	581,86 [151,93; 824,83]	609,75 [134,90; 412,20]	306,12 [142,18; 351,60]	225,57 [132,30; 194,90]	0,024 0,241 0,129 0,192
Отношение sFlt-1/PlGF	Me [IQR]	12,24 [7,68; 21,94]	16,97 [7,68; 22,65]	18,87 [5,12; 24,18]	19,81 [19,55; 24,87]	0,006 0,120 0,105 0,420

Таблица 20 – Показатели отношения sFlt-1/PlGF у пациенток исследуемых групп в зависимости от степени приращения плаценты

Показатель	Основная группа (n=128)				Группа сравнения	ρ / p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3a)	Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)		
n	12	47	23	46	56	
sFlt-1, Me [IQR]	2447,5 [1994,3– 3584,3]	3167,0 [2307,0– 4162,0]	2682,0 [2125,7– 3092,2]	2371,1 [1878,4– 2734,8]	2968,2 [2265,9– 3866,8]	-0,196 / 0,008
PlGF, Me [IQR]	154,0 [139,1– 208,2]	360,9 [170,4– 730,2]	309,7 [173,2– 751,4]	552,1 [177,1– 983,7]	183,6 [135,4– 341,9]	0,275 / 0,001

Показатель	Основная группа (n=128)				Группа сравнения	ρ / p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3а)	Подгруппа 1.4б (PAS 3б, 3с)		
n	12	47	23	46	56	
sFlt-1/PlGF, Me [IQR]	14,3 [9,3–25,9]	11,0 [3,4–18,1]	9,0 [2,8–18,3]	4,3 [2,2–11,4]	4,7 [2,5–7,9]	-0,337 / 0,001

Таблица 21 – Показатели отношения sFlt-1/PlGF у пациенток исследуемых групп в зависимости от расположения плаценты

Показатель	Основная группа (n=128)			Группа сравнения (n=56)			ρ / p-value
	Подгруппа 1.1в n=59	Подгруппа 1.2в n=35	Подгруппа 1.3в n=34	Подгруппа 2.1в n=18	Подгруппа 2.2в n=32	Подгруппа 2.2в n=6	
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
sFlt-1, Me [IQR]	2466,1 [1881,9–3361,5]	3122,0 [2437,0–3716,3]	2619,5 [2025,0–3283,8]	2983,0 [2237,3–3877,2]	2968,2 [2421,6–3659,2]	2395,8 [1948,4–2843,2]	-0,151 / 0,079
PlGF, Me [IQR]	390,6 [151,6–826,7]	295,5 [149,8–567,6]	536,4 [198,8–1047,9]	184,0 [146,8–318,4]	179,9 [135,4–319,9]	482,7 [307,5–657,8]	0,137 / 0,010
sFlt-1/PlGF, Me [IQR]	7,1 [2,5–19,2]	12,4 [5,1–20,5]	4,7 [2,7–11,3]	16,8 [12,1–24,9]	19,8 [4,8–24,1]	13,3 [7,6–19,1]	-0,247 / 0,004

При оценке показателей у пациенток в подгруппах по степени тяжести приращения плаценты медиана sFlt варьирует: при PAS 1 – 2447,5 [1994,3–3584,3]; PAS 2 – 3167,0 [2307,0–4162,0]; PAS 3а – 2682,0 [2125,7–3092,2]; PAS 3б – 2371,1 [1878,4–2734,8]; PAS 3с – 2968,2 [2265,9–3866,8]. Корреляция с тяжестью PAS отрицательная и слабая, но статистически значимая ($\rho=-0,196$; $p=0,008$). Это означает, что с увеличением степени инвазии уровень sFlt несколько снижается, что может быть

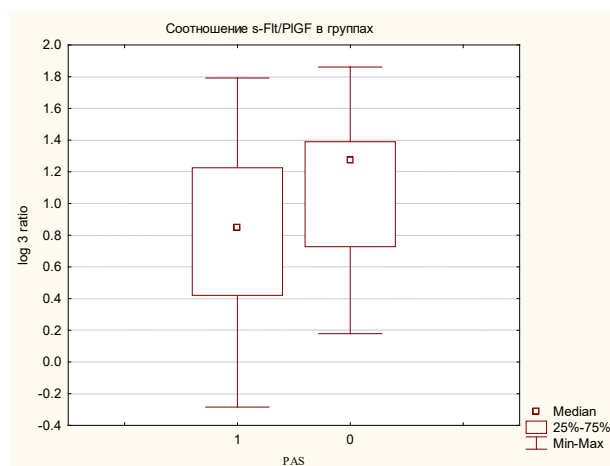
связано с локальными изменениями. Уровень PlGF значимо положительно коррелирует с тяжестью PAS ($\rho=0,275$; $p=0,001$). Медианы: при PAS 1 – 154,0 [139,1–208,2]; PAS 2 – 360,9 [170,4–730,2]; PAS 3a – 309,7 [173,2–751,4]; PAS 3b – 552,1 [177,1–983,7]; PAS 3c – 183,6 [135,4–341,9]. Наибольшие значения достигаются при PAS 3b. Таким образом, более глубокая инвазия ассоциируется с более высоким PlGF, что отражает выраженную ангиогенную реакцию. Корреляция соотношения sFlt-1/PlGF с выраженностью приращения плаценты также отрицательная и умеренная ($\rho=-0,337$; $p=0,001$). Медианы: при PAS 1 – 14,3 [9,3–25,9]; PAS 2 – 11,0 [3,4–18,1]; PAS 3a – 9,0 [2,8–18,3]; PAS 3b – 4,3 [2,2–11,4]; -PAS 3c – 4,7 [2,5–,9]. Обращает на себя внимание снижение отношения при PAS 3b (наиболее низкое значение), затем незначительный прирост при PAS 3c, что может быть связано с более выраженной васкуляризацией в пузырно-маточной клетчатке.

Также оценены уровни маркеров у пациенток основной группы и группы с разбивкой по локализации: передняя стенка (Ante), задняя стенка (Post), шейная область (Cerv) (представлено в Таблице 26). Значимой корреляции sFlt-1 с локализацией не выявлено ($\rho=-0,151$; $p=0,079$). Медианы варьируют от 2395,8 (группа сравнения, Cerv) до 3122,0 (основная группа, Post), но различия статистически не подтверждены. В отношении PlGF корреляция слабая, но значимая ($\rho=0,137$; $p=0,010$). Наиболее высокие уровни PlGF наблюдаются при локализации плаценты по передней стенке в основной группе (390,6 [151,6–826,7]) и в области цервикального канала для основной группы (536,4 [198,8–1047,9]). В группе сравнения при расположении плаценты по задней и передней стенке PlGF ниже (184,0 и 179,9 соответственно), при этом для полного предлежания плаценты концентрация фактора достигает среднего уровня 482,7 [307,5–657,8]. Наблюдается также значимая отрицательная корреляция соотношения sFlt-1/PlGF в зависимости от расположения плаценты ($\rho=-0,247$; $p=0,004$). Самые низкие значения – при локализации в области внутреннего зева (4,7 [2,7–11,3]) и по передней стенке в основной группе (7,1 [2,5–9,2]), самые высокие

– в группе сравнения при расположении плаценты по передней (16,8 [12,1–24,9]) и задней (19,8 [4,8–24,1]) стенкам матки.

Во всех группах отсутствует значимая корреляция уровней факторов ангиогенеза с наличием сопутствующих соматических заболеваний и акушерских осложнений.

Таким образом, основная группа отличается от группы сравнения более высоким PlGF и более низким отношением sFlt/PlGF при сравнимом sFlt (Рисунок 13). Степень приращения плаценты положительно коррелирует с PlGF и отрицательно – с отношением sFlt/PlGF, при этом уровень sFlt снижается с ростом тяжести патологии. Локализация плаценты влияет преимущественно на уровень PlGF и отношение маркеров: наиболее выраженный ангиогенный сдвиг (низкое соотношение) наблюдается при расположении плаценты по передней стенке и в области внутреннего зева в основной группе. Концентрации sFlt-1 и PlGF коррелируют с расположением плаценты в области рубца и степенью ПАИП, кроме того, концентрация PlGF ассоциирована с длительностью родоразрешения ($p=0,287$; $p=0,001$) и объемом кровопотери ($p=0,162$; $p=0,028$). Наблюдается также ассоциация уровня PlGF с риском развития кровянистых выделений после 28 недель гестации ($p=0,169$; $p=0,023$).



Примечание – log3ratio – логарифм соотношения sFlt-1/PlGF в 26-32 недели гестации.

Рисунок 13 – Распределение соотношения sFlt-1/PlGF в группах

**Показатели хорионического гонадотропина человека и белка,
ассоциированного с беременностью, в исследуемых группах**

При оценке уровня b-ХГЧ и РАРР-А у пациенток, все значения были также нормированы по популяции. Показатели в группах представлены в Таблицах 22–24.

Медиана b-ХГЧ (МЕ/л) в подгруппе 1.1а составила 44,0 [30,8–67,4], в 1.2а – 47,6 [30,2–100,3], в 2.1а – 33,8 [20,9–57,2], в 2.2а – 32,4 [28,0–39,8]. При попарном сравнении ни одно из различий не достигло статистической значимости: p для 1.1а vs 2.1а составила 0,127; 1.2а vs 2.2а – 0,343; внутри основной группы (1.1а vs 1.2а) $p=0,649$; внутри группы сравнения (2.1а vs 2.2а) $p=0,800$. Общий p (P_0) составил 0,051, что находится на границе статистической значимости и может указывать на тенденцию к различиям между группами в целом. При переходе к стандартизованным величинам различия концентрации b-ХГЧ становятся более выраженными. Медиана b-ХГЧ (МоМ) в подгруппе 1.1а – 1,2 [0,9–2,0], в 1.2а – 1,4 [0,8–2,0], в 2.1а – 1,0 [0,6–1,7], в 2.2а – 0,9 [0,7–1,0]. Статистически значимое различие выявлено между подгруппами 1.1а и 2.1а ($p=0,046$): в основной группе уровень b-ХГЧ (МоМ) выше, чем в группе сравнения. Различия между 1.2а и 2.2а ($p=0,21$), а также внутри основной ($p=0,87$) и внутри группы сравнения ($p=0,877$) незначимы. Общий $P_0 = 0,011$, что подтверждает наличие достоверных различий между всеми четырьмя подгруппами. Таким образом, повышение b-ХГЧ (МоМ) характерно для основной группы.

Медианы РАРР-А (МЕ/л) в подгруппе 1.1а – 3,7 [2,6–6,1]; 1.2а – 2,7 [2,3–6,3]; 2.1а – 2,9 [1,8–5,2]; 2.2а – 2,7 [1,4–4,1]. Значимое различие получено при сравнении 1.1а и 2.1а ($p=0,047$): в основной группе уровень РАРР-А выше. Остальные попарные сравнения незначимы ($p=0,384$; 0,548; 0,512). Общий $P_0 = 0,14$, что не достигает статистической значимости. Медианы РАРР-А (МоМ) в подгруппе 1.1а составила 1,3 [0,8–1,5]; 1.2а – 1,2 [0,9–1,8]; 2.1а – 1,1 [0,6–1,5]; 2.2а – 1,0 [0,5–1,2].

Таблица 22 – Содержание б-ХГЧ и РАРР-А в 1-м триместре у беременных исследуемых групп в зависимости от наличия рубца на матке

Показатель		Основная группа n=71		Группа сравнения n=43		p-value P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2 P0
		Подгруппа 1.1a n=63	Подгруппа 1.2a n=8	Подгруппа 2.1a n=31	Подгруппа 2.2a n=12	
б-ХГЧ, МЕ/л.	Me [IQR]	44,0 [30,8– 67,4]	47,6 [30,2– 100,3]	33,8 [20,9– 57,2]	32,4 [28,0– 39,8]	0,127 0,343 0,649 0,800 0,051
б-ХГЧ, МоМ	Me [IQR]	1,2 [0,9–2,0]	1,4 [0,8–2,0]	1,0 [0,6–1,7]	0,9 [0,7–1,0]	0,046 0,21 0,87 0,877 0,011
РАРР-А, МЕ/л.	Me [IQR]	3,7 [2,6–6,1]	2,7 [2,3–6,3]	2,9 [1,8–5,2]	2,7 [1,4–4,1]	0,047 0,384 0,548 0,512 0,14
РАРР-А, МоМ	Me [IQR]	1,3 [0,8–1,5]	1,2 [0,9–1,8]	1,1 [0,6–1,5]	1,0 [0,5–1,2]	0,189 0,185 0,841 0,375 0,046

Попарные сравнения не выявили значимых различий ($p=0,189$; $0,185$; $0,841$; $0,375$). Однако общий P0 составил $0,046$, что указывает на наличие различий между подгруппами при глобальном сравнении. Наиболее низкие значения МоМ отмечены в подгруппе 2.2a (группа сравнения). Примечательно, что среди пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения уровень РАРР-А выше в основной группе, в то время как среди пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения РАРР-А выше в группе сравнения.

При рассмотрении подгрупп в зависимости от степени приращения плаценты медианы б-ХГЧ (МЕ/л) варьируют: при PAS 1 – 31,88 [29,8–48,48]; PAS 2 – 44,3 [34,6–89,8]; PAS 3a – 43,25 [37,9–55,98]; PAS 3b–3c – 50,12 [28,34–71,1]; в группе сравнения – 32,94 [25,53–55,98]. Наибольший уровень отмечен при PAS 3b–3c, наименьший – при PAS 1 и в группе сравнения. Однако статистически значимая связь между уровнем абсолютным уровнем б-ХГЧ и степенью инвазии отсутствует ($p=0,261$). Схожая картина наблюдается при оценке стандартизированного уровня б-ХГЧ: медиана значения МоМ при PAS 1 – 0,94 [0,71–1,2]; PAS 2 – 1,5 [1,01–2,4]; PAS 3a – 1,24 [0,83–1,78]; PAS 3b–3c – 1,31 [0,88–2,01]; в группе сравнения сопоставима с PAS 1 и составляет 0,94 [0,68–1,43]. Статистическая значимость присутствует ($p=0,044$), однако связь не линейна – корреляция уровня б-ХГЧ со степенью ПАИП не достигает порога значимости ($p=0,112$). Обращает на себя внимание пик показателей б-ХГЧ (МоМ) при тяжёлых формах.

Таблица 23 – Содержание б-ХГЧ и РАРР-А в 1-м триместре у беременных исследуемых групп в зависимости от степени приращения плаценты

Показатель	Основная группа (n=71)				Группа сравнения (n=43)	(p / p-value) Тест Крускала-Уолиса
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3a)	Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)		
	8	26	14	23		
б-ХГЧ, МЕ/л Me [IQR]	31,88 [29,8–48,48]	44,3 [34,6–89,8]	43,25 [37,9–55,98]	50,12 [28,34–71,1]	32,94 [25,53–55,98]	(0,136 / 0,149) 0,261
б-ХГЧ, МоМ Me [IQR]	0,94 [0,71–1,2]	1,5 [1,01–2,4]	1,24 [0,83–1,78]	1,31 [0,88–2,01]	0,94 [0,68–1,43]	(0,149 / 0,112) 0,044
РАРР-А, МЕ/л Me [IQR]	2,95 [2,18–5,42]	3,7 [2,13–6,04]	3,51 [2,57–4,13]	5,05 [3,27–7,43]	2,86 [1,72–5,11]	(0,296 / 0,001) 0,024

Показатель	Основная группа (n=71)				Группа сравнения (n=43)	(p / p-value) Тест Крускала-Уолиса
	Подгруп па 1.1б (PAS 1)	Подгруп па 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3а)	Подгруппа 1.4б (PAS 3б, 3с)		
	8	26	14	23		
PAPP-A, МоМ Ме [IQR]	1,04 [0,78–1,25]	1,15 [0,76– 1,41]	1,26 [0,76– 1,46]	1,44 [1,11– 2,34]	1,03 [0,57– 1,41]	(0,063 / 0,502) 0,052

Таблица 24 – Содержание b-ХГЧ и PAPP-A в 1-м триместре у беременных исследуемых групп в зависимости от расположения плаценты

Показатель	Основная группа (n=71)			Группа сравнения (n=43)			(p / p-value) Тест Крускала-Уолиса
	Подгруп па 1.1в n=31	Подгруп па 1.2в n=16	Подгруп па 1.3в n=24	Подгруп па 2.1в n=18	Подгруп па 2.2в n=24	Подгруп па 2.2в n=2	
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
b-ХГЧ, МЕ/л Ме [IQR]	44,6 [31,7– 77,8]	41,0 [23,2– 49,2]	48,9 [33,9– 70,4]	33,4 [27,4– 55,3]	31,5 [24,8– 56,4]	39,8	(0,101 / 0,182) 0,473
b-ХГЧ, МоМ Ме [IQR]	1,2 [0,9–2,3]	1,2 [0,6–2,0]	1,6 [1,0–1,8]	1,0 [0,6–1,2]	0,9 [0,7–1,7]	1,0	(0,031 / 0,281) 0,235
PAPP-A, МЕ/л Ме [IQR]	3,7 [2,5–6,4]	3,3 [2,3–4,8]	4,9 [3,3–6,0]	2,5 [1,8–3,9]	3,0 [1,8–5,2]	1,2	(0,170 / 0,147) 0,075
PAPP-A, МоМ Ме [IQR]	1,2 [0,8–1,4]	1,2 [0,8–1,4]	1,5 [0,9–2,3]	1,1 [0,6–1,4]	1,0 [0,8–1,4]	0,5	(0,019 / 0,122) 0,059

При сравнении концентрации PAPP-A (МЕ/л) выявлены интересные закономерности. Медианы при PAS 1 составили 2,95 [2,18–5,42]; PAS 2 – 3,7 [2,13–

6,04]; PAS 3a – 3,51 [2,57–4,13]; PAS 3b–3c – 5,05 [3,27–7,43]; в группе сравнения – 2,86 [1,72–5,11]. Наиболее высокий уровень PAPP-A зафиксирован при PAS 3b–3c (5,05). Наблюдается статистически значимая умеренная корреляция уровня PAPP-A со степенью приращения плаценты (0,296; $p=0,001$), при статистически значимой разнице между групп (p=0,024). Медианы стандартизированных показателей PAPP-A в МоМ составили при PAS 1 – 1,04 [0,78–1,25]; PAS 2 – 1,15 [0,76–1,41]; PAS 3a – 1,26 [0,76–1,46]; PAS 3b–3c – 1,44 [1,11–2,34]; в группе сравнения – 1,03 [0,57–1,41]. Наблюдаемая при оценке абсолютных показателей PAPP-A тенденция сохраняется – отчётливо видно повышение МоМ при PAS 3b–3c до максимального значения.

Медианы показателей b-ХГЧ (МЕ/л и МоМ) и PAPP-A (МЕ/л и МоМ) при сравнении подгрупп в зависимости от локализации плаценты сопоставимы и представлены в Таблице 24. Статистически значимые различия отсутствуют.

Основная группа демонстрирует более высокие уровни b-ХГЧ (МоМ) и, в меньшей степени, PAPP-A по сравнению с группой сравнения, что подтверждается значимыми различиями при попарном сравнении подгрупп 1.1a и 2.1a.

Наблюдается умеренная корреляция PAPP-A с длительностью родоразрешения и объемом кровопотери в родах. Нормированный по популяции b-ХГЧ также коррелирует с объемом кровопотери в родах и риском интраоперационного кровотечения.

Концентрация PAPP-A, нормированная по популяции, умеренно коррелирует с частотой кровянистых выделений после 22 недель ($p=0,211$; $p=0,025$), в то время как концентрация b-ХГЧ коррелирует с частотой кровянистых выделений до 22 недель ($p=0,324$; $p=0,001$). Кроме того, уровень b-ХГЧ коррелирует с риском повторных эпизодов кровянистых выделений при беременности. уровень PAPP-A более 2,1 МЕ/л повышает риск приращения плаценты в 3,5 раза ($p=0,026$) (Рисунок 14).

Концентрации b-ХГЧ не ассоциированы с расположением плаценты. Концентрация PAPP-A коррелирует с расположением плаценты в области рубца на матке.

Концентрации b-ХГЧ и РАРР-А ассоциированы с риском угрожающего аборта ($p=0,275$; $p=0,001$), но не с угрозой преждевременных родов.

