

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОНИКАРОВА НАТАЛИЯ ЮРЬЕВНА

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ АДГЕЗИВНО-
ИНВАЗИВНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОК С РУБЦОМ НА МАТКЕ

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 – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Ключевые регуляторные факторы плацентации и значение данных факторов в диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии.	15
1.2. Морфологическая оценка маточно-плацентарного комплекса при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Методы исследования	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациенток исследуемых групп.....	49
3.2. Морфологическая оценка биоптатов миометрия групп исследования..	92
3.3. Оценка факторов ангиогенеза в сыворотке крови и биоптатах миометрия исследуемых групп.....	103
3.4. Оценка основного фактора роста фибробластов в сыворотке крови и экспрессии данного фактора в биоптатах миометрия исследуемых групп	120
3.5. Сравнительная оценка цитотоксичности NK-клеток в группах исследования	122
3.6. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в биоптатах миометрия исследуемых групп.....	123
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	127

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	140
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	146
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Плацентарная адгезивно-инвазивная патология (ПАИП), соответствующая понятию *placenta accreta spectrum (PAS)* в международной литературе, относится к состояниям, представляющим угрозу для жизни матери в процессе родоразрешения [17]. Данная патология, объединяющая в себе все формы приращения плаценты от адгезии до глубокой инвазии [17], характеризуется высоким риском развития массивного кровотечения, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [55]. Материнская смертность при патологической инвазии плаценты в странах с низким и средним уровнями дохода достигает 7 %, что во многом обусловлено отсутствием своевременной антенатальной диагностики и неготовностью хирурга к соответствующему объему оперативного вмешательства при родоразрешении [68]. Согласно систематическому обзору с метаанализом, включавшему 20 исследований из 11 стран, частота материнской смертности при ПАИП составляет 1,3 % [45]. Кроме того, серьезной проблемой при патологической инвазии плаценты остаётся высокая частота гистерэктомий, сопряжённая с потерей репродуктивной функции [56]. Многоцентровое исследование, проведенное в 33 субъектах Российской Федерации в 2017–2023 гг., показало, что в 14,9% случаев пациенткам с ПАИП проводилась органоуносящая операция [12]. По данным недавнего систематического обзора с метаанализом, включавшего 154 исследования, выполненных в 42 странах, средняя частота экстренной гистерэктомии при ПАИП составила 38 % и в значительной степени обусловлена отсутствием информированности хирургической бригады о степени патологической инвазии и развитием кровотечения, которое не позволяло провести органосохраняющую операцию [63]. Следует отметить, что экстренные

гистерэктомии чаще сопровождаются повреждением мочевыводящих путей и кишечника [81].

В последние десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости ПАИП. В конце XX века насчитывалось около 1:2510 гистологически подтвержденных случаев ПАИП [95], к 2002 году частота встречаемости аномальной инвазии плаценты составила 1:533 [126], а к 2011 году возросла до 1:272 среди родов [96]. Наиболее значимым фактором риска развития ПАИП считается перенесённое кесарево сечение в анамнезе [1; 77; 79; 98]. По результатам, полученным российскими учеными в клинических исследованиях, выявлено, что риск патологического приращения плаценты увеличивается в случае несостоятельности рубца на матке [11]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доля кесарева сечения среди общего количества родов возросла с 7% в 1990 году до 21% к 2021 году [32]. По данным литературы, рост частоты оперативного родоразрешения напрямую сопровождается увеличением распространённости ПАИП [100]. Важно отметить, что у пациенток с рубцом на матке риск патологического приращения плаценты существенно возрастает при наличии предлежания плаценты [36; 80; 100; 101]. Однако не у всех женщин, перенесших кесарево сечение в анамнезе, развивается приращение плаценты [89]. Патологическая инвазия плаценты может развиваться и при отсутствии кесарева сечения в анамнезе, при этом к значимым факторам риска относят искусственное прерывание беременности, выскабливание полости матки, миомэктомию, гистероскопию (в том числе с адгезиолизисом) и абляцию эндометрия [102]. Однако вопрос о степени влияния каждого из указанных факторов остается дискуссионным.

Для обеспечения безопасного ведения и своевременного направления пациенток с патологическим приращением плаценты в родовспомогательные учреждения III уровня на сегодняшний день необходимо совершенствование ранней диагностики [80]. В соответствии с результатами недавнего систематического обзора с метаанализом ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией и магнитно-резонансная томография (МРТ) обладают сходными

показателями чувствительности и специфичности в диагностике ПАИП: 90% и 83% для УЗИ; 89% и 87% для МРТ соответственно [83]. Однако существенная доля случаев ПАИП остается не распознанной до момента родоразрешения [64]. В связи с этим, представляется актуальным поиск дополнительных методов, направленных на достижение высокой точности в определении наличия и степени аномальной инвазии плаценты. В литературе представлены данные исследований, посвящённых изучению различных биохимических маркеров, рассматриваемых в качестве потенциальных инструментов для ранней диагностики и оценки степени ПАИП.

В качестве возможных биомаркеров активно рассматриваются факторы ангиогенеза, однако по данным метаанализа, представленные в литературе результаты гетерогенны и не позволяют сделать однозначных выводов относительно диагностической значимости данных факторов [26]. Другим направлением поиска биомаркеров при ПАИП является изучение медиаторов воспаления, сопровождающих патологическую инвазию плаценты, в частности семейства матриксных металлопротеиназ [8; 104; 127]. Но диагностическая ценность матриксных металлопротеиназ остается недоказанной в связи с ограниченным числом наблюдений и методологической разнородностью исследований. Особый интерес представляет изучение натуральных киллеров (NK-клеток), как индикаторов нарушения иммунного гомеостаза в зоне плацентации при патологической инвазии, однако имеющиеся исследования в этом направлении малочисленны [38; 75].

Таким образом, комплексное изучение биомаркеров на основании молекулярных механизмов приращения плаценты является необходимым для оценки их прогностической ценности и возможного использования в дополнение к лучевым методам диагностики.

Цель исследования

Усовершенствовать методы диагностики плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток с рубцом на матке для прогнозирования интраоперационной кровопотери и профилактического применения кровесберегающих технологий.

Задачи исследования

1. Оценить дополнительные клиничко-анамнестические факторы риска плацентарной адгезивно-инвазивной патологии при расположении плаценты в области рубца на матке.
2. Изучить морфологическую структуру биоптатов миометрия в зоне рубца на матке при различных степенях плацентарной адгезивно-инвазивной патологии.
3. Сопоставить концентрацию плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови и экспрессию васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) в биоптатах миометрия групп исследования. Оценить прогностическую значимость данных факторов в сыворотке крови беременных с расположением плаценты в области рубца на матке в отношении объёма кровопотери при родоразрешении.
4. Сравнить уровень основного фактора роста фибробластов в сыворотке крови и экспрессию его в биоптатах миометрия у пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией и в группах сравнения. Определить значение данного фактора в сыворотке крови беременных с расположением плаценты в области рубца на матке в прогнозировании кровопотери при родоразрешении.
5. Оценить экспрессию металлопротеиназы 2-го типа и ингибиторов металлопротеиназ 1-го и 2-го типов в биоптатах миометрия у пациенток исследуемых групп.

6. Оценить степень цитотоксической активности периферических NK-клеток в отношении клеток трофобласта у пациенток исследуемых групп.

Научная новизна исследования

Впервые получено систематическое описание морфологии миометрия в зоне рубца на матке после кесарева сечения у женщин с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией. При плацентарной адгезивно-инвазивной патологии за пределами зоны инвазии установлены морфологические признаки отека и разволокнения миометрия, гипervasкуляризации и полнокровия сосудов с периваскулярным разрастанием рыхлой волокнистой соединительной ткани и продуктивного воспаления.

На основании изучения сосудистых факторов в сыворотке крови и в биоптатах миометрия в группах с расположением плаценты в области рубца на матке описан механизм, при котором антиангиогенный потенциал fms-подобной тирозинкиназы-1 не в полной мере компенсирует действие плацентарного фактора роста и оказывается недостаточным для препятствия гипervasкуляризации и инвазии плаценты в стенку матки при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии.

Впервые проведена оценка цитотоксической активности NK-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта линии Jeg-3 у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке в третьем триместре беременности. Установлено снижение цитотоксической активности NK-клеток у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке без приращения плаценты по сравнению с физиологической беременностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены дополнительные клиничко-анамнестические предикторы ПАИП у женщин с РПОМ, включая предлежание плаценты, угрозу прерывания беременности во II триместре после 17 недель гестации и угрозу преждевременных

родов в III триместре, кровотечение после 26 недель беременности и анемию во II триместре. У беременных с РПОРМ по сравнению с пациентками с ПАИП установлено более высокое отношение sFlt-1/PlGF в сыворотке крови, что отражает выраженный антиангиогенный потенциал. Положительный характер корреляции между sFlt-1 и PlGF при ПАИП и отрицательный при РПОРМ без ПАИП свидетельствуют о различиях в системе регуляции ангиогенеза. Доказано, что отношение sFlt-1/PlGF ниже 4,75 ассоциировано с высокой вероятностью приращения плаценты у беременных с РПОРМ в третьем триместре беременности (чувствительность = 91,4%; специфичность = 91,7%).

Установлена более высокая концентрация ангиогенного PlGF при ПАИП, чем в группе с РПОРМ, которая, по-видимому, характеризует гиперваскуляризацию миометрия за пределами зон инвазии плаценты, что может создавать дополнительные риски кровотечения при родоразрешении. Установлено пороговое значение PlGF, равное 368,05 пг/мл, выше которого увеличивается вероятность ПАИП у пациенток с РПОРМ (чувствительность = 94,3%; специфичность = 91,3%).

Построена регрессионная модель, показавшая обратную зависимость между отношением sFlt-1/PlGF и объёмом интраоперационной кровопотери у пациенток с РПОРМ ($p < 0,001$). При увеличении отношения sFlt-1/PlGF в 2 раза, объём кровопотери снижается на 20,9%. Разработанная модель позволяет прогнозировать интраоперационную кровопотерю более 801 мл с чувствительностью 70,0% и специфичностью 75,5% у пациенток с РПОРМ.

Концентрация bFGF в сыворотке крови беременных с РПОРМ как с ПАИП, так и без нее, превышающая содержание данного фактора при нормальной беременности ($p = 0,007$; $p = 0,017$), по всей видимости, отражает сохранность процессов тканевого ремоделирования в зоне рубца независимо от наличия патологической инвазии хориона. Однако наиболее высокий процент bFGF окрашенных структур в миометрии при ПАИП подтверждает вклад данного фактора в патогенез аномальной инвазии плаценты и свидетельствует об активации местных репаративных и ангиогенных процессов, индуцированных инвазивным ростом хориальных ворсин.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явились принципы доказательной медицины и системного подхода, обеспечивающие комплексное изучение плацентарной адгезивно-инвазивной патологии как многофакторного процесса. В работе использованы общенаучные методы (наблюдение, сравнение, анализ и синтез, индукция и дедукция) и специальные методы (анализ клинико-анамнестических данных, включая результаты УЗИ с доплерографией и МРТ маточно-плодово-плацентарного комплекса; иммуноферментный анализ периферической крови на sFlt-1, PlGF и bFGF; гистологическое и иммуногистохимическое исследование с антителами к VEGF, bFGF, MMP-2, TIMP-1,2; морфометрия).

Диссертационное исследование выполнено по типу «случай–контроль» и включало три последовательных этапа:

1. Проспективный сбор материала. На данном этапе в исследование включено 160 пациенток, которые составили 3 группы: группа 1 (n=55) – беременные женщины с РПОРМ и ПАИП; группа 2 (n = 55) – беременные с РПОРМ без ПАИП; группа 3 (n = 50) – женщины с физиологической беременностью. Набор пациенток, наблюдение и родоразрешение осуществлялись в Перинатальном центре ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

2. Ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода.

3. Этап математического анализа полученных результатов.

Диссертационное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период 2022 по 2025 гг. в рамках Государственного задания 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке».

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. При изучении 58 клинико-анамнестических факторов у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке выявлено четыре наиболее значимых фактора, ассоциированных с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией: предлежание плаценты, угроза прерывания беременности во II триместре после 17 недель и в III триместре, кровотечение из половых путей после 26 недель гестации. Также получена прогностическая модель для дифференциации 2 и 3 степеней инвазии плаценты в третьем триместре по клинико-анамнестическим данным.

2. В группе с расположением плаценты в области рубца на матке и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией при морфологическом исследовании миометрия выявлены гипervasкуляризация и полнокровие сосудов, сопровождающиеся более высокой интенсивностью экспрессии VEGF, чем в группах сравнения и контроля. При изучении содержания сосудистых факторов роста в системном кровотоке в третьем триместре беременности установлено, что концентрация ангиогенного PlGF в сыворотке при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии не отличается от концентрации данного фактора при нормальной беременности. Выявленные изменения свидетельствуют о локальном повышении синтеза VEGF в области гипervasкуляризации при приращении плаценты. Установлено, что концентрация bFGF в сыворотке крови не различается между группами с рубцом на матке при наличии и отсутствии приращения плаценты, но выше в данных группах, чем при физиологической беременности. Однако процент bFGF окрашенных структур в миометрии при наличии приращения плаценты выше, чем в группах сравнения, что свидетельствует о возможной локальной активации процессов ангиогенеза и обуславливает дополнительные риски кровотечения при метропластике.

3. Установлено высокое содержание PlGF и низкое отношение sFlt-1/PlGF в третьем триместре при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии в сравнении с группой с расположением плаценты в области рубца без плацентарной

адгезивно-инвазивной патологии. Концентрация PlGF $\geq 368,05$ пг/мл и отношение sFlt-1/PlGF $\leq 4,76$ ассоциированы с высокой вероятностью приращения плаценты (ОШ = 115,5, 95% ДИ 17,8–750,13; ОШ = 117,3 95% ДИ 18,1–761,1 соответственно). На основании полученных данных разработана модель, позволяющая оценить риск плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке с точностью 97%.

4. Установлена ассоциация между повышением отношения sFlt-1/PlGF, отражающего антиангиогенный потенциал, и снижением объёма интраоперационной кровопотери у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке, что может служить основанием для использования данного показателя в качестве маркера, прогнозирующего объём кровопотери при кесаревом сечении с метростомией (чувствительность 70,0%, специфичность 75,5%).

5. При расположении плаценты в области рубца на матке установлена повышенная экспрессия TIMP-1 и TIMP-2 миометрия в совокупности со сниженной цитотоксической активностью периферических NK-клеток при сравнении с физиологической беременностью. При плацентарной адгезивно-инвазивной патологии установлено, что процент MMP-2 окрашенных структур на 33,3% и 20% выше, чем в группах сравнения и контроля соответственно, но процент окрашенных TIMP-1,2 структур меньше, чем в группе с расположением плаценты в области рубца на матке без приращения плаценты. Повышенная активность ингибиторов металлопротеиназ и сниженная цитотоксическая активность NK-клеток при беременности с расположением плаценты в области рубца на матке свидетельствуют о наличии механизма, препятствующего деградации внеклеточного матрикса и глубокой инвазии плаценты.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность диссертационного исследования обеспечена научно обоснованной методологией, репрезентативностью выборки и корректной статистической обработкой данных.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, из которых 3 статьи представлены в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621558 от 17.05.2023.

Результаты диссертационного исследования представлены на конкурсе молодых ученых в рамках XXIV Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2023» Российской ассоциацией молодых специалистов акушеров-гинекологов (РАМСАГ), на III Молодежной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», (г. Ташкент, Узбекистан).

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведён аналитический обзор литературы, осуществлён отбор пациенток в исследование в соответствии с критериями включения, собран анамнез и проанализированы клинико-анамнестические данные. Автор принимал участие в сборе материалов исследования, в том числе биообразцов периферической крови и биоптатов миометрия. Автором осуществлена морфологическая оценка полученных результатов в сотрудничестве с профильными специалистами. Автор выполнил систематизацию и обобщение полученных результатов.

Благодарности

Выражаем благодарность за помощь в проведении исследования сотрудникам подразделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России: клинικο-диагностической лаборатории (заведующий Центральной клинικο-диагностической лабораторией, к.м.н., доцент Васильева Елена Юрьевна); научно-исследовательской лаборатории патоморфологии (зав. НИЛ 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); акушерскому отделению патологии беременности Перинатального центра (заведующий – д.м.н., профессор Осипова Наталья Анатольевна, врач акушер-гинеколог, к.м.н., Шелепова Екатерина Сергеевна); родовому отделению Перинатального центра (заведующий – Николайшвили Лариса Ивановна); к.ф.-м.н., ведущему научному сотруднику научно-исследовательской лаборатории биостатистики Барту Виктору Александровичу.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает в себя введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключение, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений и список литературы. Диссертационное исследование представлено на 165 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 129 источников, включая 13 отечественных и 116 зарубежных. Работа содержит 54 рисунка и 35 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ключевые регуляторные факторы плацентации и значение данных факторов в диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Факторы, определяющие нормальную плацентацию

Нормальная плацентация обусловлена различными механизмами, решающее значение среди которых имеют клеточная дифференцировка трофобластической стволовой клетки, инвазия цитотрофобласта и ремоделирование спиральных артерий [57]. Важно отметить, что уже во время имплантации клетки трофэктодермы начинают пролиферировать и формировать примитивный синцитий, который продуцирует матриксные металлопротеиназы-2,9 (ММР-2,9), обеспечивающие деградацию внеклеточного матрикса базального слоя эндометрия и полное погружение бластоцисты [57]. Несмотря на классическое представление о наличии двух волн клеточной инвазии (на 6-8 неделе после оплодотворения и до 18 недели гестации соответственно) [115], отечественные авторы отмечают максимальную инвазивную активность цитотрофобласта в центре плаценты к 18-24 неделям и продолжение периферической миграции до 30 недели беременности [5]. При этом начальный этап инвазии, главным образом, зависит от полноценного формирования цитотрофобластической оболочки, истончение или фрагментация которой может привести к чрезмерной инвазии и ремоделированию спиральных артерий [30]. Известно, что клетки вневорсинчатого трофобласта (ВВТ), которые играют ключевую роль в инвазии трофобласта вглубь эндометрия, развиваются из стволовой клетки трофобласта [48], но динамика пролиферации и дифференцировки трофобласта остается предметом интереса ученых [40].

Линия ВВТ возникает из многослойных цитотрофобластов на вершинах первичных ворсин и проходит ряд строго регулируемых этапов дифференцировки, позволяющих перейти от типичного эпителиального фенотипа, связанного с базальной мембраной, к миграционному/инвазивному мезенхимальному фенотипу

[46]. По мере отдаления от ворсин, клетки ВВТ активируют молекулы инвазии (интегрин $\alpha 1\beta 1$), снижают активность молекул эпителиального фенотипа (Е-кадгерин), и повышают активность MMP-2 и MMP-9, которые разрушают децидуальный внеклеточный матрикс [59; 66]. По мнению некоторых авторов, инвазия клеток трофобласта в стенку матки происходит подобно эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) при заживлении ран и местной инвазии опухоли при злокачественном процессе [46]. Другие авторы утверждают, что несмотря на сходные изменения экспрессии генов при злокачественном процессе и дифференцировке клеток трофобласта (снижение уровня Е-кадгерина, увеличение уровня $\alpha 5$ и $\beta 1$ интегрина и MMP-2,9), между данными процессами наблюдаются существенные различия: трофобластическая инвазия имеет пространственные и временные ограничения, в ее развитии отсутствуют опухолевые мутации, хаотичная пролиферация и метастатический потенциал [28].