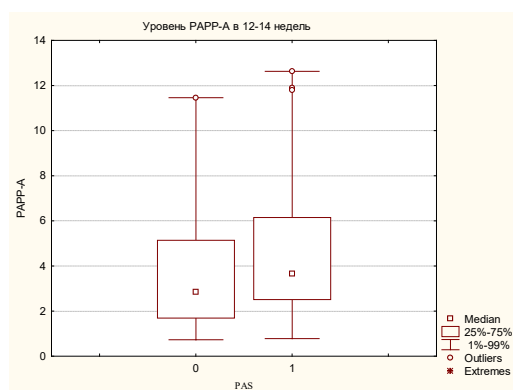


Рисунок 14 – Концентрации РАРР-А в группах

Уровни матриксных металлопротеиназ в группах

Матриксные металлопротеиназы играют ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса, ангиогенезе и воспалительном процессе, что делает их важными кандидатами для изучения при патологии плацентации.

Оценка уровня матриксных металлопротеиназ проводилась у 54 пациенток подгруппы 1.1, 9 пациенток подгруппы 1.2, 38 пациенток подгруппы 2.1 и 7 пациенток подгруппы 2.2. Результаты сравнения концентрации сывороточных MMP-2, MMP-9, MMP-12 представлены в Таблицах 25–27.

В ходе анализа уровней MMP в подгруппах по наличию рубца на матке установлено: при попарном сравнении концентраций MMP-2 различия между 1.1a и 2.1a незначимы ($p=0,52$); между 1.2a и 2.2a также незначимы ($p=0,336$). Однако внутри основной группы (1.1a vs 1.2a) выявлено значимое различие ($p=0,034$): в подгруппе 1.2a уровень MMP-2 выше. Внутри группы сравнения (2.1a vs 2.2a) различие высокозначимо ($p=0,002$): подгруппа 2.2a демонстрирует существенно более высокий уровень MMP-2 (15,84) по сравнению с 2.1a (10,45). Таким образом, наибольшие

концентрации ММР-2 наблюдаются в подгруппах с меньшей численностью (1.2а и 2.2а), что может отражать клиническую гетерогенность.

Основная группа характеризуется многократно более высокими уровнями ММР-9 (в 4–6 раз выше) по сравнению с группой сравнения. Все попарные сравнения, кроме одного, высокозначимы: различие между 1.1а и 2.1а – $p=0,001$; между 1.2а и 2.2а – $p=0,001$; внутри основной группы (1.1а vs 1.2а) – $p=0,044$. Незначимо только различие внутри группы сравнения (2.1а vs 2.2а, $p=0,529$). Внутри основной группы подгруппа 1.2а имеет максимальные значения ММР-9.

Уровни ММР-12 сопоставимы во всех подгруппах.

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

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

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

У всех пациенток было рассчитано соотношение факторов по формуле, представленной выше. Различия между подгрупп 1.1а и 2.1а, а также между 1.2а и 2.2а высокозначимы ($p=0,001$ для обоих сравнений). Внутри основной группы ($p=0,21$) и внутри группы сравнения ($p=0,139$) различия незначимы. Ratio в основной группе на порядок выше, чем в группе сравнения, что указывает на резкий сдвиг баланса в сторону протеолитической активности ММР-9.

При сравнении подгрупп в зависимости от степени приращения плаценты медианы MMP-2 составили для PAS 2 – 13,1 [8,5–14,8]; PAS 3a – 10,7 [6,2–14,5]; PAS 3b и 3c – 8,1 [5,8–11,9]; в группе сравнения – 10,3 [7,5–14,4]. Корреляция с тяжестью PAS слабая отрицательная и не достигает значимости ($\rho=-0,141$; $p=0,146$). Отмечается тенденция к снижению MMP-2 при переходе от PAS 2 к PAS 3b–3c. Медианы уровня MMP-9 в подгруппах составляют: в подгруппе 1.2б – 2767,0 [2046,7–3048,1]; в подгруппе 1.3б – 2942,3 [1927,5–3129,8]; в подгруппе 1.4б – 2071,0 [1018,5–2874,8]; а в группе сравнения – 300,5 [266,5–450,0]. Обращает на себя выражено более низкий уровень MMP-9 в группе сравнения (300,5) по сравнению с PAS 2 и PAS 3a (примерно в 9–10 раз). Концентрация протеиназы коррелирует со степенью приращения плаценты ($\rho=-0,612$; $p=0,001$), однако наибольшие уровни MMP-9 наблюдаются при PAS 2 и PAS 3a (Рисунок 15).

Таблица 25 – Уровни матричных металлопротеиназ в исследуемых группах в зависимости от наличия рубца на матке

Показатель		Основная группа n=63		Группа сравнения n=45		p-value
		Подгруппа 1.1a n=54	Подгруппа 1.2.a n=9	Подгруппа 2.1a n=38	Подгруппа 2.2a n=7	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
Концентрация MMP-2, пг/мл.	Me [IQR]	10,38 [6,04; 12,54]	13,21 [11,94; 14,29]	10,45 [7,36; 12,33]	15,84 [13,05; 17,10]	0,52 0,336 0,034 0,002
Концентрация MMP-9, пг/мл	Me [IQR]	2033,89 [1066,40; 3002,88]	2908,63 [2846,43; 3100,40]	459,83 [248,12; 601,75]	291,14 [277,46; 306,01]	0,001 0,001 0,044 0,529
Концентрация MMP-12, пг/мл.	Me [IQR]	1,57 [0,64; 1,64]	1,07 [0,88; 1,22]	1,67 [0,65; 2,72]	0,85 [0,69; 1,11]	0,71 0,281 0,912 0,210

Показатель		Основная группа n=63		Группа сравнения n=45		p-value
		Подгруппа 1.1a n=54	Подгруппа 1.2.a n=9	Подгруппа 2.1a n=38	Подгруппа 2.2a n=7	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
Ratio	Me [IQR]	1555,35 [314,69; 1507,81]	615,87 [273,08; 590,97]	74,2 [32,77; 134,30]	48,71 [25,40; 51,09]	0,001 0,001 0,21 0,139

В отношении уровней MMP-12 значимых различий между подгрупп не выявлено, корреляция степени приращения с уровнем протеиназы практически отсутствует ($\rho=-0,01$; $p=0,915$).

Таблица 26 – Уровни матриксных металлопротеиназ в исследуемых группах в зависимости от степени приращения плаценты

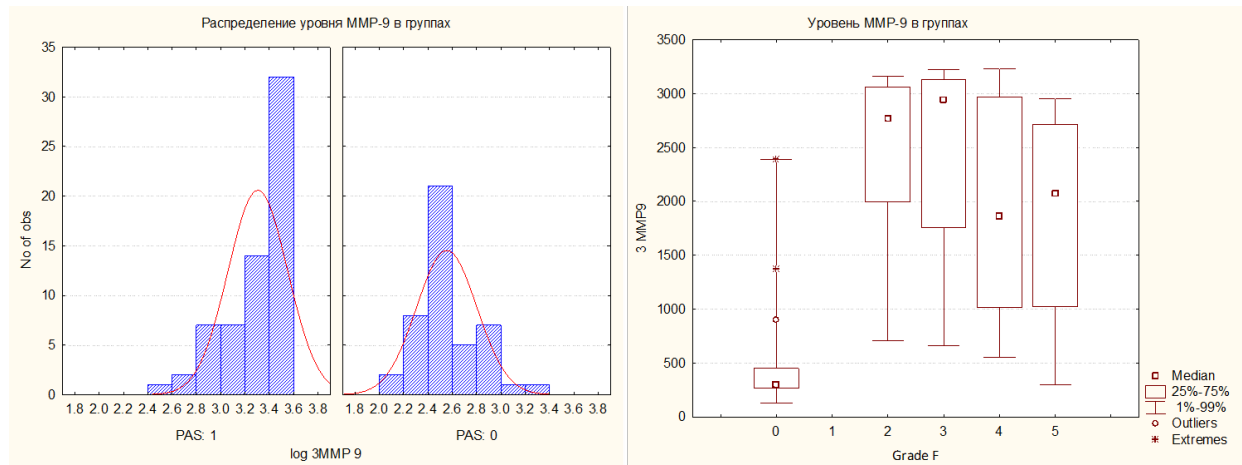
Показатель	Основная группа (n=63)				Группа сравнения (n=45)	ρ / p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3a)	Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)		
		22	14	27		
MMP-2, пг/мл Me [IQR]	—	13,1 [8,5–14,8]	10,7 [6,2–14,5]	8,1 [5,8–11,9]	10,3 [7,5–14,4]	-0,141 / 0,146
MMP-9, пг/мл Me [IQR]	—	2767,0 [2046,7– 3048,1]	2942,3 [1927,5– 3129,8]	2071,0 [1018,5– 2874,8]	300,5 [266,5– 450,0]	0,612 / 0,001
MMP-12, пг/мл Me [IQR]	—	1,2 [0,8–1,3]	0,7 [0,4–1,2]	1,1 [0,8–3,1]	1,2 [0,6–2,6]	-0,01 / 0,915
Ratio Me [IQR]	—	600,2 [305,0– 1425,7]	1786,8 [680,8– 4560,7]	1026,1 [286,6– 1537,5]	67,6 [30,9– 127,5]	0,269 / 0,005

Таблица 27 – Уровни матричных металлопротеиназ в исследуемых группах в зависимости от расположения плаценты

Показатель	Основная группа (n=63)			Группа сравнения (n=45)			p / p-value
	Подгруппа 1.1в n=33	Подгруппа 1.2в n=17	Подгруппа 1.3в n=13	Подгруппа 2.1в n=16	Подгруппа 2.2в n=28	Подгруппа 2.2в n=1	
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
MMP-2, пг/мл Me [IQR]	8,7 [6,0–12,1]	12,9 [8,2–15,1]	12,8 [5,6–14,9]	8,1 [6,9–10,8]	11,6 [7,9–15,5]	13,4	-0,149 / 0,027
MMP-9, пг/мл Me [IQR]	2196,8 [1205,6– 2973,7]	2838,7 [2011,0– 3006,9]	2910,8 [2071,0– 2954,2]	288,4 [227,1– 715,5]	306,4 [283,5– 415,3]	267,6	0,347 / 0,001
MMP-12, пг/мл Me [IQR]	1,1 [0,5–1,7]	1,2 [0,8–1,3]	0,8 [0,5–1,3]	1,5 [0,8–2,8]	1,2 [0,6–1,6]	0,2	-0,005 / 0,620
Ratio Me [IQR]	735,9 [352,2– 1558,8]	539,7 [280,9– 1116,3]	2065,5 [1026,1– 3821,3]	57,1 [30,8– 104,0]	70,3 [29,7– 129,8]	139,1	0,287 / 0,003

Медианы соотношения матричных металлопротеиназ при PAS 2 составила 600,2 [305,0–1425,7]; при PAS 3а – 1786,8 [680,8–4560,7]; PAS 3b и 3с – 1026,1 [286,6–1537,5]; а в группе сравнения – 67,6 [30,9–127,5]. Наибольшее отношение наблюдается при PAS 3а (1786,8), при этом показатель соотношения при PAS 3b–3с выше, чем при PAS 2. Корреляция соотношения со степенью приращения плаценты умеренная, но значимая ($\rho=-0,269$; $p=0,005$).

Таким образом, степень приращения плаценты не линейно связана с уровнем MMP-9. Максимальная активность MMP-9 и высокое отношение факторов характерны для PAS 3а. При наиболее глубокой инвазии (PAS 3с) уровень MMP-9 умеренно снижается, что может отражать истощение протеолитического потенциала или переход к другим механизмам инвазии.



Примечание – Grade F – степень приращения плаценты.

Рисунок 15 – Концентрация MMP-9 в группах

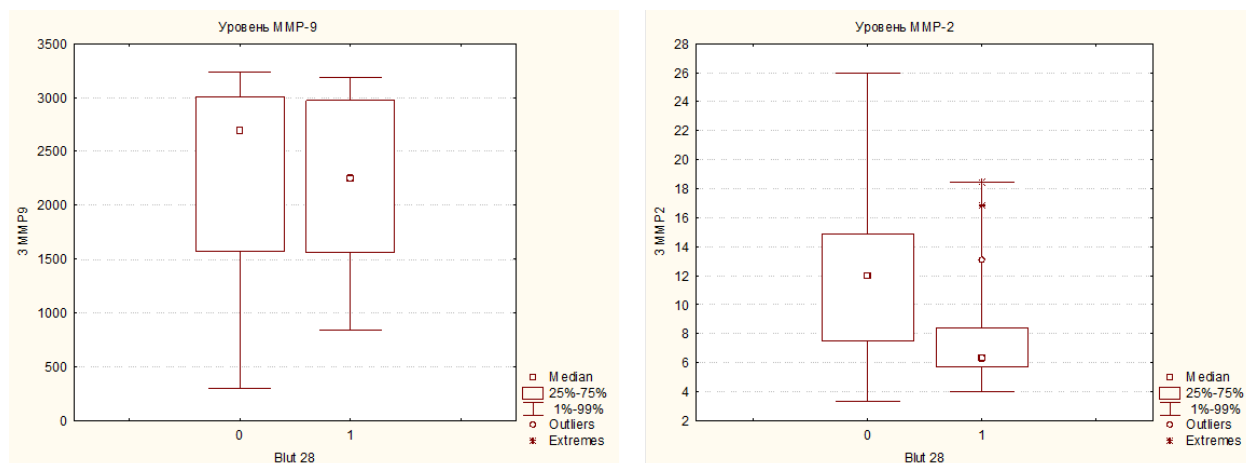
При оценке концентрации матричных металлопротеиназ в зависимости от локализации плаценты наблюдается следующая тенденция: независимо от наличия приращения плаценты, уровни MMP-2 и MMP-9 выше у пациенток с расположением плаценты по задней стенке и в области внутреннего зева (Таблица 27). Корреляция концентрации MMP-2 с локализацией плаценты слабая, но значимая ($\rho=-0,149$; $p=0,027$). Корреляция уровня MMP-9 с расположением плаценты умеренная и высокозначимая ($\rho=0,347$; $p=0,001$). Уровни MMP-12 в группах не меняются в зависимости от расположения плаценты ($\rho=-0,005$; $p=0,620$).

Медианы значений соотношения факторов в основной группе: при расположении плаценты по передней стенке – 735,9 [352,2–1558,8]; по задней стенке – 539,7 [280,9–1116,3]; в области внутреннего зева – 2065,5 [1026,1–3821,3]. В подгруппе 2.1в соотношение MMP составляет 57,1 [30,8–104,0]; в подгруппе 2.2в – 70,3 [29,7–129,8]; в подгруппе 2.3в – 139,1. Корреляция значения соотношения с расположением плаценты положительная умеренная и значимая ($\rho=0,287$; $p=0,003$). Наиболее высокие значения отношения зафиксированы при расположении плаценты в области внутреннего зева, что указывает на максимальный дисбаланс в пользу

ММР-9 именно предлежании плаценты и может объясняться повышенной инвазивностью в этой анатомической зоне.

В основной группе при общем повышенном уровне ММР-9 отмечается умеренное снижение протеиназы в группе пациенток с кровянистыми выделениями. Аналогично снижается уровень ММР-2 (Рисунок 16). Таким образом, ММР-12 не вносит значимого вклада прогнозирование ПАИП, риска кровянистых выделений при беременности и объема кровопотери в родах.

Анамнестические данные, в том числе ВЗОМТ и ИППП, не ассоциированы с повышением матриксных металлопротеиназ у беременных. ММР-9 значимо коррелирует с наличием ПАИП и степенью приращения плаценты. Кроме того, наблюдается связь концентрации ММР-9 с расположением плаценты в области внутреннего зева и области рубца на матке после операции кесарева сечения. Высокие концентрации ММР-9 коррелируют с риском повторных эпизодов кровянистых выделений из половых путей ($p=0,387$; $p=0,001$). Аналогично наблюдается обратная связь со сроком родоразрешения и антропометрическими показателями новорождённых.



Примечание – Blut 28 – кровянистые выделения из половых путей после 28 недель.

Рисунок 16 – Концентрация ММР-2 и 9 в основной группе в зависимости от наличия угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями из половых путей

Концентрация ММР-9 коррелирует как с временем оперативного вмешательства при родоразрешении пациенток, так и с объемом кровопотери в родах. ММР-2 коррелирует с расположением плаценты области рубца на матке, с длительностью родоразрешения. Концентрация ММР-2 ассоциирована с кровянистыми выделениями до 28 недель ($p=0,223$; $p=0,002$), но не коррелирует с риском развития массивного кровотечения при родоразрешении. Концентрация ММР-9 коррелирует с частотой угрозы преждевременных родов у пациенток ($p=0,244$; $p=0,02$).

Концентрация плацентарной щелочной фосфатазы в крови у пациенток исследуемых групп

Плацентарная щелочная фосфатаза – фермент, который в норме экспрессируется синцитиотрофобластом и рассматривается как потенциальный маркер функции и инвазивной активности плаценты. Концентрация плазменной концентрации ALPP в группах представлена в Таблицах 28–30.

Таблица 28 – Уровни плазменной концентрации плацентарной щелочной фосфатазы в группах в зависимости от наличия рубца на матке

Показатель	Основная группа n=58		Группа сравнения n=39		p-value
	Подгруппа 1.1a n=50	Подгруппа 1.2a n=18	Подгруппа 2.1a n=28	Подгруппа 2.2a n=11	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2 P0
ALPP, нг/мл Me [IQR]	1224,96 [511,55; 1239,75]	979,21 [451,93; 1363,98]	599,17 [389,28; 816,41]	636,10 [535,00; 812,53]	0,009 0,237 0,838 0,396 0,029

Таблица 29 – Уровни плазменной концентрации плацентарной щелочной фосфатазы в группах в зависимости от степени приращения плаценты

Показатель	Основная группа (n=58)				Группа сравнения (n=39)	ρ / p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3а)	Подгруппа 1.4б (PAS 3б, 3с)		
	9	24	12	25		
ALPP, нг/мл Me [IQR]	669,3 [442,3– 1018,9]	922,0 [571,2– 1285,6]	764,1 [426,3– 1281,7]	890,7 [395,7– 1597,5]	546,9 [413,5– 820,3]	0,302 / 0,002

Медианы уровня ALPP составили: в подгруппе 1.1а – 1224,96 [511,55; 1239,75]; в подгруппе 1.2а – 979,21 [451,93; 1363,98]; в подгруппе 2.1а (группа сравнения) – 599,17 [389,28; 816,41]; в подгруппе 2.2а – 636,10 [535,00; 812,53].

При попарном сравнении выявлено статистически значимое различие между подгруппой 1.1 (основная группа) и подгруппой 2.1а (группа сравнения): $p=0,009$. Медиана ALPP в подгруппе 1.1а (1224,96) более чем вдвое выше, чем в подгруппе 2.1а (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. Внутри групп, тем не менее, различия незначимы ($p=0,838$; $0,396$).

Таким образом, наиболее чёткое различие наблюдается между «крупными» подгруппами (1.1 и 2.1а), тогда как подгруппы с меньшим объёмом выборки (1.2 и 2.2а) не демонстрируют значимых различий, что может быть связано как с биологической гетерогенностью, так и с недостаточной статистической мощностью. Основная группа характеризуется достоверно более высоким уровнем ALPP по

сравнению с группой сравнения (Рисунок 17). Этот маркёр может рассматриваться как потенциальный дифференциально-диагностический показатель.

Таблица 30 – Уровни плазменной концентрации плацентарной щелочной фосфатазы в группах в зависимости от расположения плаценты

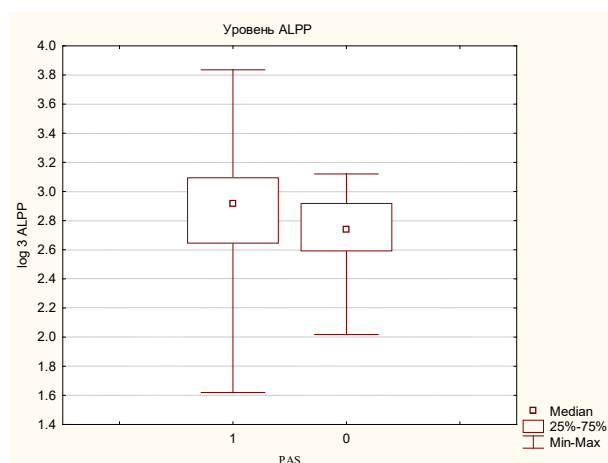
Уровень	Основная группа (n=58)			Группа сравнения (n=39)			ρ / p-value
	Подгруппа 1.1в n=28	Подгруппа 1.2в n=24	Подгруппа 1.3в n=16	Подгруппа 2.1в n=12	Подгруппа 2.2в n=25	Подгруппа 2.2в n=2	
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
ALPP, нг/мл Me [IQR]	914,1 [554,8– 1257,3]	653,9 [432,7– 1036,2]	799,2 [597,5– 2016,6]	427,7 [245,5– 754,0]	609,4 [442,3– 812,5]	721,8 [668,6– 775,0]	0,258 / 0,203

При сравнении показателей ALPP в зависимости от степени приращения плаценты наибольшие медианы наблюдаются при PAS 2 и 3б–3с (922,0 [571,2–1285,6] и 890,7 [395,7–1597,5]), наименьший уровень наблюдается при PAS 1 – 669,3 [442,3–1018,9] и в группе сравнения – 546,9 [413,5–820,3]. При PAS 3а уровень ALPP принимает среднее значение (764,1 [426,3–1281,7]), что может быть связано с более локальным прорастанием плаценты, чем при PAS 2 и PAS 3б–3с. Показатель ALPP умеренно коррелирует со степенью приращения плаценты ($\rho=0,302$; $p=0,002$).

Таким образом, связь между уровнем ALPP и степенью приращения плаценты носит нелинейный характер, но достаточно значима.

Анализ значений ALPP в зависимости от расположения плаценты показывает следующие закономерности: при расположении плаценты по задней стенке или в области внутреннего зева концентрации плацентарной щелочной фосфатазы сопоставима в обеих группах (попарные p – 0,255 и 0,75 соответственно). В то же время, при расположении плаценты по передней стенке наблюдается значимое

расхождение уровней ALPP в зависимости от наличия приращения плаценты ($p=0,031$).



Примечание – $\log 3$ ALPP – логарифм уровня плацентарной щелочной фосфатазы.

Рисунок 17 – Показатели плацентарной щелочной фосфатазы в группах

Таким образом, прослеживается тенденция к более высоким значениям ALPP при расположении плаценты по передней стенке и в области внутреннего зева в основной группе, однако совокупно корреляция не достигает статистической значимости ($p=0,258$; $p=0,203$).

Таким образом, концентрация ALPP коррелирует с расположением плаценты в области рубца, наличием ПАИП, степенью приращения плаценты. Значимая связь с объемом кровотечения и риском кровянистых выделений при ПАИП отсутствует.

Уровни тиреотропного гормона у пациенток в 1-м и 3-м триместрах

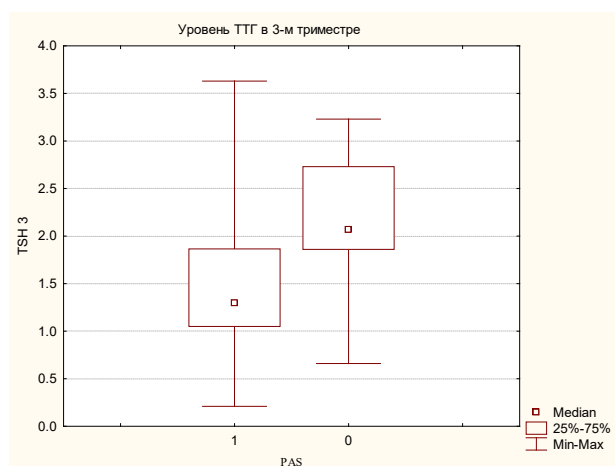
При оценке уровня ТТГ у пациенток, пациентки с имеющейся патологией щитовидной железы исключены и рассмотрены отдельно в связи с зависимостью уровня ТТГ от принимаемой дозировки левотироксина натрия. Распределение уровней ТТГ в группах представлено в Таблицах 31–33.

Медианы уровня ТТГ в 1 триместре (10–14 недель) составили: в подгруппе 1.1a – 1,1 [0,7–1,6]; в подгруппе 1.2a – 1,7 [1,0–2,0]; в подгруппе 2.1a – 1,4 [1,1–2,5]; в подгруппе 2.2a – 1,8 [1,6–2,0]. Между группами в целом наблюдаются статистически значимые различия ($p=0,019$). Обращает на себя внимание, что наименьшая медиана ТТГ-1 наблюдается в подгруппе 1.1, тогда как в остальных подгруппах значения выше (1,4–1,8). Это свидетельствует о более низком уровне ТТГ-1 у пациенток основной группы с рубцом на матке после операции кесарева сечения, тогда как подгруппа 1.2 демонстрирует значения, близкие к группе сравнения.

В 3-м триместре (28–32 недели) сохраняется данная тенденция: в подгруппе 1.1a медиана концентрации ТТГ составила 1,2 [1,0–1,7]; в подгруппе 1.2a – 1,4 [1,3–3,0]; в подгруппе 2.1a – 2,0 [1,8–2,4]; а в подгруппе 2.2a – 2,8 [2,5–3,0]. Чётко прослеживается градиент: наиболее низкие значения ТТГ-3 наблюдается в основной группе, более высокие – в группе сравнения, причём подгруппа 2.2a демонстрирует максимальные значения (2,8). Таким образом, ТТГ-3 является более чувствительным маркёром различий между группами, чем ТТГ-1.

Дополнительно в группах оценивался уровень транстиретина в 28–32 недели гестации. В основной группе у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения медиана составила 0,12 [0,10; 0,13], а у пациенток без рубца – 0,14 [0,14; 0,15]. Показатели транстиретина в группе сравнения сопоставимы: в подгруппе 2.1a – 0,14 [0,12; 0,16]; в подгруппе 2.2a – 0,13 [0,13; 0,15]. Уровни PALP варьируют в узком диапазоне 0,12–0,14 у всех пациенток исследуемых групп, что позволяет заключить, что данный показатель не дифференцирует пациенток по наличию приращения плаценты ($p=0,756$).

Таким образом, основная группа (особенно подгруппа 1.1a) характеризуется достоверно более низкими уровнями ТТГ-1 ($p=-0,215$; $p=0,019$) и ТТГ-3 по сравнению с группой сравнения ($p=-0,428$; $p=0,001$) (Рисунок 18). Показатель PALP не различается между группами.



Примечание – TSH 3 – уровень тиреотропного гормона в 3-м триместре.

Рисунок 18 – Показатели тиреотропного гормона в 3-м триместре у пациенток исследуемых групп

Таблица 31 – Содержание тиреотропного гормона у пациенток исследуемых групп без патологии щитовидной железы в зависимости от наличия рубца на матке

Показатель	Основная группа n=65		Группа сравнения n=53		p-value
	Подгруппа 1.1 n=55	Подгруппа 1.2. n=10	Подгруппа 2.1a n=43	Подгруппа 2.2a n=10	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
ТТГ-1, мМЕ/л Ме [IQR]	1,1 [0,7–1,6]	1,7 [1,0–2,0]	1,4 [1,1–2,5]	1,8 [1,6–2,0]	0,019
ТТГ-3, мМЕ/л Ме [IQR]	1,2 [1,0–1,7]	1,4 [1,3–3,0]	2,0 [1,8–2,4]	2,8 [2,5–3,0]	0,001
PALP, пг/мл Ме [IQR]	0,12 [0,10–0,13]	0,14 [0,14–0,15]	0,14 [0,12–0,16]	0,13 [0,13–0,15]	0,236 0,730 0,438 0,945

Таблица 32 – Содержание тиреотропного гормона у пациенток исследуемых групп без патологии щитовидной железы в зависимости от степени приращения плаценты

Показатель	Основная группа (n=65)				Группа сравнения (n=53)	ρ / p-value
	Подгруппа 1.1б (PAS 1)	Подгруппа 1.2б (PAS 2)	Подгруппа 1.3б (PAS 3a)	Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)		
	10	25	11	19		
ТТГ-1, мМЕ/л Me [IQR]	1,4 [0,9–1,8]	1,3 [1,0–2,0]	1,0 [0,7–1,4]	1,0 [0,5–1,5]	1,63 [1,16–2,31]	-0,157 / 0,09
ТТГ-3, мМЕ/л Me [IQR]	1,1 [1,1–1,4]	1,4 [1,1–1,8]	1,2 [1,1–1,6]	1,3 [0,9–1,9]	2,07 [1,86–2,73]	-0,393 / 0,001
АТ к ТПО, МЕ/л Me [IQR]	–	–	3,9 [2,1–5,8]	20,8 [10,1–37,7]	–	0,651 / 0,161
PALP, нг/мл Me [IQR]	–	0,14 [0,12–0,16]	0,10 [0,06 – 0,11]	0,10 [0,08 – 0,15]	0,13 [0,12–0,16]	-0,273 / 0,089

При сравнении подгрупп на основе степени приращения плаценты наблюдается линейная обратная связь с уровнем ТТГ. В 1-м триместре медианы составили: при PAS 1 – 1,4 [0,9–1,8]; PAS 2 – 1,3 [1,0–2,0]; PAS 3a – 1,0 [0,7–1,4]; PAS 3b–3c – 1,0 [0,5–1,5]; при этом в группе сравнения – 1,63 [1,16–2,31]. Однако, корреляция уровня ТТГ в 1-м триместре с тяжестью ПАИП слабая отрицательная и не достигает статистической значимости ($\rho=-0,157$; $p=0,09$). В 3-м триместре линейность связи утрачивается: медиана в подгруппе 1.1б составила 1,1 [1,1–1,4]; в подгруппе 1.2б – 1,4 [1,1–1,8]; подгруппе 1.3б – 1,2 [1,1–1,6]; подгруппе 1.4б – 1,3 [0,9–1,9]; в то время как в группе сравнения – 2,07 [1,86–2,73]. Корреляция уровня ТТГ со степенью ПАИП, однако, становится умеренной отрицательной и высокозначимой ($\rho=-0,393$; $p=0,001$).

Таблица 33 – Содержание тиреотропного гормона у пациенток исследуемых групп без патологии щитовидной железы в зависимости от расположения плаценты

Уровень	Основная группа (n=65)			Группа сравнения (n=53)			p / p-value
	Подгруппа 1.1в n=30	Подгруппа 1.2в n=16	Подгруппа 1.3в n=19	Подгруппа 2.1в n=22	Подгруппа 2.2в n=30	Подгруппа 2.2в n=2	
	Ante	Post	Cerv	Ante	Post	Cerv	
ТТГ-1, мМЕ/л Me [IQR]	1,2 [0,7–1,5]	1,0 [0,9–1,6]	1,3 [0,9–2,5]	1,6 [1,2]	1,6 [0,9–2,5]	2,4 [2,5–2,5]	0,01 / 0,837
ТТГ-3, мМЕ/л Me [IQR]	1,2 [1,1–1,4]	1,6 [1,2–2,4]	1,5 [1,1–2,1]	–	2,1 [1,9–2,7]	3,0 [2,8 – 3,1]	-0,259 / 0,048
АТ _к ТПО, МЕ/л Me [IQR]	7,6	–	13,4 [0,2–28,2]	–	–	–	0,227 / 0,766
PALP, пг/мл Me [IQR]	0,10 [0,09–0,12]	0,14 [0,13–0,15]	0,13 [0,10–0,17]	0,12 [0,12–0,13]	0,15 [0,12–0,16]	–	-0,170 / 0,085

У пациенток с прорастанием плаценты также оценивался уровень антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). У пациенток с PAS 3а медиана составила 3,9 [2,1–5,8]; с PAS 3б–3с – 20,8 [10,1–37,7]. Значимая корреляция отсутствует ($p=0,651$; $p=0,161$), однако медиана при PAS 3б (20,8) более чем в 5 раз выше, чем при PAS 3а (3,9). Это может указывать на возможную связь между аутоиммунной активацией щитовидной железы и тяжёлыми формами PAS (3б–3с), но из-за малого числа наблюдений делать окончательные выводы преждевременно.

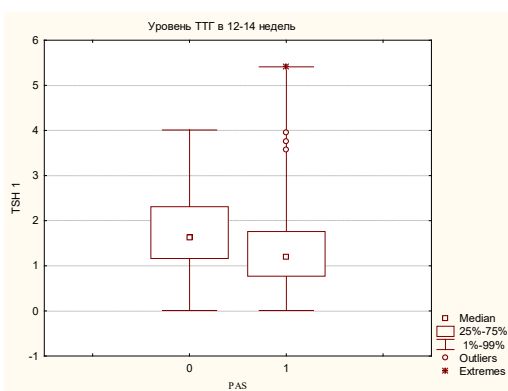
В отношении PALP отмечаются следующие тенденции: медиана концентрации транстиретина при PAS 3a-с ниже, чем при PAS 2 и в группе сравнения, корреляция концентрации белка находится на границе значимости ($p=-0,273$; $p=0,089$).

Уровни ТТГ и PALP не коррелируют с локализацией плаценты.

Тиреоидная функция, по-видимому, модулируется при приращении плаценты, причём наиболее глубокие формы (PAS 3b–3c) сопровождаются выраженным снижением ТТГ, что может указывать на субклинический гипертиреоз или стресс-индуцированные изменения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. PALP, напротив, не является информативным дифференциально-диагностическим маркёром в данной когорте.

Нарушения плацентации условно разделены автором на 2 группы, в группу А вошли пациентки с нормальной и низкой плацентацией, в группу В отнесены женщины с краевым и полным предлежанием плаценты. Концентрация ТТГ в 1-м триместре значимо коррелирует с локализацией плаценты ($p_{1.1-1}=0,009$; $p_{1.2-2}=0,036$). Уровень ТТГ менее 1,2 мМЕ/л в 1-м триместре беременности повышает риск приращения плаценты в 2,5 раз ($p=0,019$) (Рисунок 19).

В исследуемых группах в основной группе наблюдалось 13 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом, 5 пациенток с субклиническим гипотиреозом и 10 пациенток с иными заболеваниями щитовидной железы, в группе сравнения – 13, 2 и 6 соответственно. Все пациентки с аутоиммунным тиреоидитом на момент включения в исследования принимали левотироксин натрия (ЛТН). Учитывая небольшое число пациенток, анализ проводился для совокупной основной группы и группы сравнения.



Примечание – TSH 1 – уровень ТТГ в 1-м триместре.

Рисунок 19 – Показатели тиреотропного гормона в 1-м триместре беременности у пациенток исследуемых групп

Средняя дозировка левотироксина натрия, получаемая на момент наступления беременности, составила мкг, в то время как в группе сравнения она составила $48,1 \pm 31,4$ мкг. Таким образом, среднесуточная дозировка ЗГТ в основной группе значимо больше, чем в группах сравнения ($p=0,007$), что позволяет заключить, что пациентки с приращением плаценты требуют более высоких доз заместительной гормональной терапии в течение беременности при отсутствии значимой корреляции уровня тиреотропного гормона с наличием приращения плаценты в данной когорте.

Таким образом, наблюдается вклад умеренно сниженного уровня ТТГ в 1 триместре беременности в прогнозирование как наличия ПАИП, так и степени приращения плаценты.

Концентрация ТТГ в 1-м триместре беременности коррелирует с объемом кровопотери при родоразрешении, а в 3-м триместре – с расположением плаценты в области рубца, наличием ПАИП, степенью врастания плаценты и сроком родоразрешения. Антитела к ТПО значимо не различаются в исследуемых группах.

Уровни ТТГ и АТ к ТПО не ассоциированы с риском кровянистых выделений во время беременности. Отсутствует также корреляция с объемом кровопотери в родах. Уровень PALP коррелирует с расположением плаценты в области рубца, но не

ассоциирован с наличием ПАИП, степенью приращения плаценты, объемом кровопотери в родах, риском кровянистых выделений во время беременности.

Острофазовые показатели у пациенток исследуемых групп: С-реактивный белок, нейтрофильно-лейкоцитарный индекс, ферритин

СРБ является классическим острофазовым белком, синтезируемым в печени в ответ на провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин-6. Его уровень повышается при инфекциях, воспалительных заболеваниях, а также при тканевом повреждении, включая операционную травму и, потенциально, при инвазивных процессах в плаценте.

Учитывая вклад инфекционного процесса в развитие плацентарной адгезивно-инвазивной патологии, у пациенток исследуемых групп дополнительно в 3-м триместре оценивался уровень СРБ, индекс NLR и ферритин, полученные результаты представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Концентрации С-реактивного белка, ферритина и уровень NLR в группах

Показатель	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Подгруппа 1.1 n=108	Подгруппа 1.2. n=26	Подгруппа 2.1a n=62	Подгруппа 2.2a n=20	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
NLR, Me [IQR]	3,88 [2,93; 4,57]	4,10 [3,43; 4,94]	4,02 [3,10; 4,52]	4,06 [2,65; 5,37]	0,724 1,000 0,313 0,766
СРБ, г/л Me [IQR]	4,35 [1,83; 5,23]	3,52 [1,38; 4,00]	5,43 [2,11; 7,71]	4,38 [2,79; 5,96]	0,524 0,857 0,531 0,791

Показатель	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Подгруппа 1.1 n=108	Подгруппа 1.2. n=26	Подгруппа 2.1a n=62	Подгруппа 2.2a n=20	P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2
Ферритин, нг/мл Me [IQR]	41,83 [20,92; 41,47]	100,16 [47,21; 82,20]	40,32 [19,70; 46,91]	35,55 [31,02; 40,07]	0,93 0,089 0,001 0,933
Примечание: 1. NLR – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс 2. СРБ – С-реактивный белок.					

Медианы уровня СРБ составили: в подгруппе 1.1a – 4,35 [1,83; 5,23]; в подгруппе 1.2a – 3,52 [1,38; 4,00]; в подгруппе 2.1a – 5,43 [2,11; 7,71]; в подгруппе 2.2a – 4,38 [2,79; 5,96]. При попарном сравнении ни одно из различий не достигает статистической значимости. Таким образом, несмотря на некоторые визуальные различия (наиболее высокая медиана СРБ отмечена в подгруппе 2.1a – 5,43, наиболее низкая – в подгруппе 1.2 – 3,52), эти различия не являются статистически достоверными. Уровни СРБ в основной группе и группе сравнения сопоставимы. Широкие межквартильные интервалы указывают на значительную индивидуальную вариабельность показателя во всех подгруппах.

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (NLR). NLR является интегральным гематологическим маркером, отражающим баланс между врождённым (нейтрофилы) и адаптивным (лимфоциты) иммунным ответом. Повышение NLR обычно ассоциировано с системным воспалением, стрессом и неблагоприятными исходами при различных заболеваниях.

Медианы NLR составили: в подгруппе 1.1a – 3,88 [2,93; 4,57]; в подгруппе 1.2a – 4,10 [3,43; 4,94]; в подгруппе 2.1a – 4,02 [3,10; 4,52]; в подгруппе 2.2a – 4,06 [2,65; 5,37]. Все попарные сравнения также показывают отсутствие статистически значимых различий.

Ферритин является белком, запасающим железо, но одновременно выступает как белок острой фазы: его уровень повышается при воспалении, инфекции, повреждении тканей, а также при перегрузке железом. В контексте плацентарной патологии ферритин может отражать как воспалительный компонент, так и нарушения метаболизма железа, связанные с кровопотерей или тканевой деструкцией.

Наиболее важным наблюдением является значимое повышение ферритина в подгруппе 1.2a по сравнению как с подгруппой 1.1a ($p=0,001$), так и с подгруппой 2.2a ($p=0,089$ — тенденция). Повышение ферритина может отражать более выраженное воспаление, тканевую деструкцию или компенсаторный ответ на хроническую кровопотерю. В то же время, в группе сравнения различий между подгруппами 2.1a и 2.2a нет, а уровень ферритина в подгруппе 2.2a (35,55) сопоставим с таковым в подгруппе 1.1a. Это может указывать на наличие специфического воспалительного/метаболического фенотипа у пациенток основной группы без рубца на матке после операции кесарева сечения.

Таким образом, концентрации ферритина с СРБ в 3-м триместре не коррелируют ни с наличием ПАИП, ни со степенью приращения плаценты. Соотношение NLR отрицательно коррелирует с концентрацией PALP, что отражает его негативную провоспалительную реакцию. Применение данного лабораторного показателя, однако, нецелесообразно в связи с низкой чувствительностью и специфичностью.