Выживанию и сохранению инвазивной способности ВВТ способствует лейкоцитарный человеческий антиген HLA-G, который экспрессируется на клетках трофобласта во время беременности вместо классических антигенных молекул HLA-A и HLA-B, позволяя предотвратить презентацию "чужих" пептидов децидуальным клеткам-естественным киллерам (dNK, decidual natural killer cells), макрофагам, дендритным клеткам и T-reg-клеткам децидуальной оболочки и непосредственно инактивируя действие цитотоксических NK-клеток [60]. Многочисленными исследованиями показано, что dNK-клетки играют важную роль в регуляции иммунной толерантности при инвазии ВВТ и ремоделировании спиральных артерий путем синтеза хемокинов и цитокинов в зоне МПК, в том числе фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor А, VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов С (VEGF-C) и плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF), а также ангиопоэтинов 1 и 2 (Ang-1, Ang-2) [103; 120]. VEGF-A, или VEGF и PlGF относятся к одному семейству и являются основными факторами ангиогенеза при формировании плаценты [21]. VEGF связывается с двумя семействами рецепторов на эндотелиальных клетках сосудов: KDR (VEGFR-2) и Flt-1 (VEGFR-1), тогда как гомодимеры PlGF не имеют сродства

к рецепторам KDR, но связываются с рецептором Flt-1 с высокой аффинностью путем вытеснения VEGF из рецептора Flt-1, позволяя ему связываться с активным рецептором KDR [31]. Таким образом, при связывании с рецептором семейства KDR (VEGFR-2), VEGF оказывает проангиогенный эффект, но при взаимодействии PlGF и VEGF с растворимым рецептором семейства Flt-1 (VEGFR-1 или fms-подобная тирозинкиназа-1 sFlt-1), происходит блокирование и подавление ангиогенной функции данных факторов [21].

Важным фактором, регулирующим процессы клеточной пролиферации, миграции и дифференцировки, является основной фактор роста фибробластов (bFGF или FGF2). В условиях нормальной беременности данный фактор активно экспрессируется в трофобласте, децидуальной ткани и сосудистом эндотелии, участвуя в формировании плацентарного ложа и неоангиогенезе [52]. В исследованиях *in vitro* bFGF индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, образование сосудистых структур и усиливает экспрессию ангиогенных факторов VEGF и Ang-2 [52]. В дополнение к ангиогенезу, bFGF участвует в децидуализации путем активации рецепторов FGFR, что в свою очередь, приводит к запуску тирозинкиназных путей, стимулирующих дифференцировку, синтез цитокинов и ангиогенных факторов, которые формируют среду, поддерживающую инвазию трофобласта, а также иммунную адаптацию в зоне «мать–плацента–плод» [53]. Экспериментальные данные показали, что синтез bFGF находится под контролем прогестерона: ингибирование активности рецепторов к прогестерону (PR) в эндометрии приводит к увеличению экспрессии и связывания bFGF в месте имплантации [16]. Прогестерон опосредованно подавляет экспрессию bFGF в эндометрии за счёт индукции транскрипционного фактора Hand2, за счет чего происходит ограничение пролиферативного влияния эстрогенов и создание рецептивной среды для имплантации [111].

Параллельно с децидуализацией происходит трансформация спиральных артерий. Клетки ВВТ мигрируют в децидуальную оболочку, а затем проникают в спиральные артерии и способствуют их ремоделированию за счет образования

«пробок» [108]. По мнению ряда авторов, таким образом формируется гипоксическая среда, которая стимулирует выработку ангиогенных факторов из семейства VEGF, экспрессия которых находится под контролем гипоксического индуцируемого фактора (HIF) [129]. Однако другие авторы утверждают, что условия низкого содержания кислорода, в котором развивается трофобласт, нельзя однозначно назвать гипоксическими [62].

Актуальным вопросом остается механизм ремоделирования радиальных артерий, так как структурные изменения в маточном кровообращении предшествуют увеличению маточного кровотока, а не являются реакцией на это увеличение [62]. Ряд авторов полагает, что ремоделирование радиальных артерий, роль которых возрастает к 16–20 неделям гестации, зависит не от трофобласта, а происходит с помощью паракринных механизмов в ответ на синтезирующиеся в плаценте прогестерон, эстроген, плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые оказывают долгосрочное воздействие на реактивность сосудов путем изменения продукции синтетазы оксида азота, или уровня внутриклеточного кальция [70; 110].

В процессе плацентации формируется сложная система взаимодействия между организмами матери и плода, представляющая собой не только биологический барьер, но и специализированный орган межклеточной коммуникации, обеспечивающий иммунную толерантность, обмен сигналами и питательными веществами [128]. Взаимодействие происходит на молекулярном, клеточном и системном уровнях: трофобласт инициирует контролируемую инвазию в децидуальную ткань, и иммунная система матери переходит в режим активной толерантности [116]. Формирование фето-плацентарного комплекса сопровождается не только локальными (в зоне имплантации), но и системными изменениями в организме беременной, включая иммунную модуляцию, гормональный ответ и сосудистую адаптацию [73]. В то же время, продукция трофобластом сигнальных молекул и ростовых факторов обеспечивает аутокринно-паракринную регуляцию ангиогенеза, инвазии и иммунной толерантности на границе мать-плацента-плод [40; 116]. Таким образом,

нарушение сигнальных взаимодействий между трофобластом и материнским организмом может приводить к утрате контроля над инвазией, дефектам сосудистой перестройки и формированию патологических форм инвазии плаценты [30].

Ангиогенные и анитангиогенные факторы в патогенезе и диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

При ПАИП инвазия трофобласта сопровождается патологическим васкуло- и ангиогенезом, что, вероятно, вызвано изменением синтеза про- и антиангиогенных факторов. Однако исследования, определяющие роль факторов ангиогенеза при ПАИП, ограничены. Доказано, что повышение sFlt-1 и снижение PlGF ассоциировано с нарушением ремоделирования спиральных артерий при преэклампсии [27; 34], поэтому интерес представляет изучение соотношения данных факторов в условиях аномального ангиогенеза при ПАИП. В эксперименте на модели мышей, которым предварительно выполнялась гистеротомия, в последующие беременности были выявлены признаки приращения плаценты, сопровождающиеся гиперваскуляризацией и повышением уровня сывороточных ангиогенных факторов, эпидермального фактора роста (EGF), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) и снижением уровня антиангиогенных sFlt-1 и растворимого эндоглина (Eng) [120].

При оценке сосудистых факторов у беременных женщин в работе Zhang F. и соавторов (2022) обнаружено, что уровни PlGF статистически значимо выше, а sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF ниже в группе ПАИП, чем в группах с ПП без ПАИП и нормальной беременностью. Кроме того, концентрация sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF коррелировали с объемом кровопотери (коэффициент корреляции Пирсона равен $-0,288$ и $-0,301$ соответственно), что может отражать зависимость данных показателей от глубины трофобластической инвазии [42]. Аналогичные результаты, демонстрирующие взаимосвязь sFlt-1 и объем кровопотери при кесаревом сечении ($r = -0,358$, $p = 0,041$), получены в другой работе Zhang F. и

соавторов (2024). Авторы подчеркивают, что исключили влияние применяемых кровесберегающих технологий на результаты исследования, однако после корректировки групп по возрасту исследуемых пациенток и гестационному сроку забора периферической крови статистически значимая связь между объемом кровопотери и концентрацией sFlt-1 не подтвердилась ($p = 0,245$) [97].

Российскими учеными опубликован ряд аналогичных исследований, в которых проведено сравнение уровней ангиогенных и антиангиогенных факторов в сыворотке крови и ворсинах хориона у пациенток с предлежанием плаценты с признаками ПАИП и без патологического приращения плаценты [7;9]. Авторы выявили высокий уровень сывороточного PlGF, который коррелирует с глубиной инвазии, статистически значимое снижение соотношения sFlt-1/PlGF и снижение экспрессии sFlt-1 в ворсинах хориона, что указывает на локальный и системный характер ангиогенных нарушений при данной патологии. Тем не менее, значения сывороточных биомаркеров в данном исследовании показали низкие значения чувствительности и специфичности.

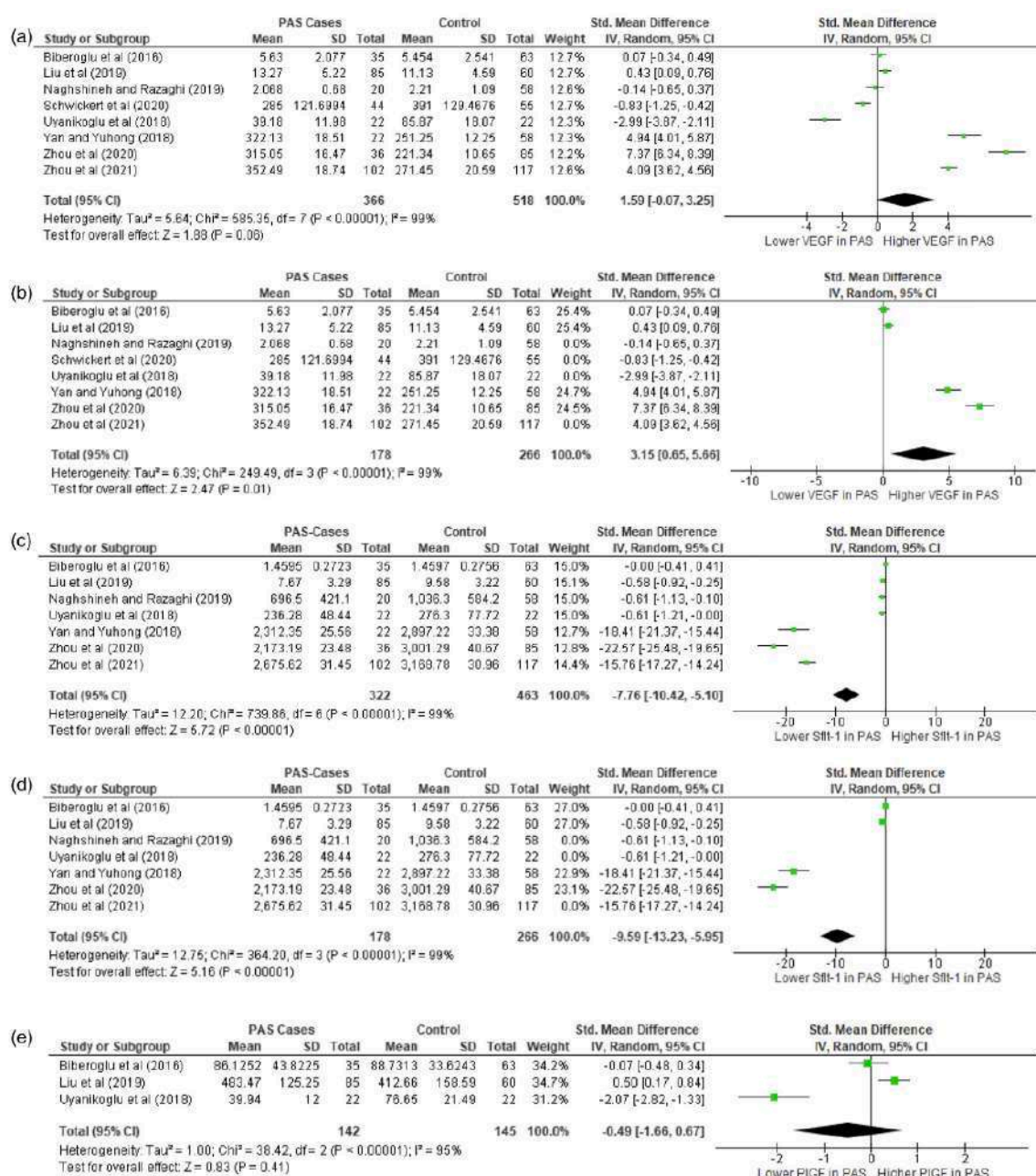
Некоторые исследования отмечают статистически значимо низкий уровень сывороточного sFlt-1 в группе беременных женщин с ПАИП по сравнению с физиологической беременностью [97; 107].

Faraji A. и соавторы выявили более высокий уровень PlGF в сыворотке крови с ПАИП по сравнению со здоровыми женщинами с нормальной беременностью, хотя концентрация сывороточного VEGF в данном исследовании не отличалась между исследуемыми группами [93]. Тем не менее, многоцентровое исследование показало, что у женщин с ПАИП уровень VEGF в сыворотке крови беременных с ПАИП значительно ниже, чем у женщин без патологий беременности (285 пг/мл, 95% ДИ 248–322 и 391 пг/мл, 95% ДИ 356–426 соответственно, $p < 0,01$) [72].

В исследовании Alessandrini L. и соавторов (2023) проведён сравнительный анализ уровней PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови, а также экспрессии указанных факторов в ворсинах хориона у женщин с предлежанием плаценты (контрольная группа) и беременных различной степенью приращения плаценты согласно классификации FIGO [112]. Установлено, что концентрация sFlt-1 в сыворотке

крови женщин с ПАИП выше, чем в контрольной группе. При этом уровень sFlt-1 в крови и экспрессия данного фактора в ворсинах хориона снижается по мере увеличения степени инвазии. Уровень PlGF в сыворотке крови не показал различий в группах, но его экспрессия в ворсинах хориона показала тенденцию к увеличению пропорционально степени инвазии [112].

В систематическом обзоре с метаанализом, проведенном в 2022 году, проведена оценка публикаций, посвященных изучению VEGF, PlGF и sFlt-1 у женщин с ПАИП [26]. В анализ включено 8 исследований (366 случаев ПАИП и 518 беременных контрольных групп), в которых оценивались концентрации указанных маркеров в сыворотке крови в третьем триместре беременности. Помимо обобщения результатов, авторы также провели стратифицированный анализ с учётом методологического качества работ, включая оценку риска систематической ошибки (Рисунок 1) [26].



Источник: Alzoubi O. et al. Association between placenta accreta spectrum and third-trimester serum levels // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2022. – Vol. 48, № 9. – P. 2363–2376. – DOI:

10.1111/jog.15330

Рисунок 1 – Forest plot анализа различных концентраций VEGF (a), PlGF (b, e) и sFlt-1 (c, d) в III триместре беременности между пациентками с приращением плаценты и контрольными группами

Согласно данным метаанализа, несмотря на общее увеличение средних значений VEGF и PlGF в группе ПАИП, наблюдается высокая гетерогенность исследований. После исключения работ с высоким риском систематической ошибки, статистическая значимость для PlGF была потеряна (SMD 0,82; 95% CI: –

0,63 – 2,26). В отличие от VEGF и PlGF, снижение уровней sFlt-1 в группе с ПАИП сохраняло достоверность как в общем анализе (SMD –7,76; 95% CI: –9,12 – –6,41), так и после устранения источников смещения. Таким образом, только sFlt-1 продемонстрировал стабильную ассоциацию с ПАИП и рассматривается авторами как потенциально надёжный биомаркер. Однако разнородность включённых в мета-анализ исследований, в том числе использование различных методов измерения факторов ангиогенеза, сроков беременности включённых пациенток на момент исследования, а также неоднородность контрольных групп, затрудняют формирование однозначных выводов и подчеркивают необходимость стандартизации подходов к исследованию биомаркеров при ПАИП.

Проведенный анализ литературы показал, что, несмотря на возрастающий научный интерес к изучению ангиогенных факторов при ПАИП, данные исследований противоречивы. Крайне ограничено количество исследований, в которых проведена оценка экспрессии сосудистых факторов и рецепторов к ним не только в сыворотке, но и непосредственно в тканях миометрия в зоне приращения плаценты. Накапливающиеся данные указывают на возможное преобладание ангиогенной активности в очаге инвазии, однако отсутствие единых критериев включения, различие в сроках гестации и методах оценки существенно затрудняют интерпретацию результатов. Таким образом, вопрос ангиогенного дисбаланса в патогенезе ПАИП требует дальнейшего изучения для оптимизации диагностических подходов.

Фактор роста фибробластов в патогенезе и диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Основной фактор роста фибробластов (bFGF) – ведущий член семейства FGF гепарин-связывающих факторов роста, который способствует как нормальному, так и патологическому ангиогенезу в эндометрии и децидуальной ткани [51]. Экспериментальные данные показали, что представители семейства FGF и их рецепторы высоко экспрессируются в тканях плаценты, особенно на ранних сроках

беременности [47]. Вне беременности экспрессия bFGF преимущественно определяется в эндометрии на эпителиальных клетках желез, а на ранних сроках беременности bFGF экспрессируется во всех типах клеток децидуальной ткани включая железистый эпителий и строму [53].

В доступной литературе исследования, посвященные изменению функциональной активности bFGF при патологиях, связанных с нарушением процессов ремоделирования и ангиогенеза в эндометрии/миометрии, малочисленны. Так, в единичных работах показано, что у пациенток с эндометриозом экспрессия bFGF в эндометрии увеличена [118].

Современные данные по содержанию bFGF при ПАИП ограничены. Недавнее исследование китайских авторов (2024) с участием 40 женщин с предлежанием плаценты, из которых у 25 был диагностирован ПАИП, показало отсутствие статистически значимых отличий уровня bFGF как в сыворотке крови, так и в месте имплантации плаценты, между группами с ПАИП и без приращения плаценты ($p > 0,05$) [83]. Однако в данном исследовании морфометрическая оценка результатов иммуногистохимии проводилась на различных участках: в группе без патологического приращения плаценты – в миометрии, а в группе с ПАИП в зоне инвазии хориона.

С учётом значимости рубца на матке как фактора риска патологического приращения плаценты, особый интерес представляет изучение влияния bFGF на формирование и состоятельность рубца. Экспериментально доказано, что bFGF, секретируемый макрофагами, эндотелием и миоцитами, активирует РКС/PI3K-АКТ/MAPK-сигнальные пути, стимулирует ангиогенез и клеточную пролиферацию в зоне рубца, а при его дефиците формируется неполноценный рубец [109]. Недостаток bFGF в зоне раны приводит к ухудшению отложения коллагена и нарушению формирования рубца, что клинически проявляется угрозой его несостоятельности [125].

Таким образом, данные об изменении концентрации bFGF в крови или экспрессии в области маточно-плацентарного комплекса при ПАИП на сегодняшний день отсутствуют. Однако учитывая его известную роль в

ангиогенезе и клеточной пролиферации, включая децидуализацию и формирование рубца после кесарева сечения – одного из ключевых факторов риска, – можно предположить его участие в развитии патологического приращения плаценты. Данный факт подчёркивает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Представители семейства матриксных металлопротеиназ в патогенезе и диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Существует мнение, что ВВТ при ПАИП обладает свойствами «более мезенхимальными», чем при нормальной беременности и соответствует более инвазивному фенотипу [29]. Одно из ключевых значений в процессе ЭМП имеют протеолитические ферменты из семейства металлопротеиназ (ММР), в частности, ММР-2 и 9, которые в норме синтезируются клетками трофобласта в I триместре беременности [65]. Важно отметить, что все ММР ингибируются четырьмя различными специфическими ингибиторами эндогенной ткани: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4. При этом все ММР ингибируются TIMP в их активной форме, за исключением ММР-2 и ММР-9, которые могут образовывать комплексы с TIMP в латентной форме.

Ряд авторов отмечает роль воспаления в патогенезе ПАИП [75; 86]. При микроскопии последов пациенток с ПАИП в плацентах наиболее часто обнаруживаются признаки хронического базального воспаления [6], в миометрии – изменения сосудистой мальперфузии, а также ретроамниотическое и субхориальное/межворсинчатое кровоизлияния [90]. Провоцирующим фактором в развитии воспаления в области маточно-плацентарной области является повреждение миометрия [120]. В обзоре Mirani и соавторов (2024) подчёркивается, что повышенная экспрессия ММР-9 в зоне рубца на матке после предыдущих хирургических вмешательств отражает нарушение процессов децидуализации и ремоделирования внеклеточного матрикса [74]. В зоне повреждения и хронического воспаления регенерация и рубцевание тканей сопровождаются

активацией макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток, которые продуцируют выработку EGF и другие факторы роста. В экспериментальном исследовании на клеточной линии HTR-8/SVneo, моделирующей инвазивный трофобласт, Malik и соавторы (2020) продемонстрировали, что под действием эпидермального фактора роста (EGF) происходит снижение экспрессии микроРНК miR-92a-1-5p – молекулы, участвующей в посттранскрипционной регуляции инвазии [69]. Это, в свою очередь, приводит к активации сигнальных путей через белки MAPK8 (JNK) и FAS, ассоциированных с клеточной миграцией и апоптозом. Последующей реакцией становится повышение экспрессии металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 при одновременном снижении экспрессии их ингибитора TIMP-1, что усиливает инвазивный потенциал трофобластоподобных клеток. Вероятно, EGF, опосредующий хроническое воспаление и рубцевание, может опосредовать активацию MMP с последующей чрезмерной инвазией трофобласта.

Публикации, посвященные оценке уровня MMP и TIMP в сыворотке крови и экспрессии в тканях маточно-плацентарной области, немногочисленны. В исследовании Li N. и соавторов (2021) показано, что индукция ЭМП сопровождается увеличением экспрессии MMP-2,9, виментина, N-кадгерина и снижением E-кадгерина в плацентах женщин с клиническими признаками ПАИП [76]. В исследовании отечественных ученых у беременных с ПАИП описано значимое ($p < 0,05$) повышение сывороточных уровней MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 по сравнению с беременными с ПП без ПАИП. Авторами определены концентрации, при превышении которых отмечается статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) с вероятностью приращения плаценты [8].

В исследовании Soyama H. (2020) и соавторов установлено, что при ПАИП, сочетающемся с предлежанием плаценты, экспрессия MMP-9 статистически значимо выше в ворсинах хориона, MMP-2,9 – в децидуальной оболочке по сравнению с физиологической беременностью [87]. Стоит отметить, что в данном исследовании экспрессия MMP-2 на децидуальных клетках при ПП, сопряженной с ПАИП, определялась в большей степени, чем с ПП без ПАИП. Аналогичные результаты получены в другом исследовании: умеренная (30,8%) или сильная

(42,3%) экспрессия ММР-2 наблюдалась в плацентарной ткани группы с ПАИП, в то время как большинство биоптатов из группы с физиологической беременностью имели отрицательное (32,3%), или слабое (38,7%) окрашивание [92].

Накопленные данные свидетельствуют об активном участии ММР-2 и ММР-9, а также их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2 в процессах патологической инвазии трофобласта при ПАИП. Повышенная экспрессия этих ферментов в зонах рубцевания и хронического воспаления, вероятно, опосредуется через EGF-зависимые сигнальные пути и сопровождается признаками эпителиально-мезенхимального перехода.

Согласно литературным данным, хроническое воспаление в зоне рубца матки при ПАИП сопровождается активацией EGF-зависимых путей, усилением экспрессии ММР-2 и ММР-9 и снижением уровней их ингибиторов. Повышение активности ММР рассматривается как один из ключевых механизмов реализации эпителиально-мезенхимального перехода, способствующего патологической инвазии трофобласта. При этом исследования, посвящённые этим молекулярным изменениям при ПАИП, остаются немногочисленными, что подчёркивает необходимость их дальнейшего изучения.

NK-клетки в патогенезе и диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

При беременности выделяют две ключевые субпопуляции NK-клеток: в периферической крови беременных женщин преобладают CD56dim NK-клетки (pNK) с низкой экспрессией CD 56, составляющие около 90% всех NK-клеток, основным назначением которых является уничтожение опухолево-трансформированных и вирус-инфицированных клеток [121]. Напротив, в эндометрии и децидуальной ткани доминируют маточные NK-клетки (uNK), характеризующиеся высокой экспрессией CD56 (CD56bright) [121]. В ранние сроки гестации uNK-клетки являются ведущей популяцией лимфоцитов маточно-плацентарного звена, достигая максимальной концентрации к 12-й неделе

беременности и составляя до 70% лимфоцитарного состава эндометрия. В дальнейшем их число постепенно снижается [58]. Согласно последним данным, uNK-клетки частично формируются из pNK-клеток [37].

Связывание uNK-клеток с HLA-G (неонатальным лейкоцитарным антигеном, экспрессируемым трофобластом) блокирует их цитотоксическую активность в отношении цитотрофобластических клеток [60]. Способность uNK-клеток участвовать в деградации внеклеточного матрикса и ремоделировании сосудов реализуется через секрецию ангиогенных молекул (Ang-1, Ang-2, PlGF, VEGF-A, VEGF-C), а также иммунных и ростовых факторов (IFN- γ , TGF- β 1) [124]. Это делает их потенциальными регуляторами трофобластической инвазии и сосудистой перестройки. При патологической плацентации характер их функционирования может претерпевать изменения.

В отличие от циркулирующих pNK-клеток, маточные uNK-клетки не только лишены выраженной цитотоксичности, но и играют роль в регуляции развития плаценты, влияя на миграцию трофобласта посредством секреции хемокинов, цитокинов и факторов роста [39]. Вместе с тем, активация рецептора KIR2DL4 на поверхности uNK-клеток инициирует синтез IFN- γ , который, обладая цитотоксическими свойствами, ограничивает чрезмерную инвазию экстравиллезного трофобласта [101]. Учитывая способность uNK-клеток формироваться из гемопоэтических предшественников непосредственно в ткани эндометрия, а также фенотипическое сходство с периферическими NK-клетками [71], представляется возможным рассматривать pNK-клетки в качестве одного из источников uNK и использовать их как модель для изучения взаимодействия с трофобластом [71]. Вместе с тем, следует принимать во внимание различия между этими популяциями, в том числе по экспрессии рецепторов CD16 и CD56.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о трансформации цитотоксического потенциала pNK-клеток при ПАИП, однако некоторые авторы указывают на связь между дефицитом uNK-клеток, дисбалансом IFN- γ и нарушением ремоделирования спиральных артерий при ПАИП [30; 122]. Исследования биоптатов плацентарной ткани показывают снижение плотности

НК-клеток при ПАИП по сравнению с нормальной беременностью [75]. Другими авторами выявлено уменьшение CD56bright НК-клеток в плаценте и CD56dim НК-клеток в крови у пациенток с ПАИП в сравнении с нормально беременностью у здоровых женщин [38].

Таким образом, роль маточных НК-клеток в регуляции инвазии трофобласта и ремоделировании спиральных артерий при нормальной беременности активно изучается. При ПАИП описаны изменения как в тканевом, так и в периферическом звене НК-популяции. Патогенетическая взаимосвязь между локальной и системной активностью НК-клеток позволяет рассматривать изменение характеристик рНК - клеток как потенциальный маркер нарушения иммунного надзора над трофобластической инвазией и основу для разработки неинвазивных методов ранней диагностики ПАИП.

1.2. Морфологическая оценка маточно-плацентарного комплекса при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Согласно классическим представлениям о локальных процессах в области маточно-плацентарного контакта, ключевым механизмом формирования ПАИП является дефект децидуализации в области рубцовой ткани, в результате чего ворсины хориона не встречают физиологического барьера и проникают вглубь миометрия [23; 117]. Однако по мнению некоторых ученых, деформация маточно-плацентарного контакта из-за плотных фибриноидных отложений приводит к потере нормальной плоскости разделения и аномальному прикреплению хориона [79]. Авторы утверждают, что ворсины не обладают инвазивными свойствами, а встраиваются в анатомически несостоятельную материнскую ткань, лишённую полноценного децидуального слоя и субдецидуального миометрия [105]. К тому же в данном систематическом обзоре ставится под сомнение существование истинного прорастания трофобласта через миометрий и серозную оболочку. Авторы предполагают, что в основе тяжёлых форм ПАИП лежат не деструктивные свойства трофобласта, а анатомические особенности и повреждения матки,

включая несостоятельность рубца. Данную позицию разделяют и другие исследователи, которые считают, что тяжелые степени приращения плаценты в большинстве случаев являются не инвазивными формами, а следствием несостоятельности децидуальной оболочки и расхождением рубца на матке [82; 85]. В то же время Saleh M. и соавторы (2022) представили морфологически подтверждённый случай инвазии ворсин хориона в стенку кишечника в зоне рубца после миомэктомии с интраоперационной и гистопатологической верификацией [88]. Данные морфологического исследования показали, что рубцовая ткань в зоне имплантации часто отсутствует, что ставит под сомнение роль рубца как обязательного патогенетического фактора. При этом случаи с патологическим приращением плаценты отличались сохранностью миометрия в соседних и более глубоких участках по сравнению с несостоятельностью рубца на матке, что указывает на иные механизмы формирования инвазии.

Несмотря на различные подходы к пониманию процессов трофобластической инвазии, все авторы отмечают сходные морфологические признаки патологического приращения плаценты. Одной из наиболее широко используемых систем стратификации приращения плаценты, в том числе при морфологической оценке, является классификация FIGO, предполагающая деление на три степени: accreta (Grade 1) – плотное прикрепление ворсин хориона к миометрию при отсутствии децидуальной оболочки; increta (Grade 2) – инвазия ворсин в толщу миометрия; percreta (Grade 3) – проникновение ворсин за пределы маточной стенки, включая серозную оболочку матки (Grade 3a), мочевого пузыря (Grade 3b) или иные структуры (Grade 3c) [78]. Экспертная группа под руководством Hecht J. отмечает, что традиционная классификация PAS, основанная преимущественно на степени инвазии, недостаточно отражает морфологическое разнообразие. Авторы предлагают отказаться от традиционных терминов в пользу описательной морфологической оценки [33]. В частности, акцент делается не столько на глубине инвазии, сколько на совокупности гистологических признаков (отсутствие децидуализации, инвазия внеклеточного трофобласта, фиброз, воспаление и пр.), с обязательным учётом клинико-анатомического контекста:

наличие рубцов, типа оперативного вмешательства, макроскопических данных. Исследователи отмечают, что применение данного подхода позволит учитывать сложность дифференцировки между нормальной и патологической плацентацией, особенно в случаях без гистерэктомии, и способствует более точной диагностике ПАИП.

Несмотря на наличие многочисленных публикаций, посвящённых инвазии хориона при ПАИП, лишь ограниченное число исследований детально описывают микроархитектонику миометрия в зоне патологического прикрепления. Некоторые из них описывают наличие сосудистых синусоидов, дезорганизованные гладкомышечные волокна в зоне прикрепления плаценты. Авторы подчёркивают отсутствие чёткой границы между децидуальной оболочкой и миометрием, что затрудняет гистологическую классификацию [75].

Таким образом, на сегодняшний день остаются разногласия о строении маточно-плацентарного контакта при патологическом приращении плаценты. В частности, нет единого мнения о причинах и механизмах неконтролируемой инвазии хориона. Кроме того, отсутствует систематизированное описание морфологических особенностей миометрия при различных степенях ПАИП, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период 2022 по 2025 гг. в рамках Государственного задания 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке». Исследование одобрено на заседании Этического комитета от 28.12.2022 (Выписка 2211-22) и утверждено на заседании проблемной комиссии по неонатологии, педиатрии, акушерству и гинекологии от 08.12.2022 г (Протокол заседания № 17).

Исследование имеет дизайн одноцентрового проспективного исследования по типу случай–контроль, в которое включено 160 пациенток после подписания информированного добровольного согласия. Отбор, включение в исследование пациенток и забор биологического материала проводились на базе Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Наблюдение и лечение беременных женщин осуществлялось в консультативно-диагностическом отделении для женщин, отделении патологии беременных, родовом отделении, отделении анестезиологии и реанимации и акушерском физиологическом отделении.

Исследуемые пациентки составили 3 группы:

1. Основная группа (Группа 1, $n = 55$) – беременные женщины с расположением плаценты в области рубца на матке (РПОМ) и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией.
2. Группа сравнения (Группа 2, $n = 55$) – беременные женщины с РПОМ.
3. Группа контроля (Группа 3, $n = 50$) – беременные женщины без гестационных осложнений.

Общие критерии включения для трех групп исследования:

1. Возраст от 18 до 47 лет.
2. Одноплодная беременность.
3. Самопроизвольно наступившая беременность.
4. Постановка на учет до 11 недель беременности.
5. Подписание добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Критерии включения в группу 1:

1. Рубец на матке после одной или более кесаревых сечений в анамнезе.
2. Расположение плаценты в области рубца на матке (РПОМ).
3. Признаки плацентарной адгезивно-инвазивной патологии по данным инструментальных методов диагностики (УЗИ, МРТ).

Критерии включения в группу 2:

1. Рубец на матке после одной или более кесаревых сечений в анамнезе.
2. Расположение плаценты в области рубца на матке (РПОМ).
3. Отсутствие признаков приращения плаценты по данным инструментальных методов диагностики (УЗИ).

Критерии включения в группу 3:

1. Отсутствие рубца на матке после кесарева сечения, миомэктомии.
2. Отсутствие признаков предлежания и вставания плаценты по данным инструментальных методов диагностики (УЗИ).
3. Плацента по передней стенке матки.

Критерии невключения для всех групп исследования:

1. Аномалии полового аппарата.
2. Тяжелые соматические патологии матери, сопровождающиеся выраженными изменениями ангиогенеза, сосудистой функции, иммунного ответа и тканевого ремоделирования и являющиеся известным фактором нарушения плацентации (хроническая артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 1 типа, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром и другие аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания).
3. Истмико-цервикальная недостаточность и привычный выкидыш.

4. Осложнения беременности такие, как гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, задержка роста плода, гемолитическая болезнь плода).

5. Плацентомегалия (трофобластическая болезнь, тромбогематома).

Критерии исключения для всех групп исследования:

1. Острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в третьем триместре беременности.

Дизайн исследования изображен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

На этапе первичного скрининга (28–32 недели гестации) обследовано 193 беременных женщин. Из них 33 пациентки не включены в исследование: 20 – в связи с наличием осложнений беременности (гестационный сахарный диабет у 7, преэклампсия у 9, задержка роста плода у 4 пациенток) и 13 – в связи с отказом от подписания информированного добровольного согласия. Таким образом, в исследование включено 160 женщин, подписавших информированное согласие.

При первом визите (28-32 недели беременности) выполнялся сбор анамнеза, общий, акушерский осмотр и отбор пациенток в исследование согласно критериям

включения и невключения. Проводилась оценка данных УЗИ у пациенток всех групп и МРТ у пациенток основной группы.

Проведен анализ результатов эхографии с доплерометрией, выполненных на аппарате Voluson E10, GE Healthcare. Для диагностики ПАИП по данным эхографии использовались критерии, утвержденные в клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), протоколах НМИЦ им. В.А. Алмазова, а также международных рекомендациях FIGO (2018) [2; 3; 54]. Специалистами ультразвуковой диагностики оценивались следующие эхографические признаки:

В В-режиме:

1. отсутствие или прерывистость гипоэхогенной зоны между миометрием и плацентой;
2. плацентарные лакуны, в том числе большие и часто содержащие видимый в двухмерном режиме турбулентный поток;
3. аномальная структура границы между маткой и стенкой мочевого пузыря;
4. деформация контура серозной оболочки матки за счёт выбухания плаценты в сторону соседнего органа (чаще мочевого пузыря).

В режиме 2D с ЦДК:

5. повышенная васкуляризация зоны между миометрием и задней стенкой мочевого пузыря;
6. гиперваскуляризация плацентарного ложа;
7. визуализация сосудов, отходящих от плаценты, идущих перпендикулярно от плаценты сквозь миометрий за пределы серозной оболочки вплоть до соседних органов;
8. параллельная субплацентарная или маточно-пузырная гиперваскуляризация и неоваскуляризация слизистой оболочки мочевого пузыря вместе с соединенными между собой сосудами образуют «рельсовый знак»;
9. сосуды с высокоскоростным кровотоком, направляющиеся из миометрия в плацентарные лакуны, вызывающие турбулентность.

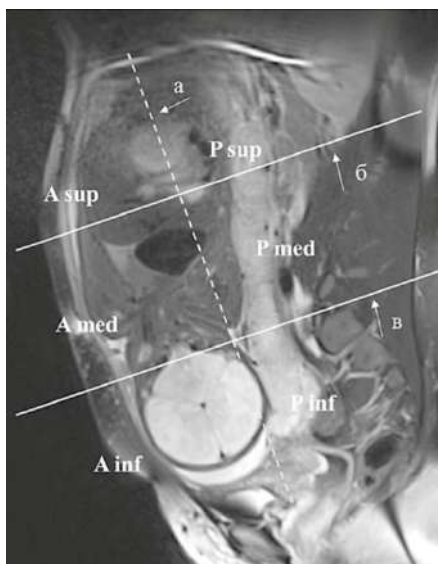
Для уточнения глубины и топографии аномальной инвазии плаценты беременным с УЗ-признаками ПАИП выполнялось МРТ согласно рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) и Клиническими протоколами ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология» ФГБУ НМИЦ им В.А.Алмазова МЗ РФ [100,102]. МРТ выполнялась на аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (Siemens, Германия) с получением многоплоскостных T1- и T2-ВИ без и с жироподавлением с использованием различных импульсных последовательностей с коротким временем сбора данных (SS-FSE, B-SSFP, GRE).

С целью диагностики и оценки степени инвазии по данным МРТ использовались 7 основных критериев:

1. тёмные внутриплацентарные полосы;
2. выбухание плаценты или наружных контуров матки;
3. исчезновение или фрагментация гипоинтенсивной ретроплацентарной линии;
4. истончение миометрия;
5. прерывистая стенка мочевого пузыря;
6. локальная экзофитная масса;
7. патологическая васкуляризация плацентарного ложа.

В отдельных случаях оценивались четыре дополнительных признака (асимметрия или утолщение плаценты, ишемический инфаркт, внутриплацентарная гиперваскуляризация, неоднородность плацентарной структуры) несмотря на то, что их диагностическая значимость остаётся предметом обсуждения.

Согласно рекомендациям, которые разработаны сотрудниками научно-исследовательской группы лучевых методов исследования в перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, МРТ выполнялось после 28 недель беременности [4]. Для описания результатов МРТ исследования использовалась топографо-анатомическая DASP-сегментация беременной матки (Рисунок 3) [4].



Источник: Методические аспекты разработки топографо-анатомической сегментации матки во II и III триместрах беременности методом магнитно-резонансной томографии / Е. Д. Вышедкевич, Е. С. Семенова, И. А. Мащенко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 51-59.

Рисунок 3 – Топографо-анатомическая DASP-сегментация матки (36 недель гестации)

Во второй визит, в сроках 32-34 недель гестации, проводилось клиническое обследование беременных женщин и подписание пациентками информированного добровольного согласия.

В третий визит (34 – 36 недель гестации), после клинического обследования беременной выполнялся забор биообразцов периферической крови для последующего проведения ИФА.