Показатели гемоглобина у пациенток исследуемых групп

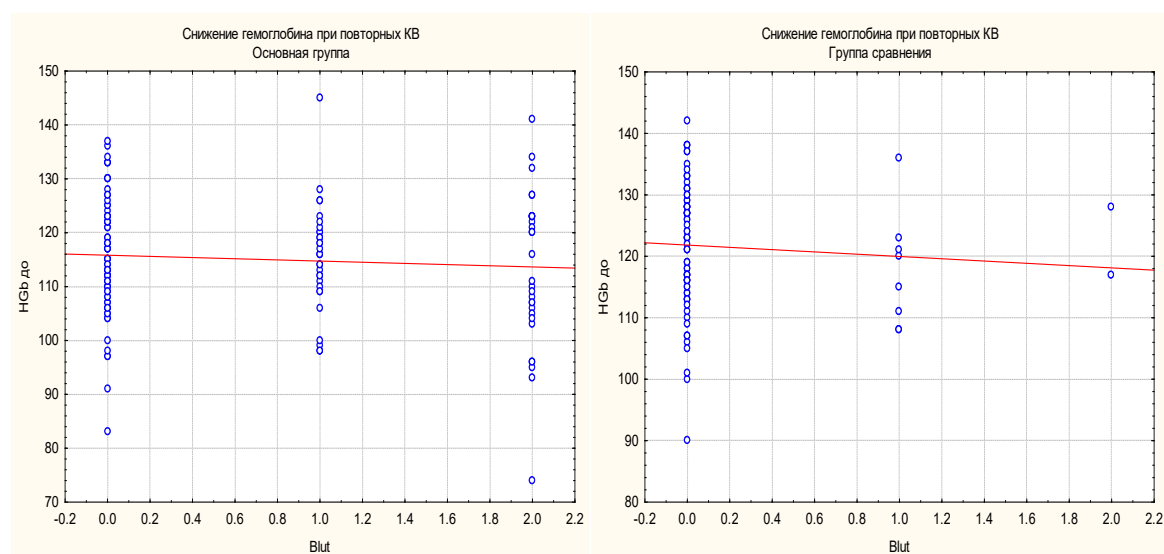
У всех пациенток проводилось определение уровня гемоглобина перед родоразрешением и на 1 сутки послеродового периода (Таблица 35).

У пациенток с приращением плаценты наблюдается меньший исходный уровень гемоглобин: в подгруппе 1.1a – 114,5 [107,8; 122,0]; в подгруппе 1.2a – 118,5 [110,3; 123,0], что может быть ассоциировано с большей частотой угрозы прерывания

беременности, проявляющейся кровянистыми выделениями (Рисунок 20). Статистическая значимость, однако, наблюдается только при попарном сравнении подгруппы 1.1а и 2.1а ($p=0,001$).

Таблица 35 – Показатели гемоглобина у пациенток исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		P1.1–2.1 P1.2–2.2 P1.1–1.2 P2.1–2.2 P0
	Подгруппа 1.1а n=108	Подгруппа 1.2а. n=26	Подгруппа 2.1а n=62	Подгруппа 2.2а n=20	
Гемоглобин до операции, г/л Me [IQR]	114,5 [107,8; 122,0]	118,5 [110,3; 123,0]	123,0 [114,3; 128,0]	121,0 [117,0; 130,0]	0,001 0,249 0,13 0,638 0,001
Гемоглобин на 1-е сутки после родов, г/л	106,0 [93,0; 115,0]	109,0 [102,5; 113,5]	115,0 [108,3; 123,0]	109,0 [102,8; 119,5]	0,001 0,492 0,263 0,164



Примечание: 1. HGb – гемоглобин; 2. Blut – кровянистые выделения из половых путей.

Рисунок 20 – Показатели гемоглобина в группах в зависимости от числа предшествующих эпизодов кровянистых выделений из половых путей

3.4. Комбинированная оценка данных анамнеза, биохимических маркеров, данных инструментального обследования в диагностике приращения плаценты

В соответствии с поставленными задачами, проведен совокупный анализ данных анамнеза, клиническо-лабораторного и инструментального обследования.

Статистический анализ совокупности полученных данных проводился в 2-х направлениях: построение уравнения дискриминантной функции для возможного применения в рамках программного обеспечения при оценке риска развития приращения плаценты на ранних сроках беременности (10–14 недель) и угрозы прерывания беременности с кровянистыми выделениями после 22 недель, а также построение шкал вероятности наступления события (приращение плаценты, угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями и преждевременные роды).

Для построения дискриминантных функций использована общая линейная модель (GLM) дискриминантного анализа. Все категориальные признаки, принимающие более 2-х значений, были ранжированы. Распределения значений полученных ДФ в группах оказались несимметричны, а ведущие предикторы при этом имели категориальное распределение, в связи с чем была применена корректировка нуля полученных шкал по выборке с помощью ROC-кривой.

Шкалы вероятности наступления события строились следующими образом: в отношении каждого из событий оценивались факторы, вносящие значимый вклад в шанс его наступления. В соответствии с полученными данными выстраивалась балльная шкала оценки вероятности наступления события. Корректировка нуля полученных шкал проводилась с применением ROC-анализа.

Прогнозирование приращения плаценты на ранних сроках (10–14 недель гестации) на основании комбинированной оценки биохимических маркеров, данных инструментального обследования и результатов родоразрешения

На ранних сроках беременности (12–16 недель) дополнительно прогнозировать вращение плаценты позволяют данные анамнеза (травматизация эндометрия за счет выскабливания вакуум-аспирация полости матки (0,032); воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, цервицит) (0,003)); инструментальные данные (предлежание и расположение хориона в области рубца на матке (0,001), длина цервикального канала менее 30 мм (0,041), толщина миометрия в области рубца менее 1,3 мм (0,032)); лабораторные показатели (уровень ТТГ менее 1,2 мМЕ/л (0,02) и уровень РАРР-А более 2.1 МЕ/л (0,014)).

С применением дискриминантного анализа построена дискриминантная функция (ДФ 0), позволяющая с 89 % точностью прогнозировать вращение у пациенток на ранних сроках, независимо от наличия у них рубца на матке после операции кесарева сечения. Формула для вычисления значений полученной ДФ для каждой конкретной пациентки приводится с корректировкой нуля по ROC-кривой.

Составленная формула (2):

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

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.

Значение ДФ 0 большее (-0,21) соответствует развитию ПАИП с 89% точностью.

Графическое распределение значений дискриминантной функции для пациенток исследуемых групп представлено на Рисунке 21.

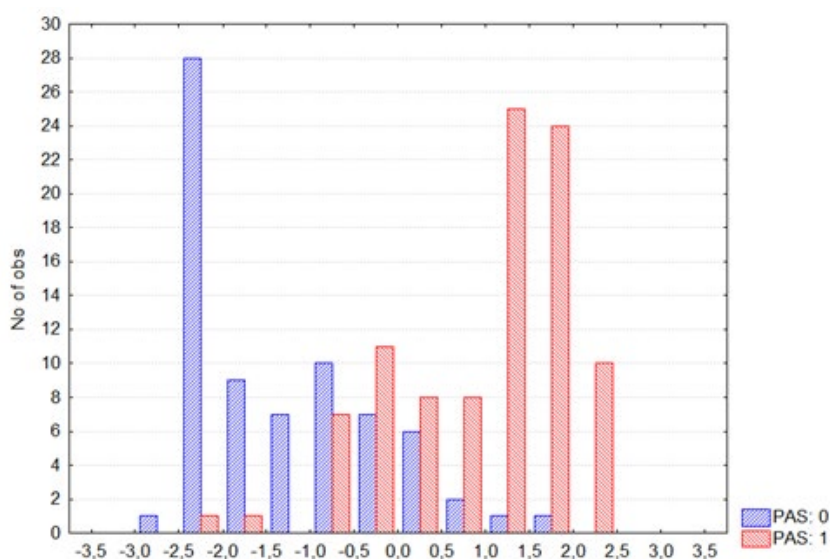


Рисунок 21 – Гистограмма значений дискриминантной функции при приращении плаценты

Для удобства клинического использования была построена упрощенная шкала факторов риска ПАИП у пациенток с рубцом на матке (Таблица 36).

У пациенток с рубцом на матке хронический эндометрит и цервицит, повышают риск приращения плаценты в 3,2 раза, в совокупной популяции – в 2,7 раза;

выскабливания или вакуум-аспирации полости матки более 2-х повышают риск приращения плаценты в 2,5 раза.

Таблица 36 – Шкала риска приращения плаценты у пациенток с рубцом на матке

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
Угрожающий аборт (Tabs)	2,54	1,29	4,996	2,5	0,004
Предлежание хориона (US1-POC)	20,21	9,12	45,04	20	0,001
Признаки приращения хориона (US1 – PAS)	27,11	3,58	205,22	27	0,001
Расположение в области рубца на матке (POS-F)	21,5	5,07	18,5	21,5	0,001
Выскабливания и вакуум-аспирации полости матки (IUS)	2,54	1,324	1,99	2,5*n	0,016
ВЗОМТ	2,21	1,24	3,95	2	0,003
Длина цервикального канала менее 30 мм (US2 – cerv)	2,71	1,12	6,57	3	0,041
Толщина миометрия менее 1,3 мм (Mio)	2,87	1,23	6,71	3	0,032
Уровень ТТГ менее 1,2 мМЕ/л (TSH 1)	2,68	1,24	5,78	3	0,019
Уровень PAPP-A более 2,1 МЕ/л (PAPP-A)	3,93	1,67	9,25	4	0,026
Рубец на матке после операции кесарева сечения (SCS)	—	—	—	1	0,019
Преимущественное расположение хориона (US1 – wall)	—	По задней стенке По передней стенке В области внутреннего зева		0 1 2	0,001
Сумма баллов более 23 прогнозирует вращение с точностью 75.6% (чувствительность 86,6%, специфичность 64,6%).				AUC	p-value
				0,849	0,001

Диагностика приращения плаценты на основании биохимических маркеров

Разработан метод индикации приращения плаценты на основе совокупного определения матриксных металлопротеиназ 2, 9, 12 и плацентарного фактора роста. По полученным данным рассчитывают соотношение ангиогенных факторов плацентации (Ratio) по следующей формуле (1), приведенной в подразделе 3.3.

При значении Ratio более 250 прогнозируют возникновение вращаения плаценты при беременности.

Определение MMP-12 позволяет комплексно оценить уровень матриксных металлопротеиназ, участвующих в плацентации. Учитывая большую площадь экспрессии TIMP-2 при усиленной инвазии плаценты, по результатам проведенного исследования MMP-2 и MMP-12 умеренно снижаются при патологии. В то же время отмечается повышение концентрации MMP-9 при ПАИП, что отражает повышенный ангиогенез в ходе вращаения плаценты. Определение PlGF позволяет комплексно оценить повышенную активность факторов роста в ходе избыточной инвазии трофобласта и плацентации. Точность метода составила 92,5% при чувствительности 95,6% и специфичности 89,4%. Метод может применяться независимо от срока постановки на учет по беременности и родам и наличия рубца на матке после операции кесарева сечения и не требует конкретных диагностических систем и аппаратуры.

3.5. Прогнозирование осложнений беременности на основании комбинированной оценки данных анамнеза, уровней биохимических маркеров, результатов лабораторного обследования

Прогнозирование риска угрозы прерывания беременности с кровянистыми проявлениями у пациенток с приращением плаценты

Клинические проявления угрозы прерывания беременности, сопровождающиеся кровянистыми выделениями (КВ), встречаются в 2 раза чаще по сравнению с физиологической беременностью, в том числе и до 22 недель.

До 22 недель гестации, кровянистые выделения в основной группе связаны со следующими факторами: дисплазия и последующая эксцизия шейки матки повышает риск развития КВ в 4,7 раз, вмешательства на полости матки – в 14 раз; наличие

ВЗОМТ – в 2 раза. Кроме того, небольшой вклад в риск развития КВ вносит предлежание хориона (Таблица 37).

Таблица 37 – Вклад анамнестических факторов в риск развития кровянистых выделений у пациенток с приращением плаценты до 22 недель

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
Дисплазия шейки матки (CIN)	4,71	1,002	22,31	0,036
Полип эндометрия и ц/к в анамнезе (Polip)	3,59	1,002	13,32	0,046
Кисты яичников (Cyst)	3,13	1,001	10,13	0,048
Диатермоконизация ШМ (DTC)	14,29	1,54	132,99	0,003
ВЗОМТ	2,03	1,001	4,58	0,011
Предлежание хориона	1,83	1,002	1,16	0,043
Примечание – ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.				

После 22 недель наблюдается смещение факторов риска развития КВ в сторону осложнений беременности. Клиническое проявление угрозы прерывания беременности в виде кровянистых выделений ассоциировано с укорочением шейки матки (в 9 раз) и наличием хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (в 2 раза). Расположение плаценты в области рубца на матке и внутреннего зева в основной группе по данным УЗИ в 18–22 недели гестации повышает риск КВ в 3,2 раза. Концентрация ММР-2 менее 5,1 пг/мл в 26 недель беременности ассоциирована с повышенным риском развития КВ при приращении плаценты (Таблица 38).

Таблица 38 – Вклад анамнестических факторов в риск развития кровянистых выделений у пациенток с приращением плаценты с 22 до 28 недель

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
CIN	1,73	1,31	9,39	2	0,036
ICD	9,58	2,55	10,04	10	0,001
DTC	2,89	1,46	18,25	3	0,003
MP	8,83	1,769	10,45	9	0,038
KV22	2,44	1,004	6,12	3	0,001

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
POC_POS	2,34	1,02	5,83	2	0,045
MMP-2	4,56	1,006	24,08	5	0,01
Сумма баллов больше 5 соответствует высокому риску развития кровянистых выделений с точностью 85,05% (чувствительность 92,3%, специфичность 77,8%).				AUC	P-value
				0,727	0,001
Примечание: 1. CIN – дисплазия шейки матки 2. DTC - диатермоконизация 3. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 4. KV22 – кровянистые выделения из половых путей до 22 недель 5. MMP-2 – концентрация матриксной металлопротеиназы 2 6. MP – метростомия 7. POC_POS – расположение предлежащей плаценты в области рубца на матке.					

Аналогичная картина наблюдается в 3-м триместре (Таблица 39), кроме того, повышенная васкуляризация (выраженная в наличии более 4-х признаков гиперваскуляризации по данным МРТ) в 1,7 раз увеличивает риск развития КВ.

Таблица 39 – Вклад анамнестических факторов в риск развития кровянистых выделений у пациенток с приращением плаценты после 28 недель

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
DTC	4,14	1,66	25,9	4	0,003
PE	6,07	1,43	25,7	6	0,017
ICD	15,29	3,12	74,8	15	0,001
TP-MB	8,69	3,66	20,6	9	0,001
B3OMT	2,42	1,102	5,3	2	0,032
KV 22-28 +	13,56	4,98	37,02	14	0,001
SumHyper более 4 локусов	2,4	1,87	6,65	2	0,046
NLR pre более 15,4	2,18	1,008	4,72	2	0,036
Примечание: 1. DTC – дисплазия шейки матки 2. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 3. KV 22-28 + – кровянистые выделения из половых путей с 22 до 28 недель 4. NLR – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс					

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал	Балл	p-value
5. PE – полипэктомия 6. SumHyper – сумма баллов при оценке гиперваскуляризации по МРТ 7. TP-MB – угроза преждевременных родов 8. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза				

С применением дискриминантного анализа построена дискриминантная функция (ДФ), позволяющая с 80 % точностью прогнозировать отсутствие риска угрозы преждевременных родов, проявляющейся кровянистыми выделениями, у пациенток на ранних сроках, независимо от наличия у них рубца на матке после операции кесарева сечения. Формула для вычисления значений полученной ДФ для каждой конкретной пациентки приводится с корректировкой нуля по ROC-кривой.

В результате дискриминантного анализа была получена модель, вычисляемая по формуле (3):

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

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.

Значение ДФ 1 менее (0,6) соответствует низкому риску развитию УПБ с КВ у пациенток с приращением плаценты с 80% точностью.

Графическое распределение значений дискриминантной функции для пациенток исследуемых групп представлено на Рисунке 22.

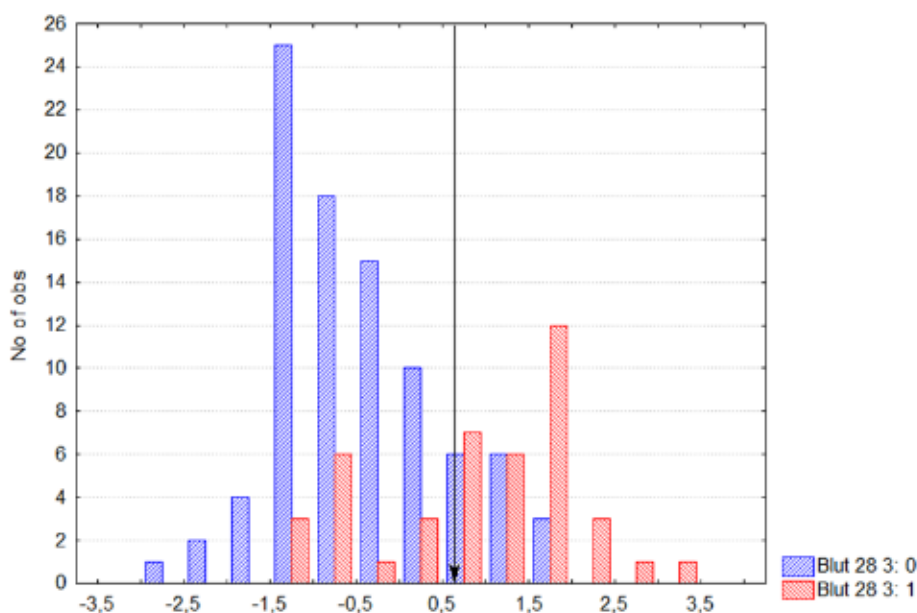


Рисунок 22 – Гистограмма значений дискриминантной функции при высоком риске кровянистых выделений из половых путей после 22 недель

3.6. Особенности родоразрешения пациенток исследованных групп

Особенности родоразрешения пациенток исследованных групп представлены в Таблице 40. Пациентки основной группы преимущественно родоразрешены в 36–37 недель беременности, в то время как в группе сравнения пациентки чаще родоразрешались в 38–39 недель беременности. Медиана кровопотери выше в основной группе, несмотря на высокую частоту применения интервенционных методов достижения гемостаза при родоразрешении.

Учитывая единичные случаи ведения родов через естественные родовые пути (ЕРП) в основной группе, достоверно оценить разницу в кровопотере не

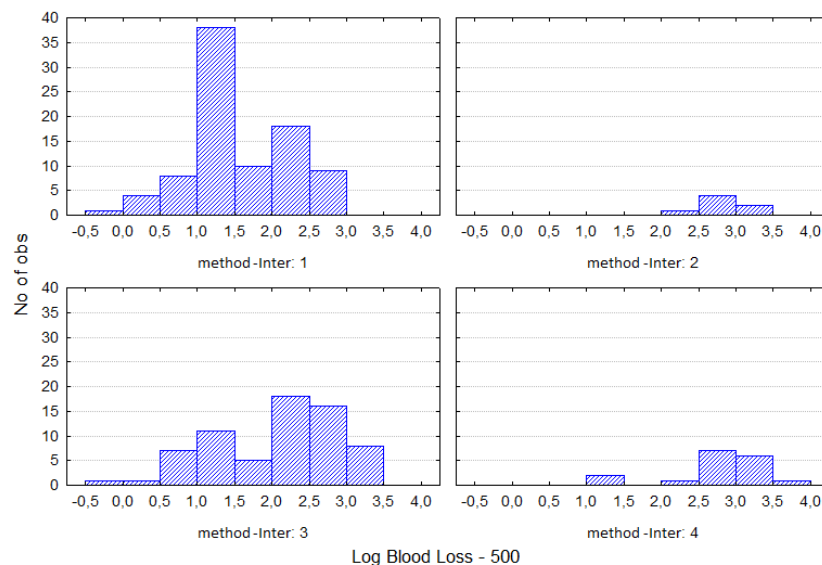
представляется возможным. Длительность оперативного родоразрешения выше в основной группе.

Таблица 40 – Особенности родоразрешения пациенток исследуемых групп

Показатель		Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
Срок родоразрешения, недель	Me [IQR]	37,3 [36,6– 37,7]		38,3 [37,4–39,3]		0,001
	M±m	36,6 ± 2,4		38,1±2,2		
Кровопотеря (КС), мл	Me [IQR]	649,0 [521,8–988,0]		519,0 [496,3–533,8]		0,001
	M±m	873,9 ± 571,5		532,3±296,2		
Кровопотеря (ЕРП), мл	Me [IQR]	[180–850]		250 [200–250]		—
	M±m	—		—		
Длительность операции, мин*	Me [IQR]	65,0 [49,8–93,5]		45,0 [38,0–57,5]		0,001
	M±m	73,1±31,8		49,2±19,2		
Метод родоразрешения		Абс.	%	Абс.	%	p-value
Экстренное родоразрешение		30	22,4	22	32,4	0,088
Роды путем кесарева сечения		132	98,5	68	82,9	0,001
Роды через ЕРП		2	1,5	14	18,1	
Применение РЭБОА		43	71,67	2	2,4	0,001
Аутогемореинфузия	Абс. / %	12	8,95	1	1,2	0,001
	Me [IQR]	362 [253–542]		Не применимо (1) 317 мл		
Гемотрансфузия	Абс. / %	7	5,2	0	—	0,001
	Me [IQR]	610 [590–640]		—		
Плазмотрансфузия	Абс. / %	3	2,2	1	1,2	0,001
	Me [IQR]	890 [590–1120]		Не применимо (1) 1010 мл		
Примечание:						
* если применимо (родоразрешение путем операции кесарева сечения)						
1. ЕРП – естественные родовые пути						
2. КС – кесарево сечение						
3. РЭБОА – эндоваскулярная баллонная окклюзия инфраренального отдела аорты.						

Путем операции кесарева сечения родоразрешены большинство пациенток, в основной группе в ходе операции в 72% случаев применялась временная баллонная окклюзия инфраренального отдела аорты, в группе сравнения интервенционные методы применялись в единичных случаях. Аутогемотрансфузия применялась у 13 пациенток основной группы, у 1 пациентки группы сравнения. Гемотрансфузия проводилась 7 пациенткам основной группы (5,2%). Плазмотрансфузия потребовалась 3-м пациенткам основной группы и 1 пациентке группы сравнения.

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 23). В связи с этим основной поиск факторов риска массивной кровопотери проводился независимо от метода гемостаза.



Примечание – method-inter – метод достижения гемостаза: 1 – обычный хирургический гемостаз; 2 – дополнительное применение лигирования сосудов; 3 – только баллонная окклюзия аорты; 4 – баллонная окклюзия аорты, дополненная лигированием сосудов.

Рисунок 23 – Тенденции объема кровопотери в зависимости от метода достижения гемостаза

Послеоперационный и послеродовой период протекал без особенностей у большинства пациенток исследуемых групп, с равной частотой субинволюции матки без грубых послеоперационных осложнений (Таблица 41).

В основной группе средний срок пребывания пациенток на послеродовом отделении выше, чем в группе сравнения ($p=0,024$): для подгруппы 1.1а – 5 дней [2;14], для подгруппы 1.2а – 4 дня [3;8], для подгруппы 2.1а – 4 дня [3;10], а для подгруппы 2.2а – 4 дня [2;11]. Умеренно больший срок пребывания в стационаре у пациенток подгруппы 1.1а связан с большим объемом оперативного вмешательства, требовавшим применения антибактериальной терапии.

В подгруппе 1.1а применялась преимущественно периоперационная антибиотикопрофилактика (24 часа), у 16 женщин (14,8%) потребовалось проведение антибактериальной терапии, в т.ч. у 3 женщин – со сменой антибактериального препарата. В подгруппе 1.2а также большинство пациенток получало периоперационную антибиотикопрофилактику в течение суток, 4 женщины (15,4%) потребовали продления курса до 5 дней. В подгруппе 2.1а применялась преимущественно предоперационная антибиотикопрофилактика (за 30 минут до начала операции), 3-м пациенткам (5%) проводилась антибиотикотерапия в течение 5 суток. В подгруппе 2.2а проводилась антибиотикопрофилактика за 30 минут до операции или интранатально, однако у 4-х пациенток (20%) в связи с повышением СРБ после родов или в связи с тяжестью кардиальной патологии проводилась антибактериальная терапия в течение 5 суток.

Таблица 41 – Течение послеродового периода у пациенток исследуемых групп

Показатель		Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
Длительность пребывания в стационаре	Me [IQR]	5 [4–6]		4 [4–5]		0,024
Частота субинволюции матки	Абс. / %	10	7%	3	4%	0,146

Показатель		Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
Периоперационная антибиотикопрофилактика	Абс. / %	105	86.8%	16	13.2%	0,001
Продленная АБТ	Абс. / %	42	39%	9	15%	0,001
Примечание – АБТ – антибактериальная терапия.						

При выписке инфекционный статус у пациенток практически идентичен, показатели лейкоформулы представлены в Таблице 42.

Таким образом, в основной группе наблюдается статистически значимая разница как сроков пребывания в стационаре и потребности в продлении АБТ, так и показателей лейкоформулы относительно группы сравнения ($p=0,012$, $0,007$, $0,011$, $0,009$).

Таблица 42 – Воспалительные изменения у пациенток исследуемых групп в послеродовом периоде

Показатель		Основная группа n=134	Группа сравнения n=82	p-value
Лейкоциты, $n \cdot 10^9$	Me [IQR]	10,5 [8,7–11,6]	9,3 [7,7–10,6]	0,012
Нейтрофилы, %	Me [IQR]	71,3 [67,7–74,8]	69,9 [63,0–73,3]	0,007
Лимфоциты, %	Me [IQR]	18,2 [15,4–22,0]	20,1 [16,9–24,3]	0,011
Нейтрофильно- лейкоцитарный (NLR) индекс	Me [IQR]	3,9 [3,1–5,0]	3,5 [2,6–4,3]	0,009

Неонатальные исходы в исследуемых группах и представлены в Таблице 43. Учитывая большую частоту преждевременного родоразрешения в основной группе ($p=0,004$), новорожденные от пациенток с ПАИП имеют меньшие росто-весовые показатели, чем в группе сравнения ($p=0,001$; $0,001$). Тем не менее, в оценке по шкале Апгар значимой разницы по группам не наблюдается.

Таблица 43 – Неонатальные исходы

Показатель		Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
Вес, гр	Me [IQR]	2905,0 [2662,5–3250,0]		3280,0 [3030,0–3670,0]		0,001
Рост, см	Me [IQR]	49,0 [48,0–51,0]		51,0 [49,0–52,0]		0,001
Апгар 1, балл	Me [IQR]	8,0 [7,0–8,0]		8,0 [8,0–8,0]		0,194
Апгар 5, балл	Me [IQR]	9,0 [8,0–9,0]		9,0 [9,0–9,0]		0,147
Родоразрешение доношенном сроке	Абс. / %	95	71%	69	84%	0,004
Примечание – Апгар 1 и Апгар 5 – оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте						

Структура причин преждевременного родоразрешения представлена в Таблице 44. В основной группе главной причиной досрочного родоразрешения стали продолжающиеся кровянистые выделения из половых путей (26 пациенток, 19,3%), следом идет наличие приращения плаценты (в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациенток с ПАИП 2023 года) – 9 пациенток (6,67%), развитие самопроизвольной родовой деятельности – в 3 случаях (2,2%) и преждевременное излитие околоплодных вод в 2-х случаях (1,4%).

В группе сравнения значимо меньше случаев преждевременного родоразрешения, из них 8 случаев ассоциированы с самопроизвольным развитием родовой деятельности и 5 – с преждевременным излитием околоплодных вод.

В основной группе значимый вклад в досрочное родоразрешение вносят повторные кровянистые выделения из половых путей после 22 недель беременности ($p=0,475$, $p=0,001$; $p=0,542$, $p=0,001$), течение аутоиммунного тиреоидита ($p=0,179$; $p=0,039$), истмико-цервикальная недостаточность ($p=0,347$; $p=0,001$). Отношения шансов при наличии значимых факторов риска преждевременного родоразрешения представлены в Таблице 45.

Таблица 44 – Причины недонашивания беременности у пациенток исследуемых групп

Показатель	Основная группа n=134		Группа сравнения n=82		p-value
	Абс. / %				
	Подгруппа 1.1а n=108	Подгруппа 1.2а n=26			
	Абс. / %	Абс. / %	Абс. / %		
Всего ПР	37 / 27,61%		8 / 9,76%		0,001
ПР по поводу ПИОВ	2 / 1,4%		5 / 6%		0,108
ПР по поводу ПАИП	8 / 7%	1 / 4%	—	—	P1–2 = 0,001 P1.1–1.2 = 0,448
ПР по поводу КВ	23 / 21%	3 / 12%	—	—	P1–2 = 0,001 P1.1–1.2 = 0,2
Самопроизвольные ПР	3 / 2,2%		8 / 13%		0,023
Примечание:					
1. КВ – кровянистые выделения из половых путей;					
2. ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология;					
3. ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод;					
4. ПР – преждевременные роды.					

Таблица 45 – Риск преждевременных родов

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал		p-value
KV 22-28 +	13,57	4,98	37,02	0,001
KV 28	18,48	7,19	47,49	0,001
AIT	3,54	1,1	11,36	0,039
ICD	15,27	3,12	74,8	0,001
Примечание: 1. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 2. KV 22-28 + – кровянистые выделения с 22 до 28 недель гестации 3. KV 28 – кровянистые выделения из половых путей после 28 недель беременности 4. AIT – аутоиммунный тиреоидит.				

В основной группе наблюдается большая длительность пребывания в стационаре после родоразрешения, преимущественно за счет превентивного применения антибактериальной терапии.

Несмотря на контролируемый инфекционный процесс у пациенток с приращением плаценты в послеоперационном периоде наблюдается нейтрофильный сдвиг в том числе после завершения антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии.

Средний койко-день пребывания на послеродовом отделении 5–6 дней в основной группе, после проведения кесарева сечения – 4,8 дней.

Частота субинволюции матки у пациенток с приращением плаценты составляет 7% и выражается в деформации и сохраняющемся расширении полости матки на всем протяжении.

Несмотря на отсутствие корреляции ММР-9 с анамнезом ВЗОМТ и ИППП, частота позитивных посевов из полости матки коррелирует с повышенным уровнем ММР-9, что отражается также в более высокой частоте применения продленной АБП и АБТ и в более высоком соотношении NLR при выписке (на 4–6 сутки после родов).

По итогам родоразрешения пациентки основной группы дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от степени приращения плаценты. Подгруппу 1.1б составили пациентки с плотным прикреплением плаценты (PAS 1), в подгруппу 1.2б включены пациентки с врастанием плаценты (PAS 2), в подгруппу 1.3б и 1.4б соответственно – пациентки с прорастанием плаценты до серозной оболочки (PAS 3а) и прорастанием плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря, параметрий, смежные органы (PAS 3б, 3с).

Окончательное распределение в подгруппы в зависимости от степени приращения плаценты представлено в Таблице 46.

Частота расхождения пре- и постнатального диагноза по степени и наличию ПАИП представлена в Таблице 47.

Таблица 46 – Распределение пациенток по подгруппам в зависимости от степени приращения плаценты

Основная группа (n=134)								Группа сравнения (n=82)
Подгруппа 1.1б (PAS 1)		Подгруппа 1.2б (PAS 2)		Подгруппа 1.3б (PAS 3a)		Подгруппа 1.4б (PAS 3b, 3c)		
17	12.6%	47	34.8%	24	17.8%	46	34.1%	

Таблица 47 – Расхождение пре- и постнатальных диагнозов

Метод		Основная группа				Группа сравнения			
УЗИ/МРТ		Подгруппа 1.1а n=108 / 96		Подгруппа 1.2а n=26 / 20		Подгруппа 2.1а n=62 / 4		Подгруппа 2.2а n=20 / 5	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Наличие/отсутствие ПАИП	УЗИ	9	8%	3	12%	1	2%	5	25%
	МРТ	4	4.2%	0	—	1	25%	3	60%
Превышение степени	УЗИ	18	17%	4	15%	—	—	—	—
	МРТ	13	13.5%	2	10%	—	—	—	—
Занижение степени	УЗИ	38	35%	4	15%	—	—	—	—
	МРТ	30	31.3%	6	30%	—	—	—	—
Примечание – ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология.									

Прогнозирование преждевременного родоразрешения у пациенток с приращением плаценты

Основной причиной недонашивания беременности у пациенток с приращением плаценты являются повторные эпизоды кровянистых выделений из половых путей более 200 мл.

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 3 повышает риск досрочного родоразрешения в 5 раз. Наличие гиперваскуляризации при PAS 3 ассоциировано с частотой КВ и риском преждевременных родов.

Дополнительными факторами риска преждевременного родоразрешения после 32 недель в исследуемых группах являются: наличие аутоиммунного тиреоидита (независимо от степени медикаментозной коррекции) и эндометриоз (повышение риска ПР в 3 раза) (Таблица 48).

Таблица 48 – Факторы риска преждевременных родов при приращении плаценты

Фактор риска	Риск преждевременных родов				
	В 22 – 32 недели гестации				
	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
ICD	15,0	2,6	86,6	15	0,007
CIN	12,3	1,8	83,77	12	0,032
PE	8,64	1,34	55,55	9	0,049
DTC	20,67	2,67	160,15	21	0,016
Blut	25,48	2,83	229,33	25	0,001
KV 22-28 +	9,63	1,66	55,32	10	0,013
TP-MB	9,22	1,05	81,38	9	0,027
Фактор	В 32 – 36 недель гестации				
	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
AIT	3,54	1,1	11,36	3,5	0,033
ICD	15,27	3,12	74,8	15	0,001
EndAd	2,79	1,03	7,57	3	0,04
DTC	20,67	2,67	160,15	21	0,016
KV 22-28	13,57	4,98	37,02	13,5	0,001
KV 28 +	18,48	7,19	47,49	18,5	0,001
TP-MB	2,63	1,21	5,7	3	0,012
NLR	2,18	1,01	4,72	2	0,035
Grade 3	4,95	2,05	11,94	5	0,001
Приложение: 1. AIT – аутоиммунный тиреоидит 2. Blut – кровянистые выделения из половых путей 3. CIN – дисплазия шейки матки 4. DTC – диатермоконизация шейки матки 5. EndAd – эндометриоз 6. Grade 3 – прорастание плаценты по данным МРТ и УЗИ 7. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 8. KV 22-28 + - KV 22-28 + - кровянистые выделения с 22 до 28 недель гестации 9. KV 28 + – кровянистые выделения из половых путей после 28 недель беременности 10. NLR – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс					

Фактор риска	Риск преждевременных родов			
	В 22 – 32 недели гестации			
	Отношение шансов	Доверительный интервал	Балл	p-value
11. PE – полипэктомия 12. TP-MB – угроза прерывания беременности.				

3.7. Прогнозирование риска кровотечения при родоразрешении

В исследуемых группах, независимо от метода достижения гемостаза (хирургический, эндоваскулярные вмешательства), наблюдались две основных моды: кровопотеря в объеме 500 – 600 мл и более 800 мл. В связи с сопоставимостью групп факторы риска массивной кровопотери (более 1500 мл или кровопотеря, потребовавшая проведения гемотрансфузии) оценивались без учета метода достижения гемостаза.

Кровопотеря в родах напрямую связана с глубиной инвазии плаценты: PAS 3a повышает риск массивной кровопотери в 1,4 раза, PAS 3b и 3c – в 2 раза. В 10% случаев PAS 2 ассоциировано с кровопотерей более 1000 мл.

При родоразрешении пациенток с ПАИП, дополнительными анамнестическими факторами риска массивной кровопотери пренатально выступают: высокий паритет беременностей (при 4-х и более – в 5 раз); частое проведение выскабливаний и вакуум-аспираций полости матки – в 3,6 раз (1,24–10,54); ВЗОМТ – в 3,5 раз (1,35–8,88) и отдельно ИППП – в 4,9 раз (1,34–17,62); аутоиммунный тиреоидит (независимо от эффективности медикаментозной коррекции) – в 3,5 раз (1,05–12,17).

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 повышают риск кровотечения в 3,6 раз (1,33–9,51), после 28 недель – в 5,95 раз (2,29–15,47).

Визуализация ранних признаков приращения плаценты (в 12–16 недель) ассоциирована с повышенным в 3,5 раз риском массивного кровотечения (1,21–9,29),

а расположение предлежащей плаценты, в том числе в области послеоперационного рубца на матке – в 3,9 раз (1,37–11,35).

У пациенток с приращением плаценты по данным МРТ в 28–32 недели гестации 3 и более признака гиперваскуляризации по МРТ и толщина плаценты более 47 мм хотя бы в одном из участков ассоциированы с массивной кровопотерей при родоразрешении и повышают риск ее наступления в 6,96 (1,92–25,19) и 2,6 (1,01–7,63) раз соответственно. Наблюдается также корреляция уровня гиперваскуляризации с длительностью оперативного родоразрешения ($\rho=0,369$; $p=0,001$).

Уровень MMP-9 более 1500 пг/мл повышает риск массивной кровопотери у пациенток с приращением плаценты (0,006), а также, совместно со снижением уровня MMP-2 ассоциированы с высоким риском длительности родоразрешения более 75 минут (0,016).

Уровень соотношения sFlt-1/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 (0,024).

С применением линейной регрессии была построена прогностическая модель ожидаемой кровопотери на основе данных УЗИ и МРТ плаценты. В уравнение регрессии включены относительный объем врастающей плаценты по данным УЗИ (USsquareM), а также сумма признаков приращения плаценты по данным МРТ (SumS). В ходе построения уравнения установлено: увеличение USsquareM на 1 единицу равнозначно увеличению кровопотери на 35,4 единицы, а увеличение SumS на 1 единицу соответствует увеличению кровопотери на 42,9 единицы. Дополнительно в уравнение введены паритет родов (увеличение кровопотери на 86,8 единиц) и число предшествующих выскабливаний полости матки (увеличение кровопотери на 171,6 единиц). Таким образом, уравнение регрессии описывает предполагаемую кровопотерю у пациенток с подозрением на приращение плаценты по формуле:

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

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.

При введении в модель такого фактора как метод родоразрешения статистической значимости не получено.

Модель оказалась статистически значимой, объясняя значимую долю дисперсии зависимой переменной: $R^2 = 0,259$ ($p < 0,001$, $F(5,111) = 7,763$), что указывает на то, что включенные в модель предикторы совместно объясняют 25,9% вариации кровопотери. значения VIF для всех предикторов находились в диапазоне 1,053–1,467, что значительно ниже критического порога 5. Таким образом, увеличение площади приращения плаценты и суммарного показателя SumS ассоциируется с достоверным возрастанием интраоперационной кровопотери.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование позволило уточнить факторы риска, особенности гестационного периода и исходы родоразрешения у пациенток с приращением плаценты. Полученные данные подтверждают многофакторную природу врастания плаценты и указывают на возможность раннего прогнозирования (с 12–16 недель) этого осложнения.

Традиционно основными факторами риска приращения плаценты считаются рубец на матке после кесарева сечения, предлежание плаценты, а также инвазивные вмешательства на матке. Так, большинство авторов указывает на преимущественно ятрогенную природу данной патологии [28; 37]. В настоящее время значимое большинство пациенток с ПАИП перенесли по крайней мере одну операцию кесарева сечения [100], Alouini S. (2020), Jauniaux E. и др. отмечают кратное увеличение риска развития приращения плаценты при большем числе предшествующих операций кесарева сечения [47; 104]. Авторы также отмечают повышение риска развития патологии при высоком паритете [58], возрасте матери более 35 лет, курении и гипертензивных расстройствах при беременности, однако по нашим данным данные факторы носят сопутствующий характер, а не предрасполагающий.

Hessami K. и др. в своем обзоре оценили 1122 статьи, описывающих приращение плаценты, оставив для завершающего анализа 7 исследований (3342 пациентки). По результатам их исследования ПАИП у пациенток с нормально расположенной плацентой чаще ассоциировано с проведением ЭКО или ЭКО/ИКСИ, выскабливания полости матки и миомэктомии, но реже — с анамнезом кесаревых сечений [33]. Приращение нормально расположенной плаценты по результатам данного исследования чаще диагностируется интранатально [33], что подтверждается по нашим результатам: шанс ложноотрицательного результата по данным УЗИ у пациенток с нормально расположенной плацентой повышается практически в 7 раз (OR 6,7, ДИ 95% 1,68–26,74).