Четвертый визит соответствовал госпитализации пациентки для родоразрешения в условиях Перинатального центра. Забор биоптатов миометрия выполнялся при плановом кесаревом сечении с метропластикой у пациенток 1 и 2 групп; у 20 пациенток контрольной группы – при кесаревом сечении по экстренным акушерским показаниям или при наличии абсолютных противопоказаний родам через естественные родовые пути со стороны матери или плода. После отделения последа в ходе метропластики в основной группе и группе сравнения иссекался участок миометрия из зоны плацентарной площадки размерами 2,0×1,0 см. В группе контроля иссекался участок миометрия из зоны доступа в нижнем сегменте

матки размерами 2,0×1,0 см. Следует отметить, что в группу 1 включены пациентки с гистологическим подтверждением аномальной инвазии плаценты.

2.2. Методы исследования

Клинико-anamнестическая характеристика групп исследования

Для комплексной оценки клинико-anamнестических характеристик женщин исследуемых групп проведён анализ медицинской документации и данных, полученных при общем и акушерском осмотрах, опросе со сбором анамнеза во время беременности и при госпитализации на роды. В исследование включены сведения о соматическом статусе, акушерско-гинекологическом анамнезе, особенностях течения настоящей беременности. При поступлении в стационар проведена оценка жалоб, объективного статуса, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Проведен анализ предоперационной подготовки, основных параметров оперативного вмешательства, в том числе, применения высокотехнологичной медицинской помощи для профилактики кровопотери и течения послеоперационного периода.

Лабораторные методы исследования

Иммуноферментный анализ

Лабораторные исследования выполнялись в Центральной клинико-диагностической лаборатории (заведующий лабораторией – к.м.н., Е. Ю. Васильева).

После венепункции кровь забирали в вакуумные пробирки без антикоагулянта (тест-тубики с активатором свертывания) объёмом 6 мл. Образцы оставляли при комнатной температуре на 30–60 минут до полного образования

сгустка. Далее кровь центрифугировали при 2500 об/мин в течение 20 минут. Полученную сыворотку аккуратно отбирали в эппендорфы, избегая гемолиза и контакта со сгустком. В случае хранения до 6 месяцев образцы помещались в морозильную камеру при -40°C ; при необходимости длительного хранения – при -80°C . Повторное замораживание и оттаивание строго не допускались.

Для проведения исследования по оценке цитотоксической активности НК-клеток периферической крови в отношении клеток трофобласта (JEG-3) забор крови из периферической вены проводили утром натощак в вакуумные пробирки с антикоагулянтом гепарином. Доставка материала в лабораторию осуществлялась непосредственно после забора при температуре $+4^{\circ}\text{C}$, без замораживания.

Для количественного определения уровня основного фактора роста фибробластов (bFGF, FGF2) в сыворотке крови применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора Cloud-Clone Corp. (KHP), артикул SEAB311Hu (96 тестов) на планшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США). Метод основан на принципе «сэндвич»-ELISA: лунки микропланшета были предварительно покрыты моноклональными антителами против bFGF. В лунки вносили образцы сыворотки, стандарты и реагенты согласно инструкции производителя. После инкубации и промывания добавляли биотинилированные антитела (Detection Reagent A), затем – стрептавидин-HRP-конъюгат (Detection Reagent B). Реакцию визуализировали с использованием субстрата TMB, инкубация проводилась при $+37^{\circ}\text{C}$ в течение 15–20 минут, после чего добавляли стоп-реагент и измеряли оптическую плотность при 450 нм с использованием микропланшетного фотометра. Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации bFGF в образце. По данным стандартной кривой определяли количественное содержание bFGF в каждой пробе. Все пробы и стандарты анализировались в двойных повторностях. Диапазон количественного определения FGF2 составлял от 15,6 до 1 000 пг/мл, чувствительность метода – менее 6,3 пг/мл, согласно инструкции производителя.

Количественное определение уровня растворимой формы тирозинкиназы-1 типа fms (sFlt-1), представляющей собой циркулирующий вариант рецептора

сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), осуществляли с использованием метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на автоматизированной платформе Cobas e411 производства Roche Diagnostics GmbH (Германия). В качестве диагностического реагента применялись коммерческие тест-системы «Elecsys sFlt-1» от того же производителя, сертифицированные для клинических и научных исследований.

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.

Диапазон количественного измерения для sFlt-1, согласно технической документации тест-системы, составляет от 10 до 85 000 пикограмм на миллилитр (пг/мл).

Концентрация плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови также определялась методом электрохемилюминесценции на том же приборе – Cobas e411, с применением специализированного диагностического набора «Elecsys PlGF» (Roche Diagnostics GmbH, Германия). 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.

Диапазон измерения концентраций для данного маркера составляет от 3 до 10 000 пг/мл, что обеспечивает высокую точность и воспроизводимость как в норме, так и при патологических состояниях.

Метод ко-культуры НК-клеток и трофобласта

Определение цитотоксичности НК-клеток методом культивирования в среде DMEM в присутствии клеток трофобласта линии Jeg-3 проводилось на базе «ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта» по методике, разработанной в отделе иммунологии и межклеточных взаимодействий под руководством д.м.н., проф. засл. деятеля науки РФ С.А. Селькова.

В качестве мишеней для НК-клеток используются клетки трофобласта линии JEG-3 (ФТСС, Manssas, VA, США), моделирующие характеристики клеток трофобласта первого триместра беременности. Клетки культивируются в среде DMEM (Биолот, Россия) с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамина, 1% заменимых аминокислот и 1 мМ пирувата натрия (Sigma-Aldrich, США). Мононуклеарные клетки периферической крови пациентов, содержащие НК-клетки, выделяются стандартным методом скоростного центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографина (Histopaque-1077, Sigma, США). Для эксперимента клетки трофобласта дезинтегрируются, обрабатываются сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина (CFSE) и инкубируются в течение 4 часов во влажной атмосфере при $t +37^{\circ}\text{C}$ при 5% CO_2 с мононуклеарными клетками периферической крови в соотношении эффектор:мишень 0:1. Часть клеток трофобласта инкубировали в аналогичной культуральной среде без добавления мононуклеарных клеток для определения базовой гибели клеток трофобласта. После инкубации клетки обрабатываются раствором пропидия иодида в концентрации 2 мкг/мл при 4°C в течение 10 минут. Анализ гибели клеток-мишеней проводится с помощью проточного цитофлуориметра FACSCanto II (PI+) [104].

Морфологическое исследование биоптатов миометрия

Гистологическое исследование биоптатов 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 опытным патологоанатомом, специализирующимся на акушерской и гинекологической патологии, в соответствии со стандартным протоколом: 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).

Иммуногистохимическое исследование и морфометрический анализ

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием антител к VEGF (мышинное моноклональное антитело, клон VG1; Diagnostic BioSystems, Slough, Великобритания; разведение 1:50), MMP-2 (мышинное моноклональное антитело, клон 6E3F8; Abcam, США; разведение 1:50), FGF-2 (кроличье поликлональное антитело, Cloud-Clone Corporation, Houston, TX, США, 1:200), TIMP-1 (мышинное моноклональное антитело, клон RM0136-6A34; Abcam, США; разведение 1:50); TIMP-2 (мышинное моноклональное антитело, клон F27P3A4; Abcam, США; разведение 1:50).

Световая микроскопия гистологических и иммуногистохимических срезов проводилась с использованием микроскопа Leica DM 1000 (Япония). Морфометрические исследования осуществлялись на отсканированных гистологических препаратах, полученных с помощью гистосканера Aperio AT 2 (США).

При гистологическом исследовании оценивались следующие признаки: наличие и степень инвазии хориона и вневорсинчатого трофобласта; сохранность децидуальной ткани; особенности сосудистой сети; выраженность воспалительной инфильтрации; наличие/отсутствие кровоизлияний, некрозов и рубцовой ткани.

Морфометрическая оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров выполнена следующим образом:

1. Полученные сканы гистологических препаратов загружались в интерактивную облачную среду Google Colaboratory, где с использованием

библиотек openslide, math и PIL слайды разделялись на плитки размерами от 512×512 до 2048×2048 пикселей для последующей обработки (Рисунок 4).

```
def convert_svs_to_tiff(svs_path, output_dir, level=0, tile_size=512):
    """ Конвертирует файл SVS в несколько изображений TIFF с заданным увеличением.
    Args: svs_path (str): Путь к файлу SVS.
    output_dir (str): Папка для сохранения TIFF-изображений.
    level (int): Уровень увеличения (0 – максимальное разрешение).
    tile_size (int): Размер каждой плитки (в пикселях). """
    # Открытие файла SVS
    slide = openslide.OpenSlide(svs_path)
    # Получение размера изображения на указанном уровне
    dimensions = slide.level_dimensions[level]
    width, height = dimensions
    # Подсчет количества плиток по горизонтали и вертикали
    cols = math.ceil(width / tile_size)
    rows = math.ceil(height / tile_size)
    # Разбиение изображения на плитки
    for row in range(rows):
        for col in range(cols):
            # Координаты текущей плитки
            x = col * tile_size
            y = row * tile_size
            x_end = min(x + tile_size, width)
            y_end = min(y + tile_size, height)
            # Извлечение области
            tile = slide.read_region((x, y), level, (x_end - x, y_end - y))
            # Конвертация из RGBA в RGB
            tile = tile.convert("RGB")
            # Сохранение плитки в формате TIFF
            output_path = os.path.join(output_dir, f"tile_{row}_{col}.tiff")
            tile.save(output_path, format="TIFF")
    slide.close()
```

Рисунок 4 – Функция конвертации гистологического слайда формата SVS в набор плиток

2. Для каждого иммуногистохимического маркера подбирались индивидуальные цветовые пороги окрашивания, строились бинарные маски окрашивания. Далее проводилась кластеризация окрашенного изображения с помощью алгоритма regionprops для детекции количества экспрессирующих маркер клеток. Полученные изображения оценивались патологоанатомом для верификации точности распознавания окрашенных клеток (Рисунок 5).

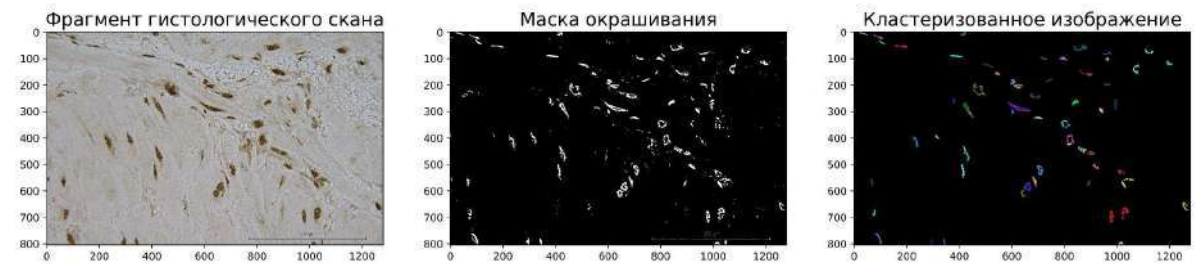


Рисунок 5 – Обработка гистологического изображения: построение маски окрашивания и выявление позитивно окрашенных клеток

3. С верифицированных патологоанатомом изображений были получены следующие метрики: количество окрашенных клеток на 1 мм², процент окрашенных пикселей, интенсивность окрашивания, которые были впоследствии обработаны статистическими методами (Рисунок 6).

```
def get_svs_size_in_mm(svs_path, tile_width, tile_height):
    """ Определяет размер скана SVS в миллиметрах.
    Args: sv_path (str): Путь к SVS файлу.
    Returns: tuple: (ширина в мм, высота в мм) """
    # Открываем SVS файл
    slide = openslide.OpenSlide(svs_path)
    # Получаем размеры в пикселях
    width_px, height_px = slide.dimensions
    # Получаем разрешение в микрометрах на пиксель
    mpp_x = float(slide.properties.get(openslide.PROPERTY_NAME_MPP_X, 0))
    mpp_y = float(slide.properties.get(openslide.PROPERTY_NAME_MPP_Y, 0))
    if mpp_x == 0 or mpp_y == 0:
        raise ValueError("Разрешение (MPP) не указано в метаданных файла.")
    # Получаем размеры в мкм
    width_mm = (width_px * mpp_x)
    height_mm = (height_px * mpp_y)
    return width_mm, height_mm

def analyze_staining_total(image_path, min_cluster_size = 100, lower_bound, upper_bound,
width_mm, height_mm):
    """ Анализ изображения для подсчёта метрик окрашивания.
    Args:
    image_path (str): Путь к изображению в формате .tiff
    min_cluster_size (int): Минимальный размер кластера для учёта (в пикселях)
    lower_bound (array): Нижняя граница цветового порога считывания позитивных зон (массив из
    3 значений для кодирования цвета по RGB, каждое значение в диапазоне 0-255)
    upper_bound (array): Верхняя граница цветового порога считывания позитивных зон (массив из
    3 значений для кодирования цвета по RGB, каждое значение в диапазоне 0-255)
    Returns:
    intensity (float): Интенсивность окрашивания
    staining_percentage (float): Процент окрашенной площади
    num_clusters_per_mm2 (float): Количество окрашенных кластеров на мм2
```

```

#####
# Открытие и конвертация изображения
image = Image.open(image_path).convert("RGB")
original = image.copy()
image = np.array(image)
# Определение границ окрашивания и формирования маски изображения
hsv_image = cv2.cvtColor(image, cv2.COLOR_RGB2HSV)
mask = cv2.inRange(hsv_image, lower_bound, upper_bound)
cv2.imwrite('mask.tiff', mask)
# Подсчет интенсивности и площади окрашивания
stained_pixels = cv2.bitwise_and(image, image, mask=mask)
intensity = cv2.mean(hsv_image[:, :, 2], mask=mask)[0]
stained_area = np.sum(mask > 0)
total_area = mask.shape[0] * mask.shape[1]
staining_percentage = (stained_area / total_area) * 100
# Кластеризация изображения и подсчет плотности кластеров
gray_image = cv2.imread('/content/mask.tiff', cv2.IMREAD_GRAYSCALE)
binary_image = (gray_image > 0).astype(np.uint8)
labeled_image, num_features = label(binary_image)
cluster_sizes = []
for region in regionprops(labeled_image):
    if region.area >= min_cluster_size: cluster_sizes.append(region.area)
num_clusters = len(cluster_sizes)
num_clusters_per_mm2 = num_clusters / (width_mm * height_mm)
return intensity, staining_percentage, num_clusters_per_mm2

```

Рисунок 6 – Функции получения исследуемых метрик с изображения

Методы статистического анализа полученных результатов

Статистический анализ данных производился с использованием математического пакета IBM SPSS Staticstics 26.0, StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc) и Python 3.10.

Непрерывные количественные величины проверялись на нормальность распределения с помощью показателей эксцесса и асимметрии, критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Данные описательной статистики при нормальном распределении приведены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения ($\pm SD$), а при распределении, отличном от нормального – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [$Q1-Q3$]. Сравнение признаков в трех группах при нормальном распределении

проведено с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, при однородной дисперсии применялся Критерий Тьюки, при разнородных – Критерий Геймса-Хауэлла. Сравнение количественных переменных при ненормальном распределении в трех группах выполнено с помощью критерия Краскела-Уоллеса с поправкой на множественные сравнения Бонферрони и post-hoc анализом, в двух группах – с помощью критерия Манна-Уитни. В некоторых случаях непрерывные количественные значения прологарифмированы для устранения асимметрии распределения. Для сопоставления средних величин в группах использованы средние геометрические.

Графическое представление количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному, осуществлялось в виде столбчатых диаграмм, отражающих средние значения с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для визуализации распределения количественных показателей с ненормальным типом распределения использовались ящичные диаграммы. На ящичных диаграммах представлены: медиана (горизонтальная линия внутри прямоугольника), межквартильный размах (границы прямоугольника соответствуют 25-му и 75-му перцентилям), «усы» (вертикальные линии, отражающие диапазон без выбросов), а также выбросы, изображённые в виде точек за пределами «усов».

Для описания частоты клинических признаков в виде категориальных величин использовались таблицы распределения по группам наблюдения, в которых показатели приводились в виде абсолютных значений (Абс.) и процентов (%). Сравнение данных признаков по группам проводилось с помощью четырёхпольных и многопольных таблиц с расчетом χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, при необходимости – с поправкой Бенджамини-Хохберга. Результаты post-hoc анализа обозначались как p_1 - p_2 , где субскрипт – номер группы. При этом для оценки ассоциации отдельных факторов с наличием ПАИП дополнительно рассчитывались отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, в которых наличие ПАИП рассматривалось в качестве исхода, а клинические признаки – в качестве фактора. Значения ОШ сопровождаются 95%

доверительными интервалами и р-значениями (точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона).

Сравнение уровня гемоглобина в разные периоды проведено с помощью критерия Уилкоксона. Изменения от одного периода к другому обозначены как p_1 - p_2 , где субскрипт – это условный номер периода. Графически динамика гемоглобина представлена в виде матричной диаграммы рассеяния. Количество койко-дней представлено в виде кривых дожития Каплана-Майера.

Для определения наличия связи между признаками использованы корреляции коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона или коэффициент ранговой корреляции r_s (ρ Спирмена). Между собой корреляции сравнивались с помощью теста Фишера. Для разделения групп по лабораторным показателям и клинико-anamнестическим данным выполнено построение дискриминантных функций, ROC-кривых. Для сопоставления двух непрерывных количественных показателей построены графики линейной регрессии с оценкой корреляций.

Уровень статистической значимости установлен в 0,05 (5%).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациенток исследуемых групп

Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Анализ соматического статуса пациенток исследуемых групп

В основную группу (группа 1) включены пациентки с расположением плаценты в области рубца на матке после одной или более операций кесарева сечения и диагностированной до родов ПАИП ($n = 55$). Группу сравнения (группу 2) составили 55 женщин с расположением плаценты в области рубца на матке после ≥ 1 кесаревых сечений без клинической картины ПАИП. Группа контроля (группа 3) включает 50 женщин с нормальной беременностью без рубца на матке и ПАИП.

Средний возраст пациенток основной группы составил $35,9 \pm 5,2$, группы сравнения – $34,9 \pm 5,3$ и в группе контроля – $29,9 \pm 4,6$ лет. При сравнении групп по возрасту выявлено, что женщины группы 1 и 2 не различаются между собой, но старше, чем беременные группы 3 ($p < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001^*$ $p_{3-1} < 0,001^*$). Женщины основной группы обратились в перинатальный центр в первом триместре беременности в 5,5% случаев, в 52,7% – во втором и в 41,8% – в третьем. Женщины, составившие группу сравнения, впервые обратились за консультацией в первом триместре беременности в 18,5%, во втором – в 37,0%, в третьем – в 44,4%. Пациентки контрольной группы в 18,0% случаев впервые посетили акушера-гинеколога Перинатального центра в первом триместре, в 40,0% – во втором, в 42,0% – в третьем. По времени первичного обращения в перинатальный центр пациентки трех групп не различались ($p = 0,15$).

Частота соматических заболеваний, в том числе патологии системы крови, сосудов, заболеваний щитовидной железы и хронических заболеваний, имеющих воспалительную и инфекционную этиологию, представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Частота соматических заболеваний в группах исследования

Нозология	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 55)		Группа 3 (n = 50)		p	V Крамера
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Тромбоцитопении и тромбоцитопатии	5	9,1	3	4,8	6	4,4	0,73	–
Варикозная болезнь	23	41,8	23	42,6	10	17,6	0,022*	0,216
АИТ, гипотиреоз на ЗГТ	4	7,4	11	20,0	5	10,0	0,67	–
ИМВП	14	25,5	15	27,3	10	20,0	0,67	–
Хр.з-ния ЛОР-органов	8	14,5	15	27,3	8	16,0	0,21	–
Хр.гастрит и ЯБ	13	23,6	12	21,8	8	16,0	0,61	–
З-ния ЖВП	1	1,8	5	9,1	3	6,0	0,24	–
Примечания 1. * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$. 2. АИТ – аутоиммунный тиреоидит. 3. ЗГТ – заместительная гормональная терапия. 4. ИМВП – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. 5. МКБ – мочекаменная болезнь. 6. ЯБ – язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки. 7. ЖВП – желчевыводящие пути.								