Макухина Т.Б. в своем диссертационном исследовании [9] описывает кратное увеличение риска ПАИП при повторных выскабливаниях стенок полости матки после прерывания беременности (ОШ=5,3), инвазивных вмешательствах, включая вакуум-аспирацию/управляемую баллонную тампонаду, ручное обследование и выскабливание стенок полости матки после родов, (ОШ=2,2), наличии родов (ОШ=3,0), числе в анамнезе родов (ОШ=1,7) и выкидышей (ОШ=1,4), общем числе беременностей (ОШ=1,3).

Несмотря на ограничение исследования, выраженное в небольшом числе здоровых пациенток, вошедших в него, настоящее исследование не только подтвердило значимость таких факторов, как травматизация эндометрия за счет выскабливаний/вакуум-аспирации полости матки и хронические воспалительные заболевания полости матки, но и выявило количественные пороговые значения, которые могут быть использованы в клинической практике для стратификации риска.

Наличие хронического эндометрита и цервицита у пациенток с рубцом на матке повышало риск ПАИП в 2,6 раза, а повторные (более двух) выскабливания или вакуум-аспирации – в 2,5 раза. Это согласуется с представлениями о роли хронического воспаления в нарушении процесса децидуализации и инвазии трофобласта [5]. Интересно, что соматические заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение) не вносят существенного вклада, что может указывать на доминирование локальных внутриматочных факторов над общими метаболическими.

На ранних сроках беременности (12–16 недель) наиболее мощным предиктором оказалось предлежание или низкое расположение хориона в области рубца – риск при данной УЗ-картине возрастал в 20 раз. Этот результат превосходит известные данные литературы (обычно указывается отношение шансов около 8–10), что может быть связано с особенностями выборки (высокая частота повторных кесаревых сечений), однако не противоречит данным Jauniaux E., Макухиной Т.Б. и др. [9; 43; 96]. Длина цервикального канала менее 30 мм и толщина миометрия в области рубца менее 1,3 мм также показали умеренную прогностическую ценность (OR 2,6 и 2,0

соответственно), но ранее авторами не рассматривались. Полученные данные позволяют рекомендовать эти параметры как дополнение к стандартному УЗИ-скринингу первого триместра.

В настоящее время в дополнение к традиционным методам прогнозирования и диагностики ПАИП авторы рассматривают различные биохимические и молекулярные биомаркеры. Так, Ozler S. и др. [86] отметили более низкий уровень ТТГ в 3-м триместре у пациенток с приращением плаценты, однако иные исследования в отношении тиреотропного гормона, как возможного маркера ПАИП не проводились, в том числе в связи с неспецифичностью данного гормона. Тем не менее, возможность его применения на ранних сроках основывается на тиреотропной активности ХГЧ, который, согласно Макухиной Т.Б., Liu DF., Buke B. и др., повышается у пациенток с приращением плаценты [9; 37; 110]. В то же время, Thompson O., Einason и др. отмечают обратную зависимость – более низкую концентрацию ХГЧ у беременных с приращением плаценты [105; 129]. В настоящем исследовании ХГЧ не показал значимого прогностического и индикаторного вклада, однако среди пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения наблюдается более высокий расчетный медианный уровень b-ХГЧ ($p=0,046$).

Авторы отмечают также положительную связь уровня РАРР-А с наличием приращения плаценты [37; 99]. Томпсон О. и др. указывают следующие данные: в группе контроля средний уровень РАРР-А составил 1,01, в группе предлежания плаценты – 1,05, в то время как в группе ПАИП – 1,22 [129]. Макухина Т.Б. отписывает повышение РАРР-А более 1,4 МоМ у пациенток с приращением плаценты. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с данными литературы: средний уровень РАРР-А в группе сравнения средний уровень колеблется от 1,0 до 1,1 МоМ в зависимости от наличия рубца на матке, в то время как в основной группе – 1,2–1,3 МоМ. Тем не менее, РАРР-А обладает крайне низкой чувствительностью и специфичностью в рамках предикции приращения плаценты и должен применяться в комбинации с другими факторами.

Впервые для прогнозирования ПАИП предложены два лабораторных показателя: уровень ТТГ $<1,2$ мМЕ/л (OR 2,5) и РАРР-А $>2,1$ МЕ/л (OR 3,5). Связь с тиреоидным статусом ранее не описывалась; однако Zhang Y. и др. указывают на то, что снижение ТТГ и повышение свТ4 в рамках явного гипертиреоза в начале беременности является независимым фактором риска предлежания плаценты [60]. Можно предположить также, что субклинический гипертиреоз (низкий ТТГ в первом триместре) влияет на процессы ангиогенеза и инвазии. Повышение РАРР-А, напротив, ассоциируется с плацентарной гипертрофией и инвазивным ростом.

В настоящее время не существует однозначной прогностической шкалы приращения плаценты, которая могла быть использована клиницистом в работе для оценки риска последующего развития данной патологии у пациенток. Боровков В.А. (2020) в своем диссертационном исследовании предлагает шкалу, основанную на анамнестических факторах (возраст более 30 лет, курение, число предшествующих операций кесарева сечения более 1-го, число беременностей более 3-х, число прерываний беременности до 22 недель более 2-х, инфекционно-воспалительные осложнения при предыдущих операциях кесарева сечения, ВЗОМТ), лабораторных факторах (уровни РАРР-А, b-ХГЧ и АФП) и УЗ-признаках формирования плаценты в проекции рубца. Предложенная автором прогностическая шкала обладает меньшей чувствительностью (82,7%) и применима только в отношении пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения. В то же время, в настоящее время приращение плаценты часто диагностируется у пациенток младше 30 лет (14% в основной группе), в том числе первобеременных, что требует модификации шкалы риска. Предлагаемая шкала риска, также как и дискриминантная функция, применимы в отношении пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения.

Кровянистые выделения являются одним из основных клинических симптомов ПАИП. Исследований, рассматривающих вероятные риски развития клинических симптомов при приращении плацент, нет. Mulhall J.C. и др. [9; 32] описывают 135 случаев приращений плаценты, завершенных гистерэктомией. Из исследуемых

пациенток, 18,5% перенесли один эпизод кровянистых выделений, 26,7% – два и более. При этом для 40% и 67,7% соответственно беременность была завершена экстренной операцией кесарева сечения с последующей гистерэктомией.

По данным настоящего исследования в основной группе у 31 женщины наблюдался 1 эпизод кровянистых выделений, из них 7 родоразрешены досрочно, в том числе 3 (9,7%) – по поводу массивного антенатального кровотечения. У 30 пациенток наблюдалось 2 и более эпизоды КВ, из них досрочно родоразрешены – 22 женщины (20 (67,75%) – по поводу повторных эпизодов КВ). Таким образом, полученные данные согласуются с имеющимися наблюдениями [9; 32]. Mulhall J.C. также отмечают большую частоту встречаемости УЗ-признаков плацентарных лакун у пациенток с клиническими проявлениями ПАИП, однако в данной выборке такая зависимость отсутствует как для УЗ, так и для МРТ.

Mulhall J.C. рассматривает курение в качестве вероятного анамнестического фактора риска антенатального кровотечения [9; 32], однако в данной когорте хроническая никотиновая интоксикация не вносит существенного вклада ни в риск развития ПАИП, ни в риск развития КВ.

Данное исследование показало, что частота кровянистых выделений в основной группе вдвое превышает таковую при физиологической беременности. При этом до 22 недель наибольший риск ассоциирован с эксцизией шейки матки (подразумевающей выскабливание цервикального канала) (OR 4,7) и выскабливаниями полости матки (OR 14) в анамнезе, что подчеркивает травматическую природу отслойки плаценты в этих случаях. После 22 недель ключевыми факторами стали укорочение шейки матки (OR 9) и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (OR 2). Данные МРТ также подтвердили роль гиперваскуляризации в риске развития кровянистых выделений: более 4 признаков усиления кровотока увеличивают риск кровянистых выделений в 1,7 раза.

Busak M. и др. в своей работе [89] предлагает алгоритм выбора срока родоразрешения пациенток с приращением плаценты в зависимости от длины цервикального канала по данным УЗИ и наличию КВ, в том числе повторных. По полученном авторами данным при длине цервикального канала менее 25 мм пациентки электроивно родоразрешались в 34 недели и ранее (в зависимости от частоты развития КВ). Авторы выделяют пациенток с укорочением шейки матки и эпизодами кровянистых выделений в отдельную группу высокого риска экстренного родоразрешения, что также согласуется с полученными нами данными: в основной группе из 30 родоразрешенных в экстренном порядке пациенток, в 53,3% случаев основной причиной послужили повторный эпизоды КВ или массивное антенатальное КВ, независимо от срока гестации [89].

Изучение лабораторных маркеров ПАИП находится на начальных этапах пути, поэтому основное внимание уделяется непосредственно диагностике патологии, а не прогнозированию возможных осложнений. Лукашевич А.А. и др. (2020) в своих работах отмечают, что у пациенток с приращением плаценты наблюдается более высокий уровень матриксных металлопротеиназ-2 и -9 в сравнении с пациентками без данной патологии, но с наличием факторов риска (предлежание плаценты или рубец на матке после операции кесарева сечения) [15; 32]. Несмотря на отсутствие значимого повышения уровня ММР-2 у пациенток с приращением плаценты в данном исследовании, особого внимания заслуживает возможность применение уровня матриксной металлопротеиназы-2 (ММР-2) менее 5,1 пг/мл в 26 недель как предиктора развития кровянистых выделений. ММР-2 участвует в деградации внеклеточного матрикса, и её снижение может свидетельствовать о недостаточной инвазивной активности плаценты, что парадоксально, но может быть ассоциировано с повышенным риском антенатальных кровотечений при ПАИП. Уровни ММР-9, в свою очередь, показывают высокую прогностическую значимость, о чем будет говориться далее.

Поникарова Н.Ю. в своем диссертационном исследовании рассматривает изменения уровней факторов ангиогенеза (sFlt-1, PlGF), отмечая умеренное повышение их концентрации и соотношения у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения [14]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают эти результаты: средняя концентрация sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF выше у пациенток с рубцом на матке после операции кесарева сечения без приращения плаценты. У пациенток без рубца на матке после операции кесарева сечения тем не менее наблюдается обратная картина – уровни sFlt и PlGF у пациенток с приращением плаценты выше, чем в подгруппе сравнения 2.2а.

Как уже говорилось ранее, основной причиной преждевременного прерывания беременности у пациенток с ПАИП являются повторные эпизоды кровотечений объемом более 200 мл. Это согласуется как с действующими клиническими рекомендациями, так и с данными литературы [8; 32; 89]. Кроме того, вносит вклад и истмико-цервикальная недостаточность, а также, после 32 недель, увеличивается кумулятивный риск преждевременного родоразрешения у пациенток с PAS 3b–3c. Экстренность родоразрешения, в свою очередь, также связана с длиной цервикального канала – при ИЦН (независимо от коррекции АРП и наложением шва), риск экстренного родоразрешения в основной группе возрастает (OR = 21,85, ДИ 95% 4,4–108,54), в том числе и при преждевременных родах.

Средний срок гестации на момент elective преждевременного кесарева сечения составил 34 недели (диапазон 26–36 недель). Полученные данные согласуются с рекомендациями ведущих клиник (ACOG, RCOG), которые советуют плановое родоразрешение в сроки 34–36 недель.

Ультразвуковое исследование в настоящий момент остается основным методом диагностики приращения плаценты.

Классическими УЗ-явлениями до 14 недель беременности являются: низкая имплантация плодного яйца вблизи рубца после предыдущего кесарева сечения (чувствительность 44,4%, специфичность 67,5%), дополнительными признаками

можно считать уменьшение толщины подлежащего плодному яйцу миометрия (менее 5–6 мм) и внутриматочные лакуны (чувствительность 33,1%, специфичность 93,4%). Сочетание всех признаков ассоциируется с риском развития тяжелых степеней врастания плаценты (OR 19,6 (95% CI, 6,7–57,3)). Уменьшение толщины миометрия менее 2 мм при УЗИ в сроках 9–14 недель беременности ассоциируется с высоким риском развития врастания плаценты и осложнений, связанных с данным заболеванием [23]. Макухина Т.Б. в своем исследовании предлагает регрессионную модель на основе указанных предикторов с учетом числа ранее проведенных операций кесарева сечения [43], имеющую большую специфичность (93,6%) в группе пациенток с рубцом на матке после КС. Однако, указанные автором данные говорят также и о низкой чувствительности метода, что подтверждается в данном исследовании. Основной причиной недостаточной чувствительности УЗИ на ранних сроках беременности исследователи считают отсутствие общепринятого протокола оценки данных ультразвукового исследования в рамках диагностики ПАИП [22].

Основными УЗ-признаками в исследуемых группах являются признаки субплацентарной гиперваскуляризации и истончение/исчезновение ретроплацентарной гипоэхогенной зоны (в основной группе они встречаются у 59–62% и 50–56% соответственно), что согласуется с данными отечественных и зарубежной литературы [46].

Автором предложена упрощенная формула оценки площади приращения плаценты, выраженная в балльной системе, позволяющая прогнозировать средний объем кровопотери при родоразрешении.

Аналогично, по данным МРТ наблюдается четкая тенденция к увеличению встречаемости большинства признаков по мере увеличения степени приращения плаценты.

Srisajjakul S. (2021), Семенова Е.С. (2022), Abdel A.S. (2025) и др., отмечая необходимость оценки всех признаков ПАИП для более точной диагностики, выделяют наличие маточной грыжи, истончение или исчезновение

ретроплацентарной Т2-темной зоны, очаговую прерывистость миометрия и ретроплацентарную гиперваскуляризацию, как наиболее чувствительные признаки ПАИП [15; 112]. Thiravit S. (2021) также утверждают, что наличие «маточной» грыжи и истончение миометрия имеют большую чувствительность и специфичность по МРТ, чем по УЗИ [53].

Семенова Е.С. (2022) отмечает различную частоту встречаемости признаков ПАИП в зависимости от степени: так у пациенток с плотным прикреплением плаценты (PAS 1) наиболее значимыми признаками являются ретроплацентарная и интрамуральная гиперваскуляризация, а также гетерогенность плаценты, а у пациенток с врастанием плаценты (PAS 2) – признаки истончения миометрия, прерывистость границы плацента-миометрий, отложение фибриноида, выбухание плаценты и патологическая гиперваскуляризация с акцентом на внутриматочную гиперваскуляризацию. При PAS 3 наибольшую чувствительность продемонстрировали признаки локальной экзофитной массы, прерывистости стенки мочевого пузыря, патологической гиперваскуляризации ретроплацентарной области с акцентом на нематочную сосудистую коллатерализацию [18; 19].

В настоящем исследовании наблюдается аналогичная картина: встречаемость гетерогенности плаценты увеличилась с 23% (PAS 1) до 91% (PAS 3b/3c) при 11,1% в группе сравнения; плацентарные лакуны встречались в 15% при PAS 1 и 62% при PAS 3b/3c; в группе сравнения – 33,3%; маточная грыжа наблюдается у 62% женщин с PAS 3b/3c, у них же наиболее выражено истончение миометрия (76%). Истончение или исчезновение ретроплацентарной Т2-темной зоны прогрессивно росло: 38% → 63% → 86% → 95% для подгрупп PAS 1–3b/3c соответственно, при 22,2% в группе сравнения. Прерывистость стенки мочевого пузыря спорадически наблюдается при PAS 2 (8%), но становится частым признаком при PAS 3a (33%) и особенно при PAS 3b/3c (74%). Схожая тенденция наблюдается и в отношении выраженности гиперваскуляризации. Отложение фибрина и участки ишемии в плаценте выступают в роли дополнительных МР-признаков, свойственных преимущественно прорастанию

плаценты. Утолщение плаценты не показывает значимой чувствительности и специфичности при приращении плаценты, однако, более выражено в подгруппе пациенток с глубоким прорастанием плаценты (PAS 3b/3c).

Степень гиперваскуляризации, выраженная в сумме МР-признаков в зависимости от локализации (РПГВ, ИПГВ, ИМГВ, ПЦГВ, ПМГВ, МЯА, ВР) также демонстрирует рост частоты с увеличением тяжести патологии. Например, РПГВ достигал 100% при PAS 3a, 88% при PAS 3b/3c; ПЦГВ отсутствовал при PAS 1, но выявлялся у 25% при PAS 2, 52% при PAS 3a и 60% при PAS 3b/3c. Таким образом, по данным МРТ отмечается прогрессивное нарастание степени гиперваскуляризации по мере увеличения степени приращения плаценты.

Ограничения исследования

Ретроспективный характер работы, относительно небольшой объем выборки (134 пациентки с рубцом на матке после операции кесарева сечения, 46 пациенток без предшествующего оперативного родоразрешения) и ограниченность проспективной валидации разработанных прогностических моделей не позволяют считать выявленные предикторы окончательными. Кроме того, не учитывались генетические факторы и варианты локализации плаценты (передняя/задняя стенка), которые могут влиять на степень инвазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты диссертационного исследования показывают многогранность механизма приращения плаценты у пациенток и выделяют вклад иных факторов риска развития патологии в дополнение к рубцу 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 проявление выраженного 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 из половых путей, а те, в свою очередь, 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 раз. Установлены инструментальные и лабораторные маркеры приращения беременности: 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 ТТГ 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 встречаются 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 клиничко-анамнестические и инструментальные факторы риска угрозы прерывания беременности при приращении беременности в каждом триместре: предшествующие хирургические вмешательства повышают риск КВ в 2,9–8,8 раз, воспалительные заболевания органов малого таза в 1,7–2,4 раз., 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, а наличие аутоиммунного тиреоидита, независимо от степени медикаментозной коррекции, – в 3,5 раз.

4) Доказана активность системы воспаления на основании изменения концентрации матриксных металлопротеиназ при приращении плаценты. 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 у 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 ($p=0,207$, $p=0,053$). 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 метропластике факт преждевременного родоразрешения – в 7,6 раз (2,86–20,15), предшествующие кровотечения при беременности – в 3,6–5,95 раз, наличие истмико-цервикальной недостаточности и предлежание плаценты – в 7,5 раз (2,05–27,25), а также степень приращения плаценты: PAS 3a – в 1,4 раза, PAS 3b–3c – в 2 раза.

6) Ранние УЗ-признаки приращения плаценты (в 12–16 недель) повышают шанс массивного кровотечения в 3,5 раз (1,21–9,29), а наличие предлежание плаценты с переходом на переднюю стенку в область послеоперационного рубца – в 3,9 раз (1,37–

11,35). Прогностическими признаками массивного кровотечения по данным магнитно-резонансной томографии на сроке 28–32 недели являются толщина плаценты более 47 мм и наличие 3-х и более признаков гиперваскуляризации и повышают риск массивной кровопотери в 2,6 (1,92–25,19) и 6,96 (1,01–7,63) раз 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), больше $(-0,21)$ 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

Результаты диссертационного исследования дополняют возможности прогнозирования и диагностики приращения плаценты, в том числе на ранних сроках беременности, а также позволяют оценить возможные риски неблагоприятных исходов беременности у пациенток с приращением плаценты. Полученные данные позволяют оптимизировать маршрутизацию и тактику ведения пациенток с приращением плаценты.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ALPP	– плацентарная щелочная фосфатаза;
Anomaly	– аномалии строения органов малого таза;
Ante	– расположение плаценты по передней стенке;
Cerv	– расположение плаценты в области внутреннего зева;
CIN	– дисплазия шейки матки в анамнезе;
CS	– число предшествующих КС;
CS24	– интервал после предшествующей операции кесарева сечения;
Curabs	– число выскабливаний/вакуум-аспирации полости матки;
Cyst	– кисты яичников;
Ectopy	– эктопия шейки матки;
End, EndAd	– эндометриоз;
HGb1, HGb3	– уровень гемоглобина на 1 и 3-е сутки после родов;
IQR	– межквартильный размах;
KV 22+, Blut22	– кровянистые выделения из половых путей до 22 недель;
KV 22-28+	– кровянистые выделения из половых путей с 22 до 28 недель;
KV 3	– кровянистые выделения из половых путей после 28 недель;
Late	– расположение плаценты по боковой стенке;
M	– среднее арифметическое значение;
m	– среднеквадратичное отклонение;
Me	– медиана;
NLR	– нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение;
PALP	– транстиретин;
PAPP-A	– ассоциированный с беременностью протеин А плазмы;
PAS, Grade	– степень приращения плаценты согласно классификации FIGO 2018;
PAS-pre	– приращение плаценты в анамнезе;
PE	– полипэктомия в анамнезе;
PIGF	– плацентарный фактор роста;
POC	– предлежание и низкое расположение плаценты;
POC_POS	– расположение предлежащей плаценты в области послеоперационного рубца на матке;
Polip	– полип эндометрия;
POS	– расположение плаценты в области послеоперационного рубца на матке;
Post	– расположение плаценты по задней стенке;
Ratio	– соотношение факторов деградации матрикса и ангиогенеза;
Scar	– расположение и приращение плаценты в области послеоперационного рубца на матке;

SCS	– наличие рубца на матке после операции кесарева сечения;
sFIT-1	– растворимая fms-подобная тирозинкиназа;
SumHyper	– сумма локусов гиперваскуляризации по данным МРТ;
SumS	– сумма признаков приращения плаценты по данным МРТ;
TP-MB	– гипертонус нижнего сегмента матки;
US 2 cerv	– длина ц/к (мм);
US1-POC	– предлежание и низкое расположение хориона;
US1-wall	– преимущественно расположение хориона по передней стенке;
USsquarM	– условный объем приращенной плаценты;
АБП	– антибиотикопрофилактика;
АБТ	– антибиотикотерапия;
АИТ, АИТ	– аутоиммунный тиреоидит;
АРП	– акушерский разгрузочный pessary;
АТ-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе;
ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, цервицит);
ВР	– варикозное расширение вен малого таза;
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии;
ГАГ	– гестационная артериальная гипертензия;
ГСД	– гестационный сахарный диабет;
ДЭК, DTC	– диатермоконизация шейки матки;
ЗРП	– замедление роста плода;
ИМГВ	– интрамуральная гиперваскуляризация;
ИМТ	– индекс массы тела;
ИПГВ	– интраплацентарная гиперваскуляризация;
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем;
ИЦН, ICD	– истмико-цервикальная недостаточность;
КВ	– кровянистые выделения из половых путей;
КС	– кесарево сечение;
ММР	– матриксная металлопротеиназа;
МП, МР	– метрорпластика в анамнезе;
мРНК	– матриксная РНК;
МРТ	– магнитно-резонансная томография;
МЯА	– маточно-яичниковые анастомозы;
НМППК	– нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока;
ОБП	– органы брюшной полости;
ОМТ	– органы малого таза;
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции;
ПАИП	– плацентарная адгезивно-инвазивная патология (приращение плаценты);
ПИОВ	– преждевременное излитие околоплодных вод;

ПМГВ	– параметральная гиперваскуляризация;
ПП	– предлежание плаценты;
ПР	– преждевременные роды;
ПЦГВ	– парацервикальная гиперваскуляризация;
РПГВ	– ретроплацентарная гиперваскуляризация;
РЭБОА	– эндоваскулярная баллонная окклюзия аорты;
СДР	– респираторный дистресс-синдром новорожденного;
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников;
СРБ	– С-реактивный белок;
Т3	– трийодтиронин;
Т4	– тироксин;
ТТГ, TSH	– тиреотропный гормон;
УА, Tab	– угрожающий аборт;
УЗИ	– ультразвуковое исследование;
УПБ	– угроза прерывания беременности;
УПР	– угрожающие преждевременные роды;
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека;
ХНИ	– хроническая никотиновая интоксикация.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации / Н. Ю. Поникарова, А. Ф. Арутюнян, Е. С. Шелепова [и др.] // Доктор. Ру. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 27–32. – DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32.
2. Аномалии плацентации после применения вспомогательных репродуктивных технологий / А. Р. Искандарова, А. Г. Ящук, И. И. Мусин [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. — 2024. — Т. 18, № 4. — С. 540–546. — DOI 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.497.
3. Аномалии плацентации: современное представление об этиологии, патогенезе и диагностике / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, И. А. Куликов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.
4. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с вросшими ворсинами / А. П. Милованов, В. А. Аксененко, А. А. Лукашевич [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 10–18. – DOI: <https://doi.org/10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18>.
5. Возможности раннего прогнозирования перинатальных исходов в I триместре у пациенток с предлежанием плаценты, осложнившимся ее аномальной инвазией / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, Е. С. Лебеденко [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 47–52.
6. Диагностика врастания плаценты с использованием системы mapi-rads с целью определения предикторов массивных кровотечений / П. В. Кулабухова, А. А. Михеева, Н. В. Низяева [и др.] // REJR. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 131–143. – DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-3-131-143.
7. Кесарево сечение в современном акушерстве: проблемы и пути их преодоления / Р. Г. Шмаков, С. В. Новикова, Е. Н. Ильяшенко, Л. С. Логутова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2025. – Т. 25, № 4. – С. 5–18.

8. Клинические рекомендации «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)», 2023 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 16.09.2024).
9. Макухина Т. Б. Вращение плаценты: прогнозирование и ранняя диагностика как стратегия снижения акушерского риска : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.4 / Т. Б. Макухина. – Краснодар, 2024. – 348 с.
10. Макухина Т. Б. Прогнозирование кровотечения в родах у женщин с рубцом на матке как инструмент предупреждения массивной кровопотери: наблюдательное когортное исследование / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. В. Донцова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – № 31(2). – С. 41–54.
11. Макухина Т. Б. Ультразвуковая диагностика патологической плацентации (предлежание и приращение плаценты) / Т. Б. Макухина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 4. – С. 48–59.
12. Милованов А. П. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и вращении плаценты / А. П. Милованов, А. В. Буштарев, Т. В. Фокина // Архив патологии. – 2017. – Т. 79, № 6. – С. 30–35.
13. Несостоятельный рубец на матке и вращение плаценты после операции кесарева сечения - теория формирования / В. И. Матухин, А. А. Малышева, В. А. Резник [и др.] // Global Reproduction. – 2021. – Т. 2. – С. 93–100.
14. Поникарова Н. Ю. Комплексная диагностика плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток с рубцом на матке : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Н. Ю. Поникарова. – Санкт-Петербург, 2025. – 165 с.
15. Прогнозирование вращающейся плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии / А. А. Лукашевич, В. А. Аксененко, А. П. Милованов [и др.] // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 6–11. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-1-6-11.

16. Прогностические факторы риска плацентарной адгезивно-инвазивной патологии плаценты у женщин с расположением плаценты в области рубца на матке / Н. Ю. Поникарова, Е. С. Шелепова, А. А. Кузнецова [и др.] // 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/> (дата обращения: 13.03.2026).

17. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе врастания плаценты у женщин с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, Р. В. Морозова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 9. – С. 42–53.

18. Семенова Е. С. Комбинированная магнитно-резонансная томография в диагностике приращения плаценты в нижнем маточном сегменте и прогнозировании рисков развития интраоперационных осложнений при кесаревом сечении : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Е. С. Семенова. – Санкт-Петербург, 2022. – 173 с.

19. Семенова Е. С. Магнитно-резонансная томография в оценке патологической гиперваскуляризации маточно-плацентарной области у женщин с приращением плаценты / Е. С. Семенова, И. А. Мащенко, Е. Д. Вышедкевич // Трансляционная медицина. – 2021. – Приложение 2. – С. 168.

20. Хирургическое лечение при врастании плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование) / Г. Т. Сухих, Р. Г. Шмаков, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 1. – С. 50–66. – DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.306>.

21. “You only live twice”: multidisciplinary management of catastrophic case in placenta Accreta Spectrum-a case report / D. Atallah, H. Abou Zeid, M. Moubarak [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 135. – DOI: 10.1186/s12884-020-2817-2.

22. A simple guide to ultrasound screening for placenta accreta spectrum for improving detection and optimizing management in resource limited settings / T. K. Adu-

Bredu, M. J. Rijken, A. J. Nieto-Calvache [et al.] // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 160, No. 3. – P. 732–741. – DOI: 10.1002/ijgo.14376. – PMID: 35900178; PMCID: PMC10086861.

23. A sonographic endometrial thickness <7 mm in women undergoing in vitro fertilization increases the risk of placenta accreta spectrum / S. Lai, L. Zhang, Y. Luo [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2024. – Vol. 231, No. 5. – P. 557.e1–557.e18. – DOI: 10.1016/j.ajog.2024.02.301.

24. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries / L. Thurn, P. G. Lindqvist, M. Jakobsson [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2016. – Vol. 123, No. 8. – P. 1348–1355. – DOI: 10.1111/1471-0528.13547. – PMID: 26227006.

25. Afshar Y. Biology and Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorder / Y. Afshar, L. Kashani Ligumsky, H. C. Bartels, D. Krakow // Obstetrics and Gynecology. – 2025. – Vol. 145, No. 6. – P. 611–620. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000005903. – PMID: 40209229; PMCID: PMC12068549.

26. Algorithm for timing of delivery in placenta accreta spectrum: role of cervical length and number of antepartum bleeding / M. Bucak, M. E. Mangione, S. Turan [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2025. – Vol. 25. – P. 799. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07952-y>.

27. Allen B. C. Placental evaluation with magnetic resonance / B. C. Allen, J. R. Leyendecker // Radiologic Clinics of North America. – 2013. – Vol. 51. – P. 955–966.

28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 131, No. 3. – P. e91–e103.

29. Anderson-Bagga F. M. Placenta previa / F. M. Anderson-Bagga, A. Sze // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.

30. Arakaza A. Placenta Accreta Spectrum Diagnosis Challenges and Controversies in Current Obstetrics: A Review / A. Arakaza, L. Zou, J. Zhu // *International Journal of Women's Health*. – 2023. – Vol. 15. – P. 635–654. – DOI: 10.2147/IJWH.S395271. – PMID: 37101719; PMCID: PMC10124567.

31. Assisted reproductive technology-associated risk factors for placenta accreta spectrum after vaginal delivery / S. C. Jwa, S. Tamaru, M. Takamura [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 7454. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57988-x>.

32. Association between Antenatal Vaginal Bleeding and Adverse Perinatal Outcomes in Placenta Accreta Spectrum / J. C. Mulhall, K. E. Ireland, J. J. Byrne [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, No. 4. – P. 677. – DOI: 10.3390/medicina60040677. – PMID: 38674323; PMCID: PMC11052054.

33. Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism During Weeks 4–8 with Adverse Pregnancy Outcomes / Y. Zhang, Y. Li, Z. Shan [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2019. – Vol. 28, No. 6. – P. 842–848. – DOI: 10.1089/jwh.2018.7180.

34. Association of peripartum management and high maternal blood loss at cesarean delivery for placenta accreta spectrum (PAS): a multinational database study / A. Schwickert, H. J. van Beekhuizen, C. Bertholdt [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100, Suppl. 1. – P. 29–40. – DOI: 10.1111/aogs.14103.

35. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China / J. Yang, Y. Liu, H. Liu [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 47. – P. 104–110. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.01.013.

36. Barinov S. V. A new technique to preserve the uterus in patients with placenta accreta spectrum disorders / S. V. Barinov, G. C. Di Renzo // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2024. – Vol. 230, No. 3. – P. S1107–S1115. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.07.012>.

37. Bartels H. C. Placenta accreta spectrum - the ongoing evolution of an iatrogenic condition / H. C. Bartels, D. J. Brennan // *Case Reports in Women's Health*. – 2023. – Vol.

39. – P. e00521. – DOI: 10.1016/j.crwh.2023.e00521. – PMID: 37954226; PMCID: PMC10636260.

38. Bourgioti C. Imaging during pregnancy: What the radiologist needs to know / C. Bourgioti, M. Konidari, S. Gourtsoyianni, L. A. Mouloupoulos // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2021. – Vol. 102, No. 10. – P. 593–603. – DOI: 10.1016/j.diii.2021.05.003.

39. CascadeNet for hysterectomy prediction in pregnant women due to placenta accreta spectrum / J. D. Dormer, M. Villordon, M. Shahedi [et al.] // *Proceedings of SPIE*. – 2022. – Vol. 12032. – P. 120320N. – DOI: 10.1117/12.2611580. – PMID: 36798853; PMCID: PMC9929645.

40. Chantraine F. Ultrasound Assessment of Placenta Accreta Spectrum (PAS), Clinical Management of PAS in Our Society IS-PAS: Minutes of 2020 Online International Workshop on PAS / F. Chantraine, X. Yang, J. Yan // *Maternal-Fetal Medicine*. – 2021. – Vol. 3, No. 4. – P. 232–234. – DOI: 10.1097/FM9.0000000000000118.

41. Characterization of the adverse effects of nicotine on placental development: in vivo and in vitro studies / A. C. Holloway, A. Salomon, M. J. Soares [et al.] // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 306. – P. E443–E456.

42. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel / J. L. Hecht, R. Baergen, L. M. Ernst [et al.] // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33. – P. 2382–2396. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0569-1>.

43. Clinical Correlates of Placenta Accreta Spectrum Disorder Depending on the Presence or Absence of Placenta Previa: A Systematic Review and Meta-analysis / H. Kamran, B. Salmanian, B. D. Einerson [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 140, No. 4. – P. 599–606. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000004923.

44. Cuthbert F. The MRI features of placental adhesion disorder—a pictorial review / F. Cuthbert, M. Teixidor Vinas, E. Whitby // *British Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 89. – P. 20160284.

45. Decreased AGGF1 facilitates the progression of placenta accreta spectrum via mediating the P53 signaling pathway under the regulation of miR-1296-5p / R. Wang, J. Zhao, C. Liu [et al.] // *Reproductive Biology*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 100735.
46. Detection of Asherman's syndrome after conservative management of placenta accreta: a case report / K. Chikazawa, K. Imai, W. Liangcheng [et al.] // *Journal of Medical Case Reports*. – 2018. – Vol. 12, No. 1. – DOI: 10.1186/s13256-018-1869-7.
47. Diagnosis and management of placenta previa and low placental implantation / S. Alouini, P. Megier, A. Fauconnier [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 33, No. 19. – P. 3221–3226. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1570118. – PMID: 30688129.
48. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum: A Systematic Review and Meta-analysis / S. AbdelAziz, N. A. El-Goly, A. M. Maged [et al.] // *Maternal-Fetal Medicine*. – 2025. – Vol. 7, No. 1. – P. 15–21. – DOI: 10.1097/FM9.0000000000000241
49. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of SFlt-1 and PLGF and the SFlt-1/PLGF Ratio / F. Zhang, M. Gu, P. Chen [et al.] // *Placenta*. – 2022. – Vol. 124. – P. 48–54. – DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.009>.
50. Effectiveness of segmental resection technique in the treatment of placenta accreta spectrum / T. Cırpan, A. Akdemir, F. Okmen [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34, No. 19. – P. 3227–3233. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1702019.
51. Elucidating the dynamics of polypeptide hormones in the physiological and preeclampsic placental trophoblast cells across gestation at single-cell level / H. Wu, C. Luo, Y. Rong [et al.] // *Life Medicine*. – 2023. – Vol. 2. – P. 1nad003.
52. Evidence From Human Placenta, Endoplasmic Reticulum-Stressed Trophoblasts, and Transgenic Mice Links Transthyretin Proteinopathy to Preeclampsia / S. Cheng, Z. Huang, S. Banerjee [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, No. 8. – P. 1738–1754.

53. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta / S. L. Collins, B. Alemdar, H. J. van Beekhuizen [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 220. – P. 511–526. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.054.

54. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2019. – Vol. 146, No. 1. – P. 20–24.

55. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation / O. Thompson, C. Ogbah, A. Nnochiri [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2015. – Vol. 122, No. 10. – P. 1370–1376. – DOI: 10.1111/1471-0528.13.

56. Guo Z. Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders / Z. Guo, H. Yang, J. Ma // *Chinese Medical Journal*. – 2023. – Vol. 136, No. 8. – P. 995–997. – DOI: 10.1097/CM9.0000000000002241.

57. Hanahan D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg // *Cell*. – 2011. – Vol. 144, No. 5. – P. 646–674. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

58. Heena A. B. Retrospective study of placenta accreta, placenta increta and placenta percreta in peripartum hysterectomy specimens / A. B. Heena, G. Kumari // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2020. – Vol. 63. – P. S87–S90.

59. Heller D. S. The Placenta Accreta Spectrum / D. S. Heller // *Benirschke's Pathology of the Human Placenta* / ed. R. N. Baergen, G. J. Burton, C. G. Kaplan. – Cham : Springer, 2022. – DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-84725-8_14.

60. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death / N. Benhadi, W. M. Wiersinga, J. B. Reitsma [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2009. – Vol. 160, No. 6. – P. 985–991.

61. Illsley N. P. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism / N. P. Illsley, M. U. Baumann // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular*

Basis of Disease. – 2020. – Vol. 1866, No. 2. – P. 165359. – DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.12.010. – PMID: 30593896; PMCID: PMC6594918.

62. Investigation of MRI criteria determining the risks of major postpartum hemorrhage in patients with placenta accreta spectrum and placenta previa / E. Semenova, I. Mashchenko, P. Kozlova [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2021. – Vol. 51. – P. 145–146.

63. Irving C. A study of placenta accreta / C. Irving, A. T. Hertig // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1937. – Vol. 38, No. 6. – P. 1088–1200. – DOI: 10.1016/S0002-9378(39)90680-0.

64. Jha P. Nonfetal imaging during pregnancy: placental disease / P. Jha, G. Masselli, M. A. Ohliger, L. Poder // *Radiologic Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 58. – P. 381–399.

65. Jyothirmayee M. A Study on Incidence, Risk Factors, and Maternal Outcome of Placenta Accreta Spectrum in a Tertiary Care Hospital / M. Jyothirmayee // *Clinical Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 8, No. 3. – P. 074–076. – DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.cjog.1001191>.

66. Karpova N. S. Literature review: The sFlt1/PlGF ratio and pregestational maternal comorbidities: New risk factors to predict pre-eclampsia / N. S. Karpova, O. P. Dmitrenko, T. S. Budykina // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 7. – P. 6744. – DOI: 10.3390/ijms24076744.

67. Kilcoyne A. Placenta accreta: imaging findings and clinical implications / A. Kilcoyne, D. J. Roberts, D. A. Gervais, S. I. Lee // *Abdominal Radiology*. – 2018. – Vol. 43, No. 9. – P. 2478–2486. – DOI: 10.1007/s00261-018-1510-9.

68. King L. J. Maternal risk factors associated with persistent placenta previa / L. J. King, A. D. Mackeen, C. Nordberg, M. J. Paglia // *Placenta*. – 2020. – Vol. 99. – P. 189–192. – DOI: 10.1016/j.placenta.2020.08.004.

69. King L. J. Risk factors for placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery / L. J. King, A. D. Mackeen, M. J. Paglia // *Journal of Maternal-Fetal and*

Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, No. 8. – P. 1234–1240. – DOI: 10.1080/14767058.2020.1745173.

70. Lack of experience is a main cause of maternal death in placenta accreta spectrum patients / A. J. Nieto-Calvache, J. M. Palacios-Jaraquemada, G. Osanan [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100, No. 8. – P. 1445–1453. – DOI: 10.1111/aogs.14163.

71. Long-term outcome of vaginal mesh or native tissue in recurrent prolapse: a randomized controlled trial / A. L. Milani [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2018. – Vol. 29, No. 6. – P. 847–858. – DOI: 10.1007/s00192-017-3512-3.

72. Lumbanraja S. Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1: Role in placenta accreta spectrum disorder / S. Lumbanraja, M. R. Yaznil, A. M. Siahaan, B. E. Parda // *F1000Research*. – 2022. – Vol. 10. – P. 618. – DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.54719.4>.

73. Magnetic resonance imaging and sonography in the diagnosis of placental invasion / P. Balcacer, J. Pahade, M. Spektor [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2016. – Vol. 35. – P. 1445–1456.

74. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders / B. D. Einerson, C. E. Rodriguez, A. M. Kennedy [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218, No. 6. – P. 618.e1–618.e7.

75. Martimucci K. Interpregnancy interval and abnormally invasive placentation / K. Martimucci, R. Bilinski, A. M. Perez [et al.] // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2019. – Vol. 98. – P. 183–187. – DOI: 10.1111/aogs.13478.

76. Maternal outcomes of conservative management and cesarean hysterectomy for placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis / S. Pan, M. Han, T. Zhai [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 463. – DOI: 10.1186/s12884-024-06658-x. – PMID: 38969992; PMCID: PMC11227152.