Различий в частоте тромбоцитопатии и тромбоцитопении, гипотиреозу, рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей, хроническим тонзиллитам и гайморитам, заболеваниям желудка и желчевыводящих путей среди женщин сравниваемых групп не выявлено. Варикозная болезнь чаще встречалась в группе 1 и 2 по сравнению с группой 3 ($p = 0,003$; $p_{3-1} = 0,024$; $p_{3-2} = 0,024$) (Рисунок 7).

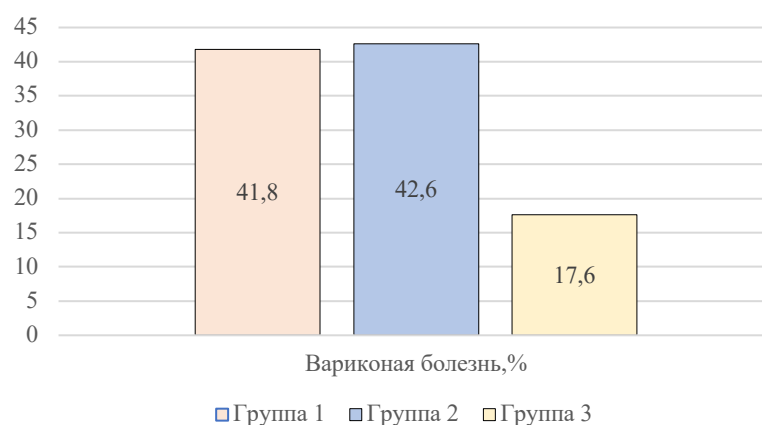


Рисунок 7 – Частота варикозной болезни в группах исследования

Отягощенный аллергологический анамнез (реакции гиперчувствительности 1 типа) встречался с частотой 18,2% в 1 группе, в 36,4% – во 2 и в 22,4% – в группе 3 и не различался между группами ($p = 0,15$).

Беременные женщины трех групп сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ): $Me = 22,86$, IQR [20,95–25,75] $кг/м^2$ в группе 1; $Me = 23,66$, IQR [21,5–27,07] $кг/м^2$ в группе 2 и $Me = 22,05$, IQR [20,94–25,71] $кг/м^2$ в группе 3 (Рисунок 8).

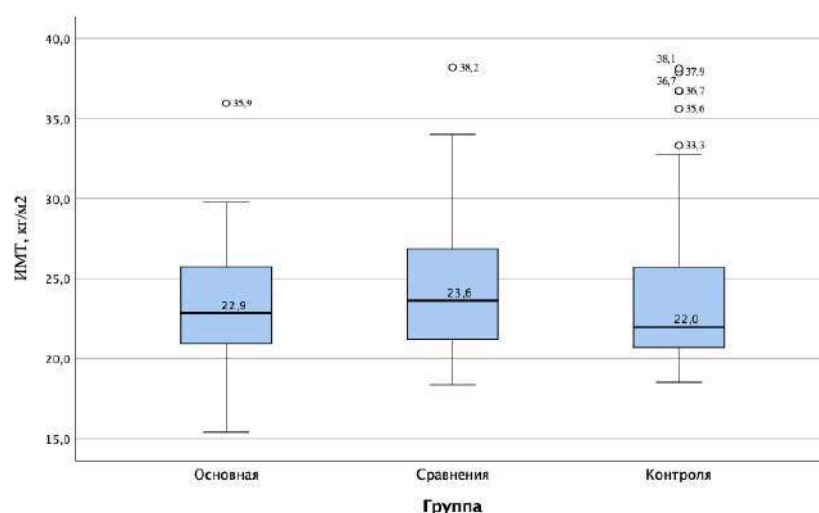


Рисунок 8 – Индекс массы тела ($кг/м^2$) у женщин исследуемых групп

Таким образом, пациентки исследуемых групп сопоставимы по соматическому статусу и не имели тяжелых хронических заболеваний. Следует отметить, что варикозная болезнь с одинаковой частотой выявлялась у пациенток групп 1 и 2, при этом её распространённость в данных группах выше по сравнению с группой 3 ($p = 0,003$).

Акушерско-гинекологический анамнез пациенток групп исследования

Количество беременностей в группах с РПОМ и ПАИП (Me = 4; IQR [3–5]; а также без ПАИП (Me = 4; IQR [3–5]) выше, чем в группе контроля (Me = 2; IQR [1–3]) ($p < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$, $p_{3-1} < 0,001$, $p_{2-1} = 0,7$). При сравнении количества родов в анамнезе более высокие результаты получены в основной группе (Me = 3; IQR [2–3,5]) и группе сравнения (Me = 3; IQR [2–4]), чем в группе контроля (Me = 1; IQR [1–2]) ($p < 0,001$; $p_{3-2} < 0,001$, $p_{3-1} < 0,001$, $p_{2-1} = 1,0$). Основная группа и группа сравнения сопоставимы по количеству родоразрешений путем кесарева сечения в анамнезе (Me = 2; IQR [1–2] и Me = 2; IQR [1–2,5] соответственно) ($p < 0,001$; $p_{2-1} = 1,0$, $p_{3-1} < 0,001$, $p_{3-2} < 0,001$). В группе контроля статистически значимо реже выполнялись внутриматочные вмешательства, в том числе, выскабливания полости матки (Me = 0; IQR [0–0]) по сравнению с основной группой (Me = 1; IQR [0–1]) ($p < 0,009$; $p_{3-1} = 0,007$). Важно отметить, что в группе 1 чаще, чем в группах сравнения суммарно встречались кровотечения в предыдущих родах ($p = 0,01$, $V = 0,22$), по количеству ручных обследований полости матки и проведенных гемотрансфузий различий нет. Как в основной ($n = 2$; 3,6%), так и в группе сравнения ($n = 2$; 3,6%), встречались женщины, перенесшие кесарево сечение по поводу ПАИП (Таблица 2).

Таблица 2 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа						p
	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 55)		Группа 3 (n = 50)		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
Беременность, №	4	3–5	4	3–5	1,5	1–2	p < 0,001; p ₃₋₂ < 0,001*; p ₃₋₁ < 0,001*; p ₂₋₁ = 1,0
Роды, №	3	2–3,5	3	2–4	1	1–2	p < 0,001; p ₃₋₂ < 0,001*; p ₃₋₁ < 0,001*; p ₁₋₂ = 1,0
Роды путем КС в анамнезе, n	2	1–2	2	1–2,5	0	0–0	p < 0,001; p ₃₋₂ < 0,001*; p ₃₋₁ < 0,001*; p ₁₋₂ = 1,0
Роды через ЕРП в анамнезе, n	0	0–0	0	– 0	0	0–1	p < 0,001; p ₂₋₃ = 0,001*; p ₁₋₃ = 0,001*; p ₂₋₁ = 1,0
ВПМ, n	1	0–1,5	0	0–1	0	0–0	p = 0,004; p ₃₋₁ = 0,001*; p ₃₋₂ = 0,09 p ₂₋₁ = 0,34
Осложнение родов в анамнезе	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	p

Продолжение Таблицы 2

Кровотечение в родах	8	14,5	4	7,3	0	0	$p_{1-(2+3)} = 0,003^*$; $V = 0,22$
Гемотрансфузия	5	9,1	4	3,1	0	0	0,08
Ручное обследование полости матки	5	9,1	1	1,8	2	4,0	0,22
Примечания 1. * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$. 2. ЕРП – роды через естественные родовые пути. 3. ВПМ – выскабливание полости матки.							

Следует отметить, что группы 1 и 2 не различались между собой по количеству беременностей, родов, кесаревых сечений и выскабливаний полости матки в анамнезе.

В группе с ПАИП одно кесарево сечение в анамнезе выполнено у 27 пациенток, две операции - у 18, три и более – у 11 женщин. В группе сравнения 25 женщин имели рубец на матке после одного кесарева сечения в анамнезе, 16 – после двух и 14 – после трех и более операций. Предлежание плаценты в анамнезе также встречалось у женщин основной группы ($n = 4$; 7,3%) и группы сравнения ($n = 2$; 3,6%).

Не найдено различий в частоте миомы матки среди пациенток трех групп, однако в группе контроля чаще встречались пациентки с наружным генитальным эндометриозом (Таблица 3).

Таблица 3 – Встречаемость гинекологических заболеваний среди женщин исследуемых групп

Заболевание	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Миома матки	9	16,4	14	25,5	5	10,0	0,13
НМЦ	3	5,5	2	3,6	4	8,0	0,63
Эндометриоз	3	5,5	0	0	5	10,0	0,047*
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$							

Беременные женщины исследуемых групп сопоставимы по частоте проведения конизаций, эксцизий и диатермокоагуляций шейки матки, миомэктомии с вхождением в полость матки (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота гинекологических операций у пациенток исследуемых групп

Операция	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Конизация, эксцизия, ДЭК	4	7,3	4	7,3	1	2,0	0,43
Миомэктомия	1	1,8	3	5,5	0	0	0,33
Примечание – ДЭК – диатермокоагуляция шейки матки							

Среди инфекций, передающихся половым путем (ИППП), в анамнезе исследуемых пациенток чаще встречались хламидиоз, генитальный герпес и микоплазмоз, однако различий в частоте данных заболеваний между группами не найдено (Таблица 5).

Таблица 5 – Встречаемость инфекций, передающихся половым путем, в анамнезе у пациенток групп исследования

Возбудитель ИППП	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	2	3,6	4	7,3	3	6,0	0,77
<i>Herpes simplex</i>	3	5,5	0	0	2	4,0	0,28
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	1	1,8	1	2,0	0,76

Хронический эндометрит в анамнезе в группе 1 встречался в 4 случаях (7,3%), в группе 2 – в 1 (1,8%) и в группе 3 – в 2 случаях (4,0%) ($p = 0,4$).

Таким образом, пациентки 1 и 2 групп имели большее количество беременностей, родов, в том числе операций кесарева сечения и родов через естественные родовые пути, чем женщины контрольной группы. Важно отметить, что беременные женщины с РПОРМ (группы 1 и 2) не различались между собой по частоте отдельных факторов риска ПАИП, к числу которых относятся операции кесарева сечения в анамнезе, внутриматочные вмешательства, высокий паритет беременностей и родов, инфекции мочеполовой системы.

Течение настоящей беременности пациенток исследуемых групп

Клинические особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп

Срок постановки на учет в женской консультации в группах не различался: основная группа (Me = 10; IQR [8–11]), группа сравнения (Me = 9; IQR [8–10,5]), группа контроля (Me = 9; IQR [8–11]) ($p = 0,167$). Направление беременных с РПОМ в Перинатальный центр и постановка на учет женщин с физиологической беременностью в консультативно-диагностическое отделение для женщин осуществлялось как в первом, втором, так и в третьем триместрах беременности. Важно отметить, что частота первичных обращений в Перинатальный центр в I, II и III триместрах беременности сопоставима между тремя группами (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациенток исследуемых групп по триместрам первичного обращения в перинатальный центр

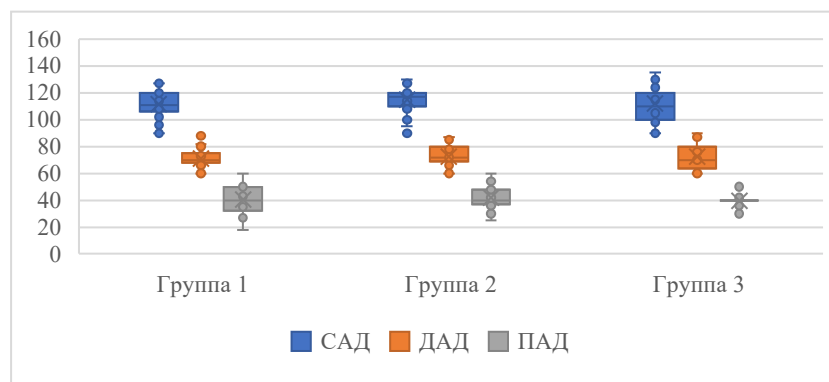
Триместр обращения в перинатальный центр	Группа 1		Группа 2		Группа 3		р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
I триместр	3 (5,5%)		11 (20,0%)		9 (18,0%)		0,16
II триместр	29 (52,7%)		21 (38,2%)		19 (38,0)		
III триместр	23 (41.8%)		23 (41,8%)		22 (44,0)		

Срок первичного установления диагноза ПАИП составил $26,24 \pm 6,3$ недель гестации. Однако только в 58,2% случаев предварительный диагноз ПАИП, установленный амбулаторно или в региональных центрах, согласовывался с окончательным диагнозом.

Средняя прибавка веса за беременность в группе с ПАИП составила $11,1 \pm 3,8$ кг, в группе с РПОМ без ПАИП – $11,43 \pm 4,8$ кг, в группе контроля – $11,71 \pm 4,5$ кг и не различалась между сравниваемыми группами ($p = 0,88$).

Пациентки трех групп не имели в анамнезе и во время беременности гипертензивных расстройств. Средний уровень систолического, диастолического и

пульсового артериального давления на момент включения в исследование представлен на Рисунке 9.



Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление

Рисунок 9 – Уровень артериального давления у пациенток исследуемых групп

При сравнении частоты предлежания плаценты у беременных с РПОМ (1 и 2 групп) установлено, что наличие данного фактора существенно повышает шансы развития ПАИП (ОШ = 70,7; 95% ДИ 15,3–326,8).

Проведена оценка осложнений, возникавших во время беременности у пациенток исследуемых групп в различные периоды. В Таблице 7 представлены данные о частоте инфекционных заболеваний, кровотечений, анемии и угрозы прерывания беременности в разные гестационные сроки в трёх исследуемых группах.

Таблица 7 – Заболеваемость во время беременности

Патология	Группа 1 (n = 55)		Группа 2 (n = 55)		p ₁₋₂	Группа 3 (n = 50)		p _{общ}
	Абс	%	Абс	%		Абс	%	
Инфекционные заболевания I триместр	13	23,6	10	18,2	–	14	28,0	0,49
Инфекционные заболевания II триместр	14	25,5	18	32,7	–	7	14,0	0,081
КВ ≤ 16 нед.	11	20,0	10	18,2	0,81	–	–	–
КВ ≥ 17, ≤ 26 нед.	12	21,8	9	16,4	0,47	–	–	–
КВ ≥ 26 нед	23	41,8	9	16,4	< 0,001*	0	0	–

Продолжение Таблицы 7

Анемия I триместр	8	14,5	9	16,4	–	3	6,0	0,24
Анемия II триместр	25	45,5	13	23,6	–	12	24,0	0,02*
Анемия III триместр	30	54,5	25	45,5	–	20	40,0	0,08
УПВ ≤ 16 нед.	15	27,3	10	18,2	0,26	0	0	–
УПВ $\geq 17, \leq 26$ нед.	19	34,5	6	10,9	0,003*	0	0	–
УПВ ≥ 26 нед	22	40,7	9	16,4	0,005*	0	0	–
Примечания 1. * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$. 2. $p_{\text{общ}}$ – значение p при сравнении трех групп. 3. Инф.з-ния – инфекционные заболевания. 4. Кровянистые выделения из половых путей с 17 до 26 недель беременности. 5. УПВ – угроза прерывания беременности.								

Анализ перенесенных во время беременности инфекционных заболеваний, включающих острые респираторные вирусные заболевания, кишечные инфекции, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и вульвовагиниты показал, что в первом и втором триместрах беременности различий между группами не обнаружено ($p = 0,49$ и $p = 0,86$ соответственно). Обострение инфекционных заболеваний в III триместре являлось критерием исключения.

Проведено сравнение частоты эпизодов кровянистых выделений из половых путей у пациенток с РПОРМ до 16 недель, после 17 и после 26 недель (Таблица 7). Установлено, что появление кровянистых выделений у беременных с РПОРМ до 16 недель и после 17, но до 26 недель статистически значимо не различается в группах 1 и 2 ($p = 0,81$ и $p = 0,47$ соответственно). Кровотечения из половых путей после 26 недель беременности статистически значимо чаще встречается у пациенток в группе с ПАИП ($p < 0,001$). При этом между данными признаками наблюдается относительно сильная связь (V Крамера = 0,403). Шансы выявления ПАИП увеличиваются в 5,7 раза с появлением кровянистых выделений после 26 недели беременности у беременных с РПОРМ (95% ДИ 2,47-12,97, $p < 0,001$). Тем не менее, встречаемость кровянистых выделений в данной выборке не ассоциирована с увеличением частоты преждевременных родов ($p = 0,12$).

Частота анемии в I и III триместрах статистически значимо не различалась в группах исследования. При сравнении частоты анемии во II триместре беременности, выявлены статистически значимые различия между тремя группами ($p = 0,02$). Однако множественные попарные сравнения с применением поправки Бенджамини-Хохберга статистически значимых различий не показали. При отдельном сравнении групп 1 и 2 частота анемии оказалась достоверно выше в группе 1 по сравнению со 2 группой: 45,5% и 23,8 % соответственно ($p = 0,005$, V Крамера = 0,22). Наличие анемии во втором триместре у женщин с РПОРМ ассоциировалось с повышенными шансами ПАИП: ОШ = 2,66 (95% ДИ 1,2–6,1).

Угроза прерывания беременности оценивалась на основании наличия записей в обменной карте о жалобах на тянущие боли внизу живота, и/или гипертонуса матки, без укорочения длины цервикального канала. Частота встречаемости угрозы прерывания беременности в I триместре не различалась среди 1 и 2 групп ($p = 0,26$). Угроза прерывания беременности после 17 недели беременности встречалась чаще в группе 1, чем в группе 2 ($p < 0,003$; V Крамера = 0,28). Шансы развития угрозы прерывания беременности во II триместре после 17 недель беременности выше в 4,3 раза у пациенток с аномальной инвазией плаценты, чем у пациенток с РПОРМ без ПАИП (95% ДИ 1,6–11,9). Угрожающие преждевременные роды с клинической картиной тянущих болей внизу живота и гипертонуса матки без кровянистых выделений после 26 недель гестации также чаще встречались при ПАИП, чем в группе с РПОРМ ($p = 0,005$; V Крамера = 0,27). Шансы угрожающих преждевременных родов после 26 недель беременности в 3,5 раза выше при ПАИП, чем с РПОРМ без признаков патологического приращения плаценты (95% ДИ 1,43–8,62).

Проанализирована частота преждевременных родов среди пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, назначенного в связи с кровянистыми выделениями из половых путей в III триместре беременности (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота преждевременных родов у пациенток с кровянистыми выделениями после в III триместре беременности в зависимости от приема микронизированного прогестерона

Группа	ПР	Прогестерон получали, n	Прогестерон не получали, n	p	p
1	ДА	3	5	1,0	1,0
	НЕТ	6	9		
2	ДА	3	0	—	
	НЕТ	6	0		
Примечание – ПР – преждевременные роды					

В группе 1 приём микронизированного прогестерона у пациенток с кровотечением после 26 недель беременности не ассоциировался со снижением частоты преждевременных родов. Так, преждевременные роды зафиксированы у 33,3% женщин, получавших прогестерон, и у 35,7% – не получавших данный препарат ($p = 1,0$). В группе 2 все пациентки с кровотечением ($n = 9$) получали микронизированный прогестерон, при этом преждевременные роды произошли в 3 случаях (33,3%). Отсутствие вариации по фактору воздействия (100 % получали препарат) не позволило провести статистический анализ частоты преждевременных родов от приема микронизированного прогестерона (p не рассчитывается). При объединённом анализе всех пациенток с кровянистыми выделениями в III триместре ($n = 32$) преждевременные роды зафиксированы у 33,3% пациенток, получавших прогестерон (6 из 18), и у 35,7% – не получавших препарат (5 из 14). По полученным данным прогестерон не ассоциирован со снижением риска преждевременных родов у женщин с кровянистыми выделениями на поздних сроках беременности ($p = 1,0$).

Профилактика РДС плода проведена в 42 наблюдениях при ПАИП: в 7 случаях при угрожающих преждевременных родах или кровянистых выделениях из половых путей во II триместре при сроках ≥ 24 недель, в 35 случаях – в III триместре, в том числе повторно. В группе 2 глюкокортикостероиды для профилактики РДС плода получали 11 женщин с РПОМ плода.

Таким образом, наиболее значимым фактором, ассоциированным с развитием приращения плаценты у пациенток с РПОРМ, оказалось предлежание плаценты: при его наличии шансы развития ПАИП возрастают более чем в 70 раз ($ОШ = 70,7$; 95% ДИ 15,3–326,8). Течение беременности у женщин с ПАИП характеризовалось более высокой частотой угрозы прерывания после 17 недель ($p = 0,003$; $V = 0,28$) и после 26 недель ($p = 0,005$; V Крамера = 0,27), чем в остальных группах исследования. Шансы установления диагноза ПАИП у женщин с РПОРМ увеличиваются в 4,3 раза при наличии одного и более эпизодов угрозы прерывания беременности после 17 недель беременности (95% ДИ 1,6–11,9). Шансы выявления ПАИП у беременных с РПОРМ увеличиваются в 3,5 раза при наличии угрожающих преждевременных родов после 26 недель гестации (95% ДИ 1,43–8,62). Кровотечение после 26 недель гестации встречается чаще при ПАИП по сравнению с группами без ПАИП ($p < 0,001$; $V = 0,40$). Установлено, что симптомы кровотечения после 26 недель увеличивают шансы диагностики ПАИП в 5,7 раза (95% ДИ 2,47–12,97), что позволяет рассматривать данные симптомы как значимые клинические маркеры риска аномальной инвазии плаценты. У пациенток с РПОРМ и анемией во втором триместре шансы диагностики ПАИП были в 2,7 раза выше, чем у женщин с РПОРМ без анемии ($ОШ = 2,66$; 95% ДИ 1,19–6,1; $p = 0,016$); сила связи оценивалась как средняя ($V = 0,23$). Важно отметить, что в данном исследовании прием препаратов микронизированного прогестерона на фоне кровотечения из половых путей в III триместре беременности не ассоциирован со снижением частоты преждевременных родов у пациенток с РПОРМ и у пациенток с ПАИП ($p = 1,0$).

Особенности лабораторных характеристик пациенток исследуемых групп

Оценка лабораторных показателей у пациенток трех исследуемых групп проводилась в сроках 34–36 недель гестации, при включении в исследование. У беременных женщин всех групп не выявлено клинически значимой протеинурии в течение беременности. Средний уровень протеинурии в разовой порции мочи в

основной группе составил 0 (Me), IQR [0–0,1] ммоль/л.; в группе сравнения – 0 (Me); IQR [0–0] ммоль/л.; в группе контроля – 0 (Me); IQR [0–0] ммоль/л.

Сравнительный анализ показателей общего анализа крови у пациенток исследуемых групп позволил выявить ряд статистически значимых различий (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели периферической крови пациенток исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа			p
	Группа 1 (n = 55)	Группа 2 (n = 55)	Группа 3 (n = 50)	
	Me \pm SD	Me \pm SD	Me \pm SD	
Гемоглобин, ммоль/л	111,9 \pm 9,6	115,5 \pm 11,7	115,3 \pm 9,3	0,13
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,8 \pm 0,4	4,0 \pm 0,3	3,9 \pm 0,4	0,047* p ₁₋₃ = 0,45 p ₁₋₂ = 0,04* p ₃₋₂ = 0,44
Гематокрит, %	32,6 \pm 2,9	33,9 \pm 3,0	33,2 \pm 2,8	0,07
Глюкоза, ммоль/л	4,4 \pm 0,42	4,3 \pm 0,4	4,2 \pm 0,4	0,11
–	Me [IQR]	Me [IQR]	Me [IQR]	p
Тромбоциты, $10^9/л$	214 [176,0–282,5]	221 [170,5–269,0]	225,0 [195,0–271,0]	0,58
Лейкоциты, $10^9/л$	9,3 [7,7–11,1]	8,2 [7,6–9,4]	9,5 [87,9–10,9]	0,02* p ₂₋₁ = 0,1 p ₂₋₃ = 0,03* p ₁₋₃ = 1,0
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05				

Уровень гемоглобина не различался между группами (p = 0,12). Содержание эритроцитов варьировало между группами, и различия достигали статистической значимости (p = 0,04). Во второй группе данный показатель выше по сравнению с первой (p₁₋₂ = 0,03) но не отличается от третьей (p₃₋₂ = 0,68) (Рисунок 10).

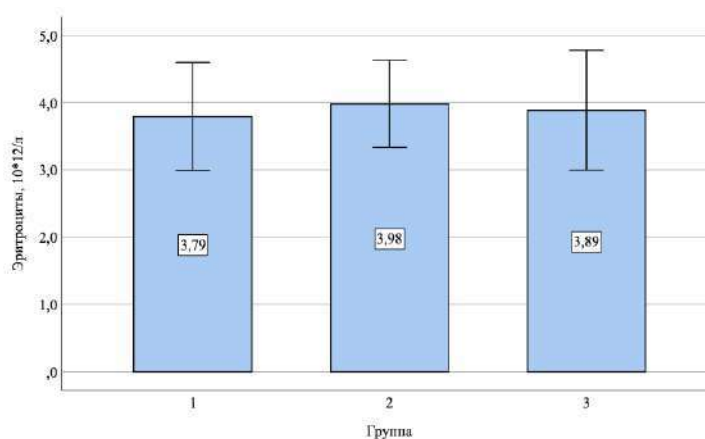


Рисунок 10 – Средние значения уровня эритроцитов периферической крови пациенток исследуемых групп

Уровень гематокрита демонстрировал тенденцию к более высоким показателям в группах 2 и 3, однако статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,06$). Показатели уровня глюкозы в крови не продемонстрировали значимых различий между группами ($p = 0,11$). Содержание тромбоцитов, представленных в виде медианы и межквартильного интервала, сопоставимо во всех трёх группах ($p = 0,58$). Уровень лейкоцитов статистически значимо различался между группами ($p = 0,02$). Более высокий уровень лейкоцитов наблюдался в группе контроля по сравнению с группой с РПОРМ ($p_{2-3} = 0,03$), в то время как между первой и второй ($p_{2-1} = 0,1$), а также первой и третьей группами ($p_{1-3} = 1,0$) различий не установлено (Рисунок 11).

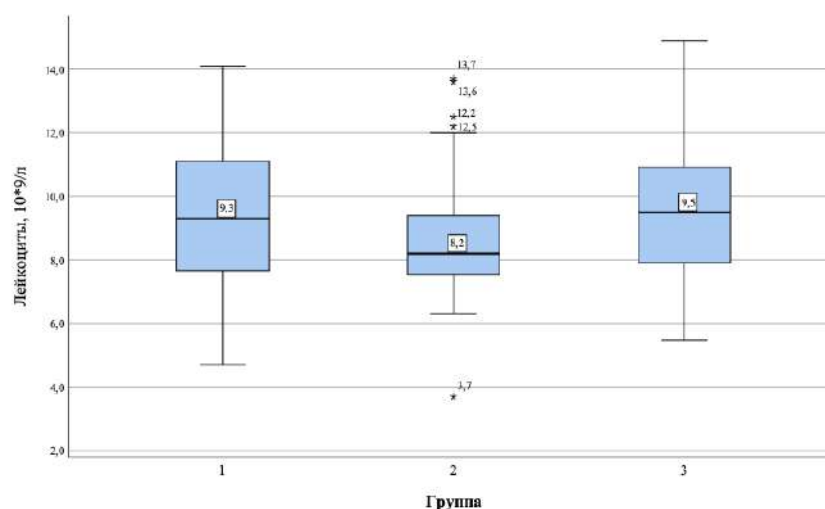


Рисунок 11 – Распределение уровня лейкоцитов периферической крови пациенток исследуемых групп

Таким образом, в ходе сравнительного анализа лабораторных показателей у беременных женщин с ПАИП, РПОРМ и с контрольной группой установлены статистически значимые различия по уровню эритроцитов ($p = 0,04$): в группе 1 данный показатель оказался ниже по сравнению с группой 2 ($p = 0,03$), что может свидетельствовать о хронической кровопотере или снижении компенсаторных механизмов эритропоэза у пациенток с ПАИП. При этом проведенный дискриминантный анализ не выявил статистически значимой связи между уровнем эритроцитов и фактом кровотечения (лямбда Уилкса = 0,99; $\chi^2 = 0,59$; $p = 0,44$). Это указывает на отсутствие прямой зависимости между снижением концентрации эритроцитов и кровотечением у пациенток с ПАИП. Вместе с тем, следует отметить, что в основной группе одновременно наблюдались как пониженный уровень эритроцитов, так и более высокая частота кровотечений в третьем триместре. Несмотря на отсутствие статистической значимости, эти данные демонстрируют однонаправленную клинико-лабораторную тенденцию, которая может иметь практическое значение и требует дальнейшего изучения на более крупной выборке.

В ходе анализа установлены статистически значимые различия уровня лейкоцитов между группами ($p = 0,02$). Более низкий уровень лейкоцитов обнаружен у пациенток с РПОРМ, чем в контрольной группе ($p_{2-3} = 0,03$). В группе 1 уровень лейкоцитов не отличался от такового в группах 2 и 3, что, наряду с отсутствием клинических проявлений воспаления, свидетельствует об отсутствии системного воспалительного ответа у пациенток с ПАИП.

Оценка результатов инструментальных методов диагностики плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

Ультразвуковое исследование с доплерометрией в диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии

На момент включения в исследование у всех пациенток основной группы ($n = 55$) имелись признаки ПАИП по данным ультразвукового исследования с доплерометрией сосудов системы мать–плацента–плод. Результаты чувствительности и специфичности УЗИ по степеням ПАИП представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность УЗИ в диагностике различных степеней ПАИП

Степень ПАИП (FIGO 2019)	Чувствительность		Специфичность		PPV
	Значение, %	95% ДИ	Значение, %	95% ДИ	
PAS 1	80,0	[44,9–100]	82,0	[71,4–92,6]	30,8
PAS 2	60,5	[45,9–75,0]	50,0	[21,7–78,3]	81,3
PAS 3	78,1	[63,8–92,4]	95,7	[87,0–100]	96,2
Примечание – PPV – положительная прогностическая ценность					

Метод УЗИ с доплерометрией показал наибольшую положительную прогностическую значимость (96,2) в определении PAS 3, при этом чувствительность составила 78,1% (95% ДИ 63,8–92,4), а специфичность – 95,7% (95% ДИ 87,0–100,0) (Рисунок 12).

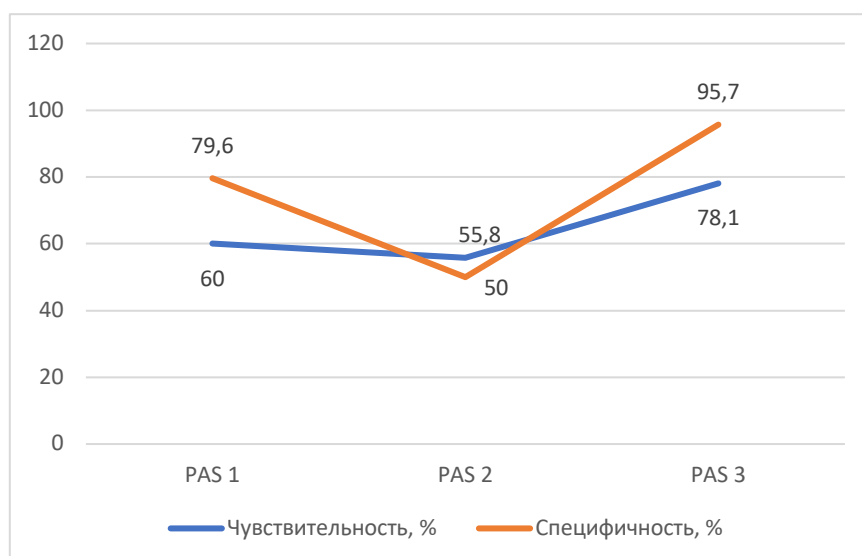


Рисунок 12 – Чувствительность и специфичность эхографии в диагностике различных степеней приращения плаценты в III триместре

Следует отметить, что оценка чувствительности и специфичности проводилась по степени инвазии в каждом отдельном случае в различных участках плацентарной площадки.

Согласно результатам кесарева сечения в 58,2% случаев наблюдалось наиболее высокая степень ПАИП по сравнению с установленной на УЗИ с доплерометрией ($p < 0,001$). В 3,64% случаев обнаружена глубина инвазии меньше ожидаемой по результатам УЗИ.

Таким образом, при оценке результатов ультразвукового исследования, проведенного в III триместре, более высокие показатели чувствительности и специфичности выявлены при PAS 3 и PAS 1. Более низкая чувствительность при дифференциации 3-ей степени инвазии обусловлена снижением визуализации в III триместре.

Магнитно-резонансная томография в диагностике плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток основной группы исследования

У всех пациенток основной группы ПАИП подтверждена с помощью МРТ ($n=55$). Чувствительность и специфичность по степеням МРТ представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Чувствительность, специфичность и положительная прогностическая ценность МРТ в диагностике различных степеней ПАИП

Степень ПАИП (FIGO 2019)	Чувствительность		Специфичность		PPV
	Значение, %	95% ДИ	Значение, %	95% ДИ	
PAS 1	80,0	[44,9–100]	88,0	[79,0–97,0]	40,0
PAS 2	86,0	[75,7–96,4]	50,0	[21,7–78,3]	86,0
PAS 3	87,5	[76,0–98,9]	95,7	[87,3–100]	96,6
PAS 3a	85,7	[72,6–98,7]	85,2	[71,8–98,6]	85,7
PAS 3b	76,2	[57,9–94,4]	94,1	[86,2–100]	88,9
PAS 3c	81,3	[62,1–100]	94,9	[87,9–100]	86,7
Примечание – PPV – положительная прогностическая ценность					

Анализ послеоперационного диагноза у пациенток основной группы показал, что в 23,6% случаев степень ПАИП определялась выше, чем по данным МРТ, а в 9,1% случаев – ниже ($p = 0,033$). Таким образом, совпадение степени ПАИП согласно послеоперационному диагнозу и по результатам МРТ составило 67,3%. Сопоставление глубины инвазии плаценты по данным МРТ и послеоперационному диагнозу представлено на Рисунке 13.

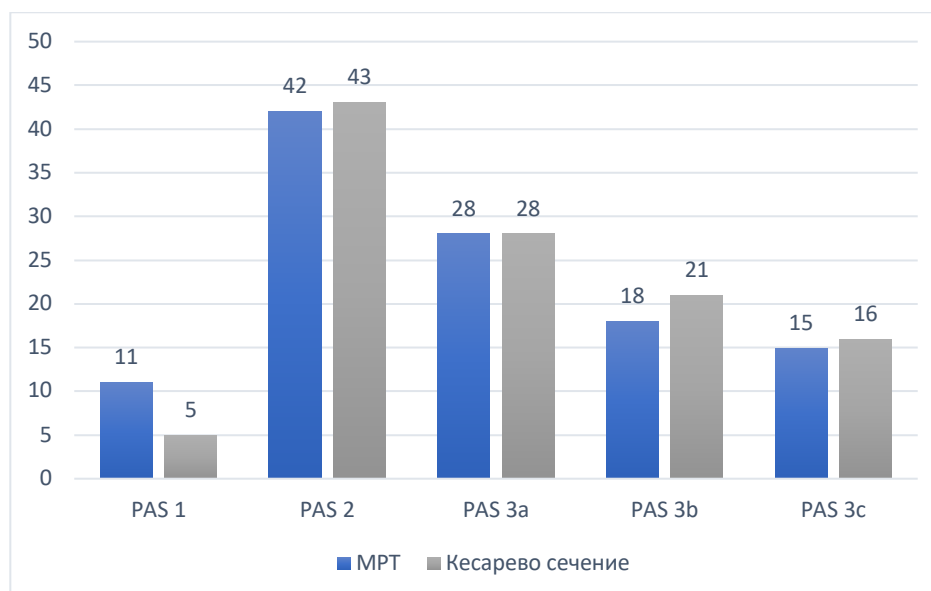


Рисунок 13 – Степень инвазии плаценты по данным магнитно-резонансной томографии и по результатам кесарева сечения

Таким образом, МРТ показало более высокую чувствительность и специфичность в диагностике различной глубины инвазии плаценты, чем эхография с доплерометрией. Высокая доля совпадения диагноза, установленного по МРТ и по результатам кесарева сечения, дает основание считать МРТ неотъемлемой частью дифференциальной диагностики ПАИП.

Прогнозирование плацентарной адгезивно-инвазивной патологии на основании клинико-анамнестических данных и течения беременности пациенток групп исследования

Дискриминантный анализ в виде общей линейной модели (GLM) проведен для дифференциации степеней инвазии PAS 2 и PAS 3 основной группы на основании клинико-анамнестических факторов. Объединенная группа PAS 2 и PAS 3 включала 50 пациенток ($n = 32$ и $n = 18$, соответственно). Поскольку число наблюдений с PAS 1 в первой группе составило 5, метод дискриминантной функции не включал анализ данной подгруппы и проведен только для PAS 2 и PAS 3.

Для отбора клинических предикторов использована процедура полного перебора возможных комбинаций признаков, включающих от одного до нескольких одновременно. Это позволило выявить сочетание факторов, обеспечивающее максимальное различие между группами по шкале дискриминантной функции (ДФ). Критериями отбора для ДФ служили ограничения: уровень значимости различия групп по шкале ДФ, χ^2 -тест $p < 0,001$ и точность классификации $q > 85\%$. По наибольшим значениям p и q отобрано 5 факторов, линейная комбинация которых составляет полученную ДФ (Таблица 12).

Таблица 12 – Коэффициенты и факторные нагрузки дискриминантной функции, построенной по 5 клиническим предикторам

Предикторы	Коэффициенты ДФ	Факторные нагрузки ДФ
Lg(Текущая Б)	-5,02	-0,64
КВ \geq 26 нед.	-1,31	-0,35
ИМВП	1,14	0,34
КС в анамнезе	-0,003	-0,32
Аллергии	-0,74	-0,27
Константа	3,65 (-0,59)	–
<p>Примечания</p> <p>1. Lg(Текущая Б) – текущая беременность по счету, возведенная в десятичный логарифм; КВ \geq 26 нед. – кровянистые выделения с 26 недель беременности; ИМВП – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей; КС в анамнезе – количество кесаревых сечений в анамнезе; аллергии – наличие отягощенного аллергологического анамнеза.</p> <p>2. Константа указана вместе с корректировкой по ROC-кривой (Рисунок 17)</p>		

Факторные нагрузки дискриминантной функции представляют собой коэффициенты корреляции между отдельным признаком и самой функцией. Это позволяет интерпретировать их как относительный «вклад» признака в формирование функции. В Таблице 12 и на Рисунке 14 предикторы расположены в порядке убывания абсолютной величины этих вкладов.

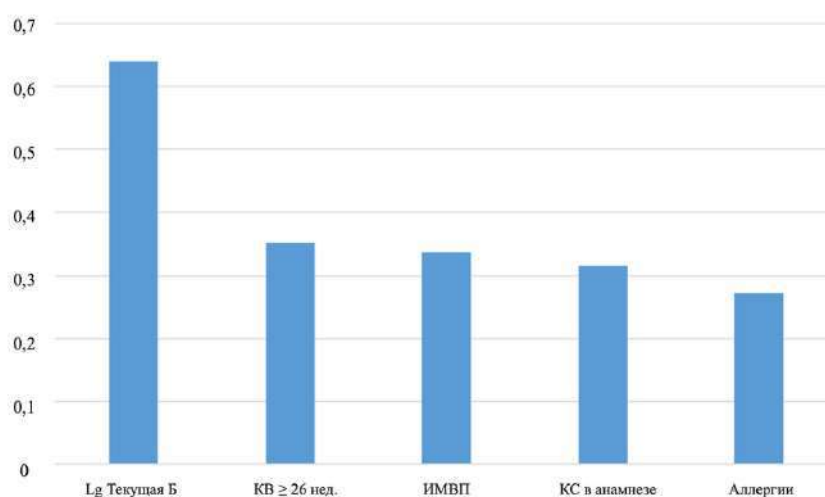


Рисунок 14 – Диаграмма «каменной осыпи» для факторных нагрузок дискриминантной функции

Из включенных в ДФ клинико-анамнестических факторов наибольший вклад в ДФ внес признак – количество беременностей, вероятно, потому что включает в себя не только количество кесаревых сечений, но и внутриматочных вмешательств

и родов в целом, а также отражает весь объем травматизации эндометрия и миометрия в анамнезе. Для применения в качестве статистического критерия этот признак модифицирован в признак >3 беременностей. Формула для вычисления значений полученной ДФ для каждой конкретной пациентки с РПОРМ приводится с коррективкой нуля по ROC-кривой.

В результате дискриминантного анализа была получена модель, вычисляемая по формуле

$$\begin{aligned} \text{ДФ} = & - 5,02 \times \lg(\text{Текущая Б}) - 1,31 \times \text{КВ} \geq 26 \text{ нед.} + 1,14 \times \text{ИМВП} - \\ & - 0,003 \times \text{КС в анамнезе} - 0,74 \times \text{Аллергии} + 3,65, \end{aligned} \quad (1)$$

где ДФ – дискриминантная функция;

$\lg(\text{Текущая Б})$ – текущая беременность по счету, возведенная в десятичный логарифм;

$\text{КВ} \geq 26 \text{ нед.}$ – кровянистые выделения из половых путей с 26 недель беременности (да = 1/нет = 0);

ИМВП – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (да = 1/нет = 0);

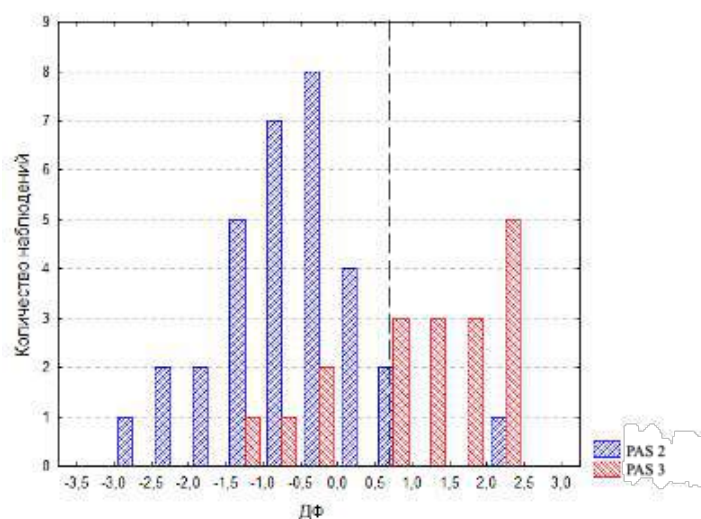
КС в анамнезе – количество кесаревых сечений в анамнезе

Аллергии – наличие реакций гиперчувствительности 1-ого типа в анамнезе (да = 1/нет = 0);

Решающее правило прогнозирования PAS 2/PAS 2 для пациенток с ПАИП по данным УЗИ следующее:

1. По значениям 5 признаков вычисляется значение дискриминантной функции для конкретной пациентки по формуле 1.
2. Если полученное значение меньше нуля или равно нулю, то с точностью 88% степень ПАИП соответствует PAS 2.
3. Если полученное значение больше нуля, то с точностью 88% степень ПАИП соответствует PAS 3.

Графическое распределение значений дискриминантной функции для пациенток исследуемых групп представлено на Рисунке 15.



Примечание – Штриховая линия указывает на нулевой порог, скорректированный по ROC-кривой (точка А, см. Рисунок 17)

Рисунок 15 – Гистограмма значений дискриминантной функции при PAS 2 и PAS 3

Дифференциация PAS 2 и PAS 3 представлена на диаграмме рассеяния ДФ и возраста (Рисунок 16).

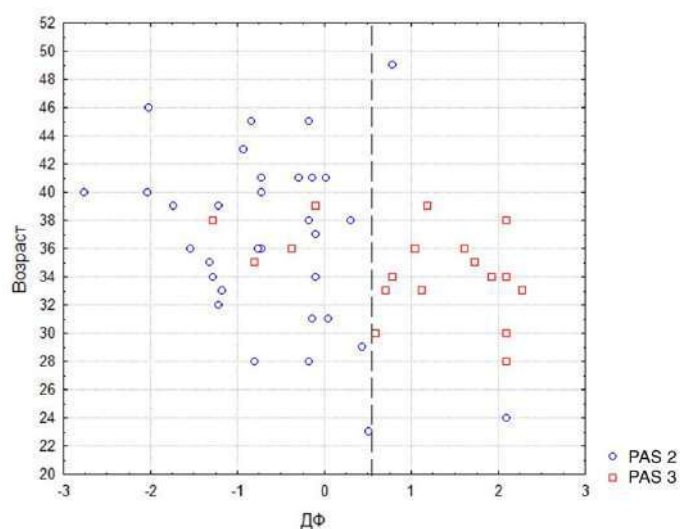
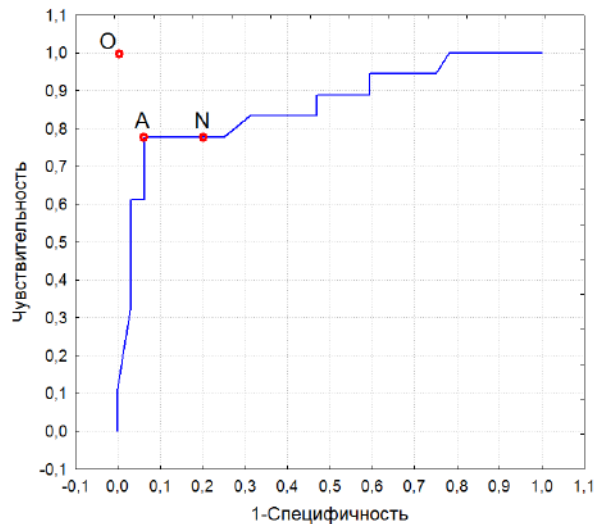


Рисунок 16 – Совместная диаграмма рассеяния дискриминантной функции и возраста пациенток исследуемых групп

Распределения значений полученной ДФ в группах несимметричны (Рисунок 15), в связи с чем применена корректировка нуля полученной шкалы по выборке с помощью ROC-кривой (Рисунок 17).



Примечание – Точка А соответствует наибольшей чувствительности, ближайшая к 100% (к точке О); точка N соответствует теоретическому нулю ДФ

Рисунок 17 – ROC-кривая для шкалы дискриминантной функции пациенток с PAS 2 и PAS 3

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности решающего правила достигнуто при делении шкалы ДФ в точке cut-off = 0,59: чувствительность составила 78%, специфичность – 94%, точность классификации – 88%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,86.

Таким образом, построенная дискриминантная модель позволила выделить совокупность клинико-анамнестических факторов, наиболее значимо ассоциированных с высокой степенью инвазии плаценты. Полученная функция продемонстрировала высокие показатели чувствительности (78%) и специфичности (94%) при разграничении PAS 2 и PAS 3, что подтверждает её потенциал как вспомогательного инструмента в предоперационной стратификации риска и планировании тактики родоразрешения у пациенток с подозрением на ПАИП по данным УЗИ и МРТ в III триместре беременности.

Госпитальный этап и предоперационная подготовка

Предоперационный этап

Беременные пациентки основной группы и группы сравнения госпитализированы в Перинатальный центр в плановом порядке в 74,5% (n = 41) и 60,0% (n = 33) соответственно. В группе контроля плановая госпитализация составила 44,0% (n = 22), в 56% (n = 28) пациентки поступали с жалобами в экстренном порядке. Жалобы при обращении в группах исследования представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Структура жалоб женщин исследуемых групп при экстренном поступлении в Перинатальный центр

Жалобы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Родовая деятельность	0	1 (4,5)	21 (75,0)	< 0,001*
Предвестники родов	5 (35,7)	14 (63,6)	1 (3,6)	0,48
ПРПО	3 (21,4)	4 (18,2)	6 (21,4)	
Сомнительный или патологический тип КТГ-кривой	0	2 (9,1)	0	0,21
Кровянистые выделения	6 (42,9)	1 (4,5)	0	0,003*
Примечания 1. ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек. 2. * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05.				

В основной группе только 14 женщин поступили в экстренном порядке (25,5%). Основными показаниями в данной группе при поступления являлись: кровотечение из половых путей (n = 6; 42,9%), предвестники родов (n = 3; 21,4%) и в 3 случаях причиной госпитализации являлся преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) (21,4%). В группе сравнения из 22 случаев экстренной госпитализации (40%) наиболее часто пациентки госпитализировались с предвестниками родов (14, 63,6%), реже – с ПРПО (n = 4; 18,2%), сомнительным и патологическим типом кривой (n = 2; 29,1%), в родах (n = 1; 4,5%), с кровянистыми

выделениями из половых путей ($n = 1$; 4,5%). Большинство экстренных поступлений женщин третьей группы происходило на фоне начавшейся родовой деятельности ($n = 21$, 75,0%), с преждевременным излитием околоплодных вод поступило 6 женщин (21,4%), с предвестниками родов – 1 женщина (3,6%).

Встречаемость неправильного положения плода в группах исследования представлена в Таблице 14.

Таблица 14 – Частота неправильного положения плода в группах исследования

Положение плода	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Тазовое	2 (3,6)	5 (9,1)	2 (4,1)	0,52
Косое	2 (3,6)	1 (1,8)	0	0,77
Поперечное	2 (3,6)	0	0	0,33

Частота тазового и косого положения плода статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,52$ и $p = 0,77$ соответственно). Однако поперечное положение плода выявлено исключительно у пациенток с ПАИП (группа 1) – в 3,6% случаев, тогда как в группах с РПОРМ (группа 2) и при физиологическом течении беременности (группа 3) такие случаи не зарегистрированы. Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы ($p = 0,33$), наибольшая частота поперечного положения плода в группе 1 может быть связана с аномальной инвазией плаценты.

Маловодие с равной частотой встречалось в группах 1, 2 и 3 ($n_1 = 4$, $n_2 = 3$, $n_3 = 5$ соответственно; $p = 0,7$). Многоводие встречалось чаще в группе 2 ($n = 8$), чем в группах 1 и 3 суммарно ($n_3 = 1$, $n_1 = 3$) ($p = 0,048$).

Сроки родоразрешения статистически значимо различались между группами ($p < 0,001$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сроки родоразрешения в группах исследования

Показатель	Исследуемая группа						p
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	
Срок родоразрешения, недель гестации	37,0	37,0–37,0	38,0	37,0–38,5	39,0	38,0–40,0	< 0,001*; p ₁₋₂ < 0,001*; p ₁₋₃ < 0,001*; p ₂₋₃ < 0,001*
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05							

В группе 1 медиана срока гестации на момент родов составила 37,0 недель (IQR [37,0–37,0]), в группе 2 – 38,0 недель (IQR [37,0–38,5]), в группе 3 – 39,0 недель (IQR [38,0–40,0]). Попарные сравнения показали достоверные различия между всеми группами: 1 и 2 ($p_{1-2} < 0,001$), 1 и 3 ($p_{1-3} < 0,001$), а также 2 и 3 ($p_{2-3} < 0,001$).

Следует отметить, что срок родоразрешения в группе 1 определялся индивидуально, согласно клиническим протоколам ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» [100]. Плановое родоразрешение в 37 недель выполнялось женщинам в отсутствие в анамнезе трех и более эпизодов кровотечения, одного эпизода значительного кровотечения и признаков инфекционного процесса. Пролонгирование беременности до минимально доношенного срока проводилось в условиях непрерывного мониторинга за состоянием беременной и плода.

Преждевременные роды в группе 1 зарегистрированы в 13 случаях (23,6%), а в группе 2 – в 5 наблюдениях (9,1%). При сравнении преждевременных родов по группам выявлено, что досрочное родоразрешение чаще встречалось в группе с ПАИП, чем с РПОРМ без аномальной плацентаии ($p = 0,035$). Досрочное родоразрешение в экстренном порядке в сроках 34–36 недель гестации при ПАИП выполнялось женщинам в 6 случаях в 46,2%: у 3 пациенток (23,1%) – в связи с кровотечением из половых путей, у 2 пациенток (15,4%) – при преждевременном излитии околоплодных вод и у 1 женщины (7,7%) – в связи с предвестниками родов. В остальных 7 случаях (53,8%) досрочное родоразрешение проведено в плановом порядке при наличии в анамнезе более 3 эпизодов кровотечений. Преждевременное родоразрешение в группе пациенток с РПОРМ

проведено в двух случаях при преждевременном излитии околоплодных вод ($n = 2$; 40%), в двух случаях в связи с началом родовой деятельности ($n = 2$; 40%), и в одном случае показанием явилась начавшаяся гипоксия плода ($n = 1$; 20%).

В основной группе родоразрешение путем операции кесарева сечения проведено в экстренном порядке в 11 случаях (20,0%), в группе сравнения – в 8 (14,5%) и в группе контроля в 7 (14,0%) случаях. Продолжающееся кровотечение являлось показанием к экстренному оперативному родоразрешению в 7 случаях (12,7) основной группы, а преждевременное излитие околоплодных вод – в 3 случаях (5,5%). Одно кесарево сечение в экстренном порядке (1,8%) выполнено пациентке с приращением плаценты в связи с начавшейся родовой деятельностью. В группе 2 показаниями к экстренному родоразрешению являлись: начало родовой деятельности у пациенток с рубцом на матке после двух и более кесаревых сечений ($n = 3$); преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с наличием противопоказаний к родам через естественные родовые пути по заключению нейрохирурга ($n = 2$); слабость родовой деятельности ($n = 1$) и начавшаяся гипоксия плода ($n = 1$) у рожениц с рубцом на матке после одной операции кесарева сечения; несостоятельность рубца на матке ($n = 1$). В группе 3 начавшаяся гипоксия являлась показанием к экстренному кесареву сечению в 5 случаях, отсутствие эффекта от родовозбуждения – в 1 случае и слабость родовой деятельности – в 1 случае. К показаниям для плановых родоразрешений путем кесарева сечения в группах 2 и 3 относились: сочетанные акушерские показания (крупный плод в тазовом предлежании); общеравномерносуженный таз у пациентки с рубцом на матке; кососмещенный таз, в том числе после травм; патологии зрительного анализатора и головного мозга матери, требующие исключения потужного периода; врожденные пороки развития плода, являющиеся противопоказанием к родам через естественные родовые пути).

Таким образом, пациентки с ПАИП чаще госпитализировались с жалобами на кровянистые выделения (42,9% против 4,5% и 0% в группах 2 и 3 соответственно; $p = 0,003$). Поперечное положение плода зафиксировано только в основной группе в двух наблюдениях (3,6%). Несмотря на отсутствие

статистически значимых различий с другими группами ($p = 0,33$), поперечное положения плода, вероятно, связано с аномальным расположением и прикреплением плаценты, которое влияет на формирование нижнего сегмента матки и предлежания плода. Более ранние сроки родоразрешения выявлены в основной группе, чем в группах сравнения и контроля ($p < 0,001$). Важно отметить, у большинства пациенток (76,4%) кесарево сечение выполнено в минимально доношенном сроке. Частота преждевременных родов при ПАИП составила 23,6%, что статистически значимо выше, чем в группе с РПОРМ без признаков аномальной плацентации ($p = 0,035$). При этом, в 46,2% случаев досрочное родоразрешение проводилось по экстренным показаниям: продолжающееся кровотечение, преждевременное излитие околоплодных вод или начавшаяся родовая деятельность.

Интраоперационный этап

Характер анестезиологического пособия существенно варьировал между группами и зависел от клинической ситуации и предполагаемого объема вмешательства. Продленная эпидуральная анестезия (ЭДА) использовалась чаще в первой группе ($n = 39$; 70,9%) по сравнению со второй ($n = 17$; 30,9%) и третьей ($n = 2$; 10,0%) группами ($p < 0,001$). Спинальная анестезия (СМА) выполнялась чаще в группах сравнения ($n = 20$; 36,4%) и контроля ($n = 11$; 55%), чем в основной группе ($n = 5$; 9,1%) ($p < 0,001$). Комбинированная анестезия, включающая СМА и ЭДА применялись у 4 женщин с ПАИП (7,3%) и у 7 пациенток группы сравнения (12,7%). Сочетанная анестезия, включающая продленную ЭДА и общую внутривенную, использовалась при двух операциях в группе 1 (3,6%), и по одному случаю в группах 2 и 3 (1,8% и 5,0% соответственно). Общая комбинированная анестезия (внутривенная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ)) выполнена одной пациентке основной группы (1,8%), четырем женщинам группы сравнения (7,3%) и двум женщинам группы контроля (10%). Анестезиологическое пособие методом комбинированной анестезии с использованием эпидуральной,

Таблица 16 – Характеристика кесарева сечения в исследуемых группах

[illegible]

Средние значения продолжительности операций в группах составили: в первой – $Me = 76,0$, IQR [55,0–98,5] минут; во второй – $Me = 52$, IQR [45–64] минут, в третьей – $Me = 48,0$, IQR [40,5–58,5] минут. Длительность операции в основной группе статистически значимо больше, чем в группах сравнения и контроля ($p_{2-1} = 0,002$; $p_{3-1} < 0,001$), и в группе сравнения больше, чем в контрольной группе ($p_{3-2} < 0,001$)

С целью минимизации интраоперационной кровопотери, прогнозируемой по данным УЗИ и МРТ, 35 пациенткам с ПАИП выполнена временная баллонная окклюзия инфраренального отдела аорты (БОА). Баллонный катетер 20х40 мм позиционировался в инфраренальном отделе аорты по стандартной методике после извлечения новорожденного. В 5 случаях БОА выполнялась под контролем флуороскопии, а в 30 – с помощью ультразвуковой навигации. В группе сравнения БОА применялась в одном случае – при расположении гигантской миомы в области перешейка.

В связи с продолжающимся кровотечением на фоне БОА, вероятно, обусловленном выраженной коллатерализацией сосудов малого таза, 8 пациенткам выполнен хирургический гемостаз (22,9%). Двусторонняя перевязка маточных артерий, выполненная 8 женщинам, в 3 случаях дополнена лигированием круглых маточных связок и в 1 случае – яичниковых. У двух пациенток двусторонняя перевязка восходящих ветвей маточных артерий выполнялась по экстренным показаниям, без предварительного применения баллонной окклюзии аорты.

Аутологичная реинфузия эритроцитов с использованием системы Cell Saver (Haemonetics Corp., США) применялась у 18 пациенток (32,7%) основной группы. Объем аутогемореинфузии в среднем составил $Me = 474$, IQR [247–736] мл. В 7 наблюдениях после кесарева сечения с метропластикой при ПАИП произведена установка дренажа в полость малого таза на одни сутки.

Объем кровопотери в основной группе статистически значимо выше, чем в остальных группах ($p_{3-1} < 0,001$; $p_{2-1} = 0,002$), а в группе 2 выше, чем в группе 3 ($p_{3-2} < 0,001$) Средние значения кровопотери составили: в основной группе – $Me = 700$ IQR [519,5–987,5] мл, в группе сравнения – $Me = 520$, IQR [509,5–545,5] мл, в

группе контроля – $Me = 518$, IQR [502,5–547,5] мл. Важно отметить, что объем кровопотери в группе с ПАИП не различался в подгруппах с плановым и экстренным родоразрешением ($p = 0,1$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение интраоперационной кровопотери при плановом и экстренном родоразрешении у пациенток группы 1

Показатель	Плановое родоразрешение		Экстренное родоразрешение		p
	Me [IQR]	Min–max	Me [IQR]	Min–max	
Кровопотеря, мл	607,5 [516,5–987,5]	501,0–3985,0	732,0 [627,0–1117,5]	529,0–1814,0	0,102

Переливание эритроцитарной взвеси понадобилось в 5 случаях при ПАИП и в среднем составило $Me = 660$, IQR [660–970] мл. Плазмотрансфузия выполнена в 4 случаях, ее объем в среднем составил $Me = 830$, IQR [445–1145] мл. Следует отметить, что проведение гемотрансфузии после кесарева сечения, в ходе которого не применялся Cell-saver потребовалось 1 пациентке из 37 (2,7%). Переливание эритроцитарной взвеси после операций с применением аутогемореинфузии проведено 4 пациенткам из 18 (22,2%).

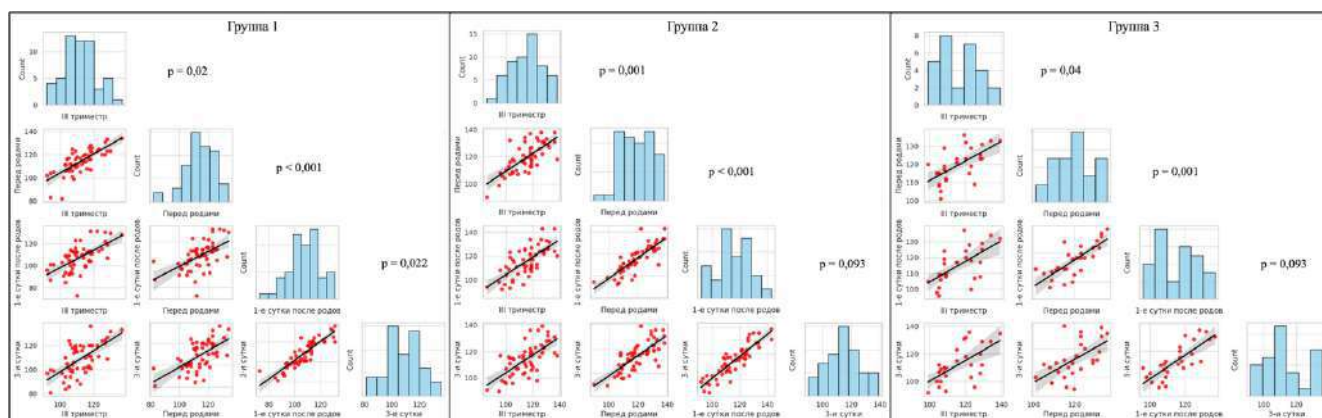
Оценка эффективности применения кровесберегающих методик проводилась в том числе и на основании динамики уровня гемоглобина в различные периоды у пациенток, родоразрешение у которых проходило путем операции кесарева сечения. Проведена сравнительная характеристика уровня гемоглобина у пациенток на различных этапах наблюдения: на момент включения в исследование в III триместре, при госпитализации перед родами, после родоразрешения в день операции и на третьи сутки после родов (Таблица 18).

Таблица 18 – Сравнение уровня гемоглобина пациенток исследуемых групп, родоразрешенных путем кесарева сечения, на различных этапах наблюдения

Период	Группа 1		p	Группа 2		p	Группа 3		p
	Me [IQR]	min–max		Me [IQR]	min–max		Me [IQR]	min–max	
1. III триместр (1-й визит)	110,0 [106,0–118,0]	92,0–137,0	p ₁₋₂ = 0,02* p ₂₋₃ < 0,001* p ₃₋₄ = 0,22	118,0 [105,5–123,5]	86,0–138,0	p ₁₋₂ = 0,001* p ₂₋₃ < 0,001* p ₃₋₄ = 0,09	115,0 [108,0–120,8]	99,0–139,0	p ₁₋₂ = 0,04* p ₂₋₃ < 0,001* p ₃₋₄ = 0,10
2. Перед родами	114,0 [108,0–121,5]	82,0–134,0		118,0 [111,5–129,0]	90,0–138,0		117,5 [114,0–123,0]	101,0–136,0	
3. 1-е сутки после родов	109,0 [100,5–113,0]	73,0–131,0		117,0 [108,5–124,0]	92,0–143,0		116,5 [107,8–124,0]	96,0–137,0	
4. 3-и сутки после родов	110,0 [99,5–120,0]	81,0–136,0		116,0 [106,5–121,0]	90,0–139,0		112,0 [107,0–117,2]	86,0–142,0	
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05									

Во всех группах исследования выявлены однонаправленные изменения концентрации гемоглобина: статистически значимое повышение с момента включения в исследование до госпитализации перед родоразрешением (группа 1: $p = 0,02$; группа 2: $p = 0,001$; группа 3: $p_{1-2} = 0,04$), снижение в первые сутки после кесарева сечения (группа 1: $p < 0,001$; группа 2: $p < 0,001$; группа 3: $p = 0,001$) и оставался стабильным до 3 суток (группа 1: $p = 0,22$; группа 2: $p = 0,09$; группа 3: $p = 0,10$).

Анализ динамики уровня гемоглобина от третьего триместра до раннего послеоперационного периода представлен на матричном графике (Рисунок 18), отражающем индивидуальные изменения уровня гемоглобина в четырёх временных точках: при первом визите в третьем триместре, при госпитализации перед родами, после родоразрешения в день операции и на третьи сутки после родов.



Примечание – count – частота (число пациенток с уровнем гемоглобина по оси Y)

Рисунок 18 – Матричные графики динамики уровня гемоглобина (г/л) у пациенток исследуемых групп

На Рисунке 18 в нижнем левом треугольнике каждого графика представлены диаграммы рассеяния с линией регрессии и доверительным интервалом, в верхнем правом – значения p по критерию Уилкоксона для парных сравнений. Точки над стационарной прямой в графиках рассеяния соответствуют пациенткам, у которых уровень гемоглобина повысился за указанный период, под прямой – понизился, а на линии – не изменился. Диагональ содержит гистограммы распределения значений концентрации гемоглобина на каждом этапе наблюдения. По оси Y указана частота (число пациенток), по оси X – значения гемоглобина, г/л.

Графики, отражающие динамику концентрации гемоглобина у женщин трех групп, демонстрируют, что в первом временном интервале большинство значений располагается выше условной линии регрессии. Данный факт, вероятно, отражает эффективное выявление и лечение анемии при беременности. Во втором интервале отмечается смещение точек преимущественно ниже линии тренда, свидетельствующее об интраоперационной кровопотере. Интересно отметить, что при сопоставлении объема кровопотери и уровня гемоглобина после кесарева сечения у всех женщин исследуемых групп отмечается статистически значимая обратная корреляционная связь слабой силы ($r_{xy} = -0,29$; $p = 0,002$). В третьем временном промежутке (с 1-ых по 3-и сутки) значения гемоглобина преимущественно концентрируются вблизи линии регрессии, что указывает на устойчивый гемостаз и успешное применение кровесберегающих технологий.

В 9 наблюдениях в основной группе (16,4%) и в 5 (9,1%) – в группе сравнения оперативное вмешательство включало адгезиолизис. Перевязка маточных труб выполнена 20 пациенткам основной группы, 14 женщинам группы сравнения и не проводилась в группе контроля. Симультанная миомэктомия выполнена в 1 случае в основной группе, в 3 – в группе сравнения и в 1 случае – в контрольной группе.

Таким образом, характер анестезиологического пособия и объём применяемой высокотехнологичной медицинской помощи в основной группе существенно отличались от таковых в группах сравнения и контроля, что обусловлено клинической ситуацией и высоким риском интраоперационной кровопотери при ПАИП. У пациенток с патологическим приращением плаценты значительно чаще использовалась продлённая эпидуральная анестезия, что обусловлено большей длительностью кесарева сечения, чем в группах с РПОРМ без ПАИП и нормальной беременностью (min–max: 40– 169 минут против 32–85 минут и 32–84 минут соответственно). Операции кесарева сечения с метрoplastикой при ПАИП в 63,6% сопровождались проведением БОА. В 78% наблюдений применение БОА обеспечило адекватный гемостаз, и только в 22,9% случаев применялись дополнительные методы хирургического гемостаза, а плазмотрансфузия потребовалась 4 пациенткам (11,4%). Применение аппарата Cell-saver в 32,7% операций кесарева сечения с метрoplastикой в группе 1 компенсировало кровопотерю и позволило избежать дополнительной гемотрансфузии в 77,8% случаев. Переливание донорской эритроцитарной взвеси потребовалось только в 4 наблюдениях (22,2%) в подгруппе с применением аутогемореинфузии.

Сравнительный анализ уровня гемоглобина в различные периоды беременности и послеродового периода продемонстрировал сходную картину изменений во всех группах исследования. По данным анализа динамики концентрации гемоглобина в исследуемых группах обнаружено повышение данного показателя от момента включения пациенток в исследование до госпитализации перед родами. Данный факт подтверждает обоснованную профилактику и лечение анемии беременных. Стабильный уровень гемоглобина в

период с 1 по 3 сутки после операции кесарева сечения во всех группах, в частности, в группе с ПАИП, указывает на эффективность комплекса мероприятий, направленных на профилактику и лечение кровопотери.

Послеоперационный этап

Послеродовые (послеоперационные) осложнения, встречавшиеся у пациенток исследуемых групп, представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Частота послеродовых осложнений пациенток исследуемых групп

Осложнение	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
ССВО	6 (10,9)	0	0	0,007*
Субинволюция матки	1 (1,8)	1 (1,8)	– КС: 0 – ЕРП: 2 (4,0)	0,69
Примечания 1. ССВО – синдром системного воспалительного ответа. 2. КС – кесарево сечение. 3. ЕРП – роды через естественные родовые пути. 4. * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$.				

Различия в частоте синдрома системного воспалительного ответа между группами оказались статистически значимыми при общем сравнении ($p = 0,007$). Однако post-hoc анализ не может быть проведен, так как встречаемость ССВО в группах 2 и 3 в данной выборке равна нулю. По результатам дискриминантного анализа установлено, что повышение риска развития данного осложнения ассоциировано с увеличением объема кровопотери во время кесарева сечения (λ Уилкса = 0,87; $\chi^2 = 21,7$; $p < 0,001$). Каноническая корреляция составила 0,359, что свидетельствует об умеренной силе связи между изучаемыми переменными.

Синдром системного воспалительного ответа развился у 6 пациенток, родоразрешенных на этапе, когда продлённая антибиотикопрофилактика при кровопотере свыше 1000 мл не применялась в Перинатальном центре. У 7 пациенток, родоразрешенных позднее, с сопоставимыми объёмами кровопотери, применение продлённого антибактериального курса (в течение 5 суток) в

соответствии с локальным клиническим протоколом позволило избежать развития ССВО. Общее число пациенток, получавших антибактериальные препараты в группе 1, составило 13 (23,6%). В группе 3 антибиотикотерапия проводилась лишь в одном случае (2,0%) в связи с хориоамнионитом в родах, а в группе 2 не применялась.

Субинволюция матки после кесарева сечения встречалась по одному случаю в группах 1 и 2 (1,8% и 1,8% соответственно) и в двух наблюдениях после родов через естественные родовые пути в группе 3 (4,0%). Среди обследованных женщин трех групп различий в частоте субинволюции матки после родов не выявлено ($p = 0,69$). В раннем послеоперационном периоде в группе 1 верифицирована гематома в зоне пункции бедренной артерии для БОА. Лечение гематомы пахово-бедренной области проводилось консервативными методами.

Анемия при выписке из Перинатального центра отмечалась с одинаковой частотой у пациенток трех групп ($p = 0,17$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение частоты анемии в группах исследования

Степень тяжести анемии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Анемия легкой степени	22,0 (40,0)	17,0 (30,9)	18 (36,0)	0,61
Анемия средней степени	4 (7,3)	0	1 (2,0)	0,08

Анемия легкой степени встречалась в 22 случаях (40,0%) основной группы, в 17 (30,9%) – группы сравнения и в 18 (36,0%) – группы контроля. Анемия средней степени зарегистрирована у 4 родильниц основной группы (7,3%) и у одной пациентки (2,0%) контрольной группы. В группе сравнения случаев анемии средней степени не зафиксировано.

В послеоперационном периоде пациенткам среднего и высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) назначались профилактические дозировки низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Профилактика ВТЭО инициировалась через 12-24 часов после операции при

условии устойчивого гемостаза. НМГ получали все пациентки группы 1 ($n = 55$, 100%), 51 пациентка группы 2 (92,7%) и 17 родильниц группы 3 (34,0%). Длительность профилактики ВТЭО до 10 дней рекомендована 15 пациенткам основной группы (27,3), 24 – группы сравнения (43,6%) и 12 – контрольной группы (24,0%). В группу высокого риска ВТЭО, при котором рекомендована профилактика ВТЭО до 6 недель после родов, вошли 40 женщин группы (72,7%), 27 пациенток группы 2 (49,1%) и 5 женщин группы 3 (10,0%).

Длительность госпитализации рассчитывалась с момента дородовой госпитализации до дня выписки в койко-днях. Проведено сравнение длительности пребывания женщин в стационаре и суток, на которые проводилась выписка родильницы (Таблица 21).

Таблица 21 – Сроки госпитализации пациенток исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа						p
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		
	Me [IQR]	Min–max	Me [IQR]	Min–max	Me [IQR]	Min–max	
Койко-день	9,0 [6,0–11,0]	2,0–27,0	8,0 [6,0–10,0]	3,0–27,0	5,0 [4,0–7,0]	3,0–24,0	0,7
Сутки выписки	5,0 [4,0–7,0]	3,0–9,0	4,0 [4,0–5,0]	3,0–8,0	4,0 [3,0–5,0]	2,0–10,0	< 0,001; p3-2 = 1,0 p3-1 = 0,002* p2-1 = 0,002*
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05							

Длительность пребывания пациенток в Перинатальном центре не различалась между группами ($p = 0,7$). Однако корреляционный анализ показал наличие обратной связи слабой силы между сроком гестации на момент родоразрешения и длительностью госпитализации ($\rho = -0,29$; $p < 0,001$): раннее родоразрешение ассоциировано с более длительным пребыванием пациенток в стационаре. Однако сутки, на которые происходила выписка, статистически значимо различались у пациенток трех групп: более длительное наблюдение и лечение после родов проводилось в основной группе, чем в группах сравнения и

контроля ($p_{3-1} = 0,002$; $p_{2-1} = 0,002$). При сопоставлении срока родов и суток, на которые состоялась выписка родильницы, обнаружена обратная связь слабой силы ($\rho = -0,24$; $p = 0,002$), что свидетельствует о более поздней выписке при родоразрешении на ранних сроках.

Сравнительная оценка сроков выписки пациенток после родоразрешения представлена в виде кривых Каплана–Мейера (Рисунок 19).

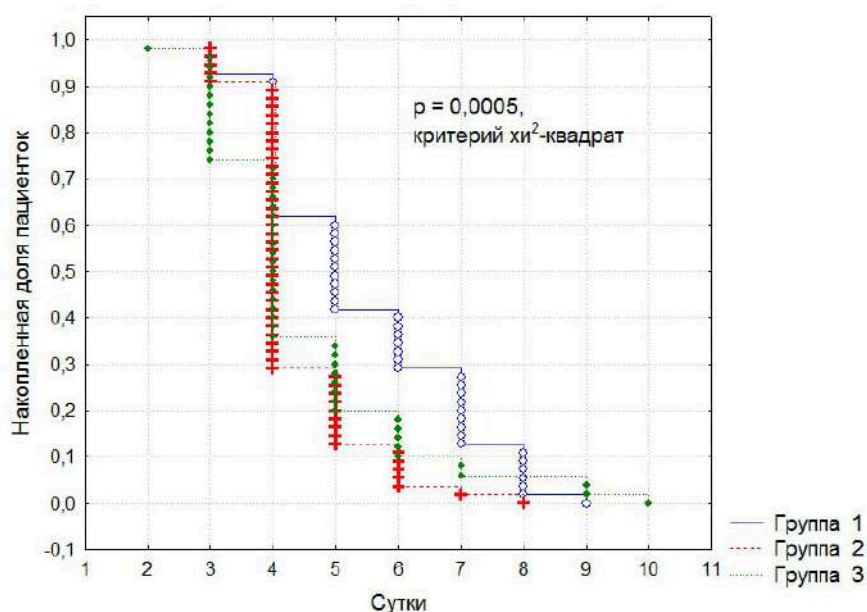


Рисунок 19 – Кривые Каплана–Мейера сроков выписки пациенток из стационара

На графике отображена кумулятивная доля пациенток, остающихся в стационаре в зависимости от количества суток, прошедших с момента родов. Анализ проведён отдельно для трёх исследуемых групп. Полученные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых различий в сроках госпитализации между группами ($p = 0,0005$). В группе пациенток с ПАИП продолжительность пребывания в стационаре достоверно выше по сравнению с группами 2 и 3. Кривая группы 1 носит более пологий характер, что отражает позднюю выписку и необходимость более длительного послеоперационного наблюдения. Наиболее ранняя выписка зафиксирована в группе 3, где к 5-м суткам госпитализацию завершила основная часть пациенток. Группа 2 занимает промежуточное положение.

Таким образом, анализ послеоперационного периода показал, что увеличение объёма кровопотери во время кесарева сечения сопряжено с развитием синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$), который в данной выборке встречался только при ПАИП. Применение продленного курса антибиотикопрофилактики у 7 пациенток с кровопотерей более 1000 мл позволил избежать ССВО в 100% случаев. Следует отметить, что частота анемии при выписке не различалась между группами, что свидетельствует об успешной профилактике и лечении кровопотери у пациенток, в частности в группе с ПАИП.

Полученные результаты подтвердили, что пациентки с ПАИП нуждались в более продолжительном послеоперационном наблюдении, что подтверждено как непараметрическим сравнением сроков выписки ($p = 0,002$), так и оценкой выживаемости по Каплану–Мейеру ($p = 0,0005$). Кроме того, выявлено, что более ранний срок гестации при родоразрешении ассоциирован с большей длительностью госпитализации ($p = -0,29$; $p < 0,001$), а также более поздними сроками выписки