77. Matrix Metalloproteinase-9 in the Etiopathogenesis of Placenta Accreta Spectrum: A Literature Review / P. Mirani, P. M. Lestari, K. Murti [et al.] // *Maternal-Fetal Medicine*. – 2024. – Vol. 6, No. 2. – P. 97–101. – DOI: 10.1097/FM9.0000000000000221.
78. Medegan Fagla B. Protein Misfolding in Pregnancy: Current Insights, Potential Mechanisms, and Implications for the Pathogenesis of Preeclampsia / B. Medegan Fagla, I. A. Buhimschi // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, No. 3. – P. 610. – DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules29030610>.
79. Morbidly adherent placenta: the need for standardization / A. Bhide, N. Sebire, A. Abuhamad [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 49. – P. 559–563. – DOI: 10.1002/uog.17417.
80. Morlando M. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies / M. Morlando, S. Collins // *International Journal of Women's Health*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1033–1045. – DOI: 10.2147/IJWH.S224191. – PMID: 33204176; PMCID: PMC7667500.
81. MRI of Placenta Accreta, Placenta Increta, and Placenta Percreta: Pearls and Pitfalls / A. Kilcoyne, A. S. Shenoy-Bhangle, D. J. Roberts [et al.] // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2017. – Vol. 208, No. 1. – P. 214–221. – DOI: 10.2214/AJR.16.16281. – PMID: 27762597.
82. MRI of placenta accreta: a new imaging perspective / A. Y. Derman, V. Nikac, S. Haberman [et al.] // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 197. – P. 1514–1521.
83. Murayama Y. Intra-arterial balloon occlusion to reduce operative bleeding for placenta previa accreta spectrum / Y. Murayama, H. Seki, S. Takeda // *Surgical Journal*. – 2021. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. S11–S19. – DOI: 10.1055/s-0040-1721491.
84. Obstetric and perinatal outcomes after assisted reproductive technology in women with cesarean scar / Y. Lin, Q. Chen, X. Huang [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 808079. – DOI: 10.3389/fphys.2022.808079.

85. Ogawa K. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa / K. Ogawa, S. C. Jwa, N. Morisaki, H. Sago // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 305, No. 3. – P. 607–615. – DOI: 10.1007/s00404-021-06189-2.
86. Ozler S. The role of thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin antibody in abnormally invasive placenta / S. Ozler, E. Oztas, A. Kebapcilar, A. T. Caglar // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 35. – P. 5108–5116.
87. Persistent hypoxia induced autophagy leading to invasiveness of trophoblasts in placenta accreta / Y. Chen, L. Wang, J. Bao [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34, No. 8. – P. 1297–1303. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1635582.
88. Physiopathology of late-onset fetal growth restriction / E. Araujo Júnior, A. C. Zamarian, A. C. Caetano [et al.] // *Minerva Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 73, No. 4. – P. 392–408. – DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04771-7. – PMID: 33876907.
89. Placenta accreta risk - antepartum score (PAR-A) in predicting clinical outcomes of placenta accreta spectrum: A multicenter validation study / S. A. Shazly, M. A. Anan, T. B. Makukhina [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 158, No. 2. – P. 424–431.
90. Placenta accreta spectrum (PAS) Disorder: ultrasound versus magnetic resonance imaging / I. Faralli, V. Del Negro, A. Chinè [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12. – P. 2769.
91. Placenta Accreta Spectrum among Women with Twin Gestations / H. E. Miller, S. A. Leonard, K. A. Fox [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 137. – P. 132–138. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000004204.
92. Placenta accreta spectrum: value of placental bulge as a sign of myometrial invasion on MR imaging / P. Jha, J. Rabban, L.-M. Chen [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2019. – Vol. 44. – P. 2572–2581. – DOI: 10.1007/s00261-019-02008-0.

93. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management. Green-top Guideline No. 27a / E. R. M. Jauniaux, Z. Alfirevic, A. G. Bhide [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15306>.
94. Placental alkaline phosphatase (PLAP): Is it exclusively placental? / A. Kumar, S. Sharma, M. M. Costantine [et al.] // *Placenta*. – 2025. – Vol. 160. – P. 118–125. – DOI: 10.1016/j.placenta.2025.01.001.
95. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / R. Di Girolamo, A. Khalil, S. Alameddine [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2021. – Vol. 3, No. 6. – P. 100468. – DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468.
96. Posterior placenta accreta spectrum: unraveling distinctive clinical features and diagnostic challenges / Y. Wu, K. Shen, C. Hu [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2026. – Vol. 23, No. 4. – P. 1225–1233. – DOI: 10.7150/ijms.127179.
97. Prediction of success of uterus-preserving management in women with placenta accreta spectrum (CON-PAS score): a multicenter international study / S. A. Shazly, I. Hortu, J. C. Shih [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2021. – Vol. 154, No. 2. – P. 304–311.
98. Rahaim N. S. The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance: systematic review / N. S. Rahaim, E. H. Whitby // *Clinical Radiology*. – 2015. – Vol. 70. – P. 917–925.
99. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta / B. Büke, H. Akkaya, S. Demir [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2018. – Vol. 31, No. 1. – P. 59–62. – DOI: 10.1080/14767058.2016.1275546. – PMID: 28027672.
100. Risk factors for placenta accreta spectrum disorders in women with any prior cesarean and a placenta previa or low lying: a prospective population-based study / G.

Kayem, A. Seco, F. Vendittelli [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 6564. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56964-9>.

101. Role of Ultrasound and MRI in Diagnosis of Severe Placenta Accreta Spectrum Disorder: An Intraindividual Assessment With Emphasis on Placental Bulge / S. Thiravit, K. Ma, I. Goldman [et al.] // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2021. – Vol. 217, No. 6. – P. 1377–1388.

102. Safer outcomes for placenta accreta spectrum disorders: A decade of quality improvement / S. R. Hobson, J. C. P. Kingdom, R. C. Windrim [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2021. – Vol. 157, No. 1. – P. 130–139. – DOI: [10.1002/ijgo.13717](https://doi.org/10.1002/ijgo.13717).

103. Screening of placenta accreta spectrum disorder using maternal serum biomarkers and clinical indicators: a case-control study / J. Zhou, S. Yang, X. Xu [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 508. – DOI: [10.1186/s12884-023-05784-2](https://doi.org/10.1186/s12884-023-05784-2)

104. Searching for placenta percreta: a prospective cohort and systematic review of case reports / E. Jauniaux, J. L. Hecht, R. A. Elbarmelgy [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, No. 6. – P. 837.e1–837.e13. – DOI: [10.1016/j.ajog.2021.12.030](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.030). – PMID: 34973177.

105. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study / A. Berezowsky, J. Pardo, M. Ben-Zion [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2019. – Vol. 46, No. 3. – P. 187–192. – DOI: [10.1159/000492829](https://doi.org/10.1159/000492829). – PMID: 30726846.

106. Sentilhes L. Conservative Management of Placenta Accreta Spectrum / L. Sentilhes, G. Kayem, R. M. Silver // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 61, No. 4. – P. 783–794. – DOI: [10.1097/GRF.0000000000000395](https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000395). – PMID: 30222610.

107. Shedding of Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles Is Increased in Placenta Previa and Accreta Spectrum / C. Tersigni, N. Di Simone, D. Lucchetti [et al.] //

Reproductive Sciences. – 2024. – Vol. 31. – P. 2043–2048. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01491-1>.

108. Sheller-Miller S. Cyclic-recombinase-reporter mouse model to determine exosome communication and function during pregnancy / S. Sheller-Miller, K. Choi, C. Choi, R. Menon // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 221, No. 5. – P. 502.e1–502.e12. – DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.010.

109. Shepherd A. M. Placenta accreta / A. M. Shepherd, H. Mahdy // StatPearls. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563288/>.

110. Signaling Molecules: Importance in Health and Disease Conditions / J. Banerjee, D. Limaye, A. Pathan [et al.] // Neuroreceptor Endocytosis and Signaling in Health and Disease / ed. I. Mani. – Cham : Humana, 2025. – (The Receptors ; vol. 2). – DOI: 10.1007/978-3-031-81991-9_2.

111. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders / P. Jha, L. Pöder, C. Bourgioti [et al.] // European Radiology. – 2020. – Vol. 30. – P. 2604–2615. – DOI: 10.1007/s00330-019-06617-7.

112. Srisajjakul S. Magnetic Resonance Imaging of Placenta Accreta Spectrum: A Step-by-Step Approach / S. Srisajjakul, P. Prapaisilp, S. Bangchokdee // Korean Journal of Radiology. – 2021. – Vol. 22, No. 2. – P. 198–212. – DOI: 10.3348/kjr.2020.0580. – PMID: 33169550; PMCID: PMC7817633.

113. Srisajjakul S. MRI of placental adhesive disorder / S. Srisajjakul, P. Prapaisilp, S. Bangchokdee // British Journal of Radiology. – 2014. – Vol. 87. – P. 20140294.

114. Stripped fetal vessel sign: a novel pathological feature of abnormal fetal vasculature in placenta accreta spectrum disorders with MRI correlates / A. E. Konstantinidou, C. Bourgioti, S. Fotopoulos [et al.] // Placenta. – 2019. – Vol. 85. – P. 74–77.

115. Subclinical Changes in Maternal Thyroid Function Parameters in Pregnancy and Fetal Growth / L. E. Johns, K. K. Ferguson, D. E. Cantonwine [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 103, No. 4. – P. 1349–1358. – DOI: 10.1210/jc.2017-01698.

116. Systemic immune-inflammation index to predict placenta accreta spectrum and its histological subtypes / A. Keles, G. Dagdeviren, O. Yucel Celik [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2022. – Vol. 48, No. 7. – P. 1675–1682. – DOI: 10.1111/jog.15254.

117. The accuracy of 3D-TUI and 3D power Doppler using Alalfy simple criteria in the diagnosis of placenta accreta spectrum / M. Alalfy, S. T. Hamed, GASA El [et al.] // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 48, No. 5. – P. 1132–1140. – DOI: 10.31083/j.ceog4805182.

118. The relation between maternal obesity and placenta accreta spectrum: A multinational database study / M. C. Vieira, M. J. Rijken, T. Braun [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100, Suppl. 1. – P. 50–57. – DOI: 10.1111/aogs.14075.

119. The Role of CXCR2, MMP-2, and MMP-9 in the Pathogenesis of Placenta Accreta: A Molecular Expression Study / P. Mirani, K. Murti, P. M. Lestari [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2025. – Vol. 61, No. 3. – P. 461. – DOI: 10.3390/medicina61030461. – PMID: 40142271; PMCID: PMC11944166.

120. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion / A. Lax, M. R. Prince, K. W. Mennitt [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2007. – Vol. 25. – P. 87–93.

121. Therapeutic effect of Internal iliac artery ligation and uterine artery ligation techniques for bleeding control in placenta accreta spectrum patients: A meta-analysis of 795 patients / A. E. Nabhan, Y. H. AbdelQadir, Y. A. Abdelghafar [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2022. – Vol. 9. – P. 983297. – DOI: 10.3389/fsurg.2022.983297. – PMID: 36117806; PMCID: PMC9474733.

122. Trends, characteristics, and outcomes of placenta accreta spectrum: a national study in the United States / S. Matsuzaki, R. S. Mandelbaum, R. N. Sangara [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 225, No. 5. – P. 534.e1–534.e18. – DOI: 10.1016/j.ajog.2021.04.233.

123. Ultrasound-histopathologic features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, N. Zosmer, D. Subramanian [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 97. – P. 58–64. – DOI: 10.1016/j.placenta.2020.05.011. – PMID: 32792064.

124. Unexpected placenta accreta spectrum after the use of assisted reproductive technology in women with adenomyomectomy / T. Jin, H. Kyozuka, M. Fujimori [et al.] // *Fukushima Journal of Medical Science*. – 2021. – Vol. 67, No. 1. – P. 45–48. – DOI: 10.5387/fms.2021-02.

125. Update on placenta accreta spectrum disorders by considering epidemiological factors, ultrasound diagnosis and pathological exam - literature review and authors' experience / R. V. Stănculescu, E. Brătîlă, D. G. Socolov [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2022. – Vol. 63. – P. 293–305. – DOI: 10.47162/RJME.63.2.02.

126. Update on Trends in Placenta Accreta Syndrome and Its Impact on Maternal-Fetal Morbidity in the United States / M. F. Mogos, T. Maxa, J. Watts [et al.] // *Women's Health Reports (New Rochelle)*. – 2025. – Vol. 6, No. 1. – P. 988–1000. – DOI: 10.1177/26884844251378999. – PMID: 41142492; PMCID: PMC12549190.

127. Urinary incontinence after planned cesarean hysterectomy for placenta accreta / F. Crocetto, G. Saccone, A. Raffone [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2021. – Vol. 105, No. 11–12. – P. 1099–1103. – DOI: 10.1159/000518114.

128. Utility of ultrasound and MRI in prenatal diagnosis of placenta accreta: a pilot study / P. S. Lim, M. Greenberg, M. I. Edelson [et al.] // *AJR. American Journal of Roentgenology*. – 2011. – Vol. 197. – P. 1506–1513.

129. Uyanikoglu H. Serum endothelin-1 and placental alkaline phosphatase levels in placenta percreta and normal pregnancies / H. Uyanikoglu, A. B. Turp, N. G. Hilali, A.

Incebiyik // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 31, No. 6. – P. 777–782. – DOI: 10.1080/14767058.2017.1297412.

130. Varghese B. Magnetic resonance imaging of placenta accreta / B. Varghese, N. Singh, R. A. George, S. Gilvaz // Indian Journal of Radiology and Imaging. – 2013. – Vol. 23. – P. 379–385.

131. What we know about placenta accreta spectrum (PAS) / X. Liu, Y. Wang, Y. Wu [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. 259. – P. 81–89. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.001.

132. Wong Y. P. SARS-CoV-2 Transplacental Transmission: A Rare Occurrence? An Overview of the Protective Role of the Placenta / Y. P. Wong, G. C. Tan, T. Y. Khong // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, No. 5. – P. 4550. – DOI: 10.3390/ijms24054550. – PMID: 36901979; PMCID: PMC10002996.

133. Wu H. M. Immune Tolerance of Embryo Implantation and Pregnancy: The Role of Human Decidual Stromal Cell- and Embryonic-Derived Extracellular Vesicles / H. M. Wu, L. H. Chen, L. T. Hsu, C. H. Lai // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 21. – P. 13382. – DOI: 10.3390/ijms232113382. – PMID: 36362169; PMCID: PMC9658721.

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

135. Zhang T. Potential Serum Biomarkers in Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum / T. Zhang, S. Wang // Frontiers in Medicine (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – P. 860186. – DOI: 10.3389/fmed.2022.860186. – PMID: 35712096; PMCID: PMC9196238.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1. – Шкала риска приращения плаценты у пациенток с рубцом на матке

Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
Угрожающий аборт (Tabs)	2,54	1,29	4,996	2,5	0,004
Предлежание хориона (US1-POC)	20,21	9,12	45,04	20	0,001
Признаки приращения хориона (US1 – PAS)	27,11	3,58	205,22	27	0,001
Расположение в области рубца на матке (POS-F)	21,5	5,07	18,5	21,5	0,001
Выскабливания и вакуум-аспирации полости матки (IUS)	2,54	1,324	1,99	2,5*n	0,016
ВЗОМТ	2,21	1,24	3,95	2	0,003
Длина цервикального канала менее 30 мм (US2 – cerv)	2,71	1,12	6,57	3	0,041
Толщина миометрия менее 1,3 мм (Mio)	2,87	1,23	6,71	3	0,032
Уровень ТТГ менее 1,2 мМЕ/л (TSH 1)	2,68	1,24	5,78	3	0,019
Уровень PAPP-A более 2,1 МЕ/л (PAPP-A)	3,93	1,67	9,25	4	0,026
Рубец на матке после операции кесарева сечения (SCS)	–	–	–	1	0,019
Преимущественное расположение хориона (US1 – wall)	–	По задней стенке По передней стенке В области внутреннего зева		0 1 2	0,001
Сумма баллов более 23 прогнозирует вращение с точностью 75.6% (чувствительность 86,6%, специфичность 64,6%).				AUC	p-value
				0,849	0,001
Примечание – ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.					

Таблица А.2. – Шкала риска развития кровянистых выделений у пациенток с приращением плаценты до 28 недель

С 22 до 28 недель гестации					
Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
CIN	1,73	1,31	9,39	2	0,036
ICD	9,58	2,55	1,004	10	0,001
DTC	2,89	1,46	18,25	3	0,003
MP	8,83	1,769	10,45	9	0,038
KV22	2,44	1,004	6,12	2	0,001
POC_POS	2,34	1,02	5,83	2	0,045
MMP-2	4,56	1,006	24,08	5	0,01
Сумма баллов больше 5 соответствует высокому риск развития КВ с точностью 85,05% (чувствительность 92,3%, специфичность 77,8%).				AUC	P-value
				0,727	0,001
Примечание:					
1. CIN – дисплазия шейки матки					
2. DTC – диатермоканизация					
3. ICD – истмико-цервикальная недостаточность					
4. KV22 – кровянистые выделения из половых путей до 22 недель					
5. MMP-2 – концентрация матриксной металлопротеиназы 2					
6. MP – метропластика					
7. POC_POS – расположение предлежащей плаценты в области рубца на матке.					

Таблица А.3. – Шкала риска развития кровянистых выделений у пациенток с приращением плаценты после 28 недель

После 28 недель гестации					
Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
DTC	4,14	1,66	25,9	4	0,003
PE	6,07	1,43	25,7	6	0,017
ICD	15,29	3,12	74,8	15	0,001
TP-MB	8,69	3,66	20,6	9	0,001
ВЗОМТ	2,42	1,102	5,3	2	0,032
KV 22-28 +	13,56	4,98	37,02	14	0,001
SumHyper более 4 локусов	2,4	1,87	6,65	2	0,046
NLR pre более 15,4	2,18	1,008	4,72	2	0,036
Сумма баллов больше 8 соответствует высокому риск развития КВ с точностью 80,5% (чувствительность 91,9%, специфичность 69,1%).				AUC	p-value
				0,911	0,001
Примечание: 1. DTC – дисплазия шейки матки 2. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 3. KV 22–28 + – кровянистые выделения из половых путей с 22 до 28 недель 4. NLR – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс 5. PE – полипэктомия 6. SumHyper – сумма баллов при оценке гиперваскуляризации по МРТ 7. TP-MB – угроза преждевременных родов 8. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.					

Таблица А.4. – Шкала риска преждевременных родов у пациенток с приращением плаценты

Риск преждевременных родов					
В 22 - 32 недели гестации					
Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
ICD	15,0	2,6	86,6	15	0,007
CIN	12,3	1,8	83,77	12	0,032
PE	8,64	1,34	55,55	9	0,049
DTC	20,67	2,67	160,15	21	0,016
Blut	25,48	2,83	229,33	25	0,001
KV 22–28 +	9,63	1,66	55,32	10	0,013
TP-MB	9,22	1,05	81,38	9	0,027
Сумма баллов более 25 указывает на крайне высокий риск преждевременных (до 32 недель) родов с чувствительностью 100% и специфичностью 82%.				AUC	p-value
				0,933	0,001
В 32 – 36 недель гестации					
Фактор риска	Отношение шансов	Доверительный интервал		Балл	p-value
AIT	3,54	1,1	11,36	3,5	0,033
ICD	15,27	3,12	74,8	15	0,001
EndAd	2,79	1,03	7,57	3	0,04
DTC	20,67	2,67	160,15	21	0,016
KV 22–28	13,57	4,98	37,02	13,5	0,001
KV 28 +	18,48	7,19	47,49	18,5	0,001
TP-MB	2,63	1,21	5,7	3	0,012
NLR	2,18	1,01	4,72	2	0,035
Grade 3	4,95	2,05	11,94	5	0,001
Сумма баллов 23 и больше указывает на высокий риск преждевременных (с 32 до 37 недель) родов с чувствительностью 81,1% и специфичностью 76,3%.				AUC	p-value
				0,888	0,001
Приложение: 1. AIT – аутоиммунный тиреоидит 2 Blut – кровянистые выделения из половых путей 3. CIN – дисплазия шейки матки 4. DTC – диатермоконизация шейки матки 5. EndAd – эндометриоз 6. Grade 3 – прорастание плаценты по данным МРТ и УЗИ 7. ICD – истмико-цервикальная недостаточность 8. KV 22-28 + – кровянистые выделения с 22 до 28 недель гестации 9. KV 28 + – кровянистые выделения из половых путей после 28 недель беременности 10. NLR – нейтрофильно-лейкоцитарный индекс 11. PE – полипэктомия 12. TP-MB – угроза преждевременных родов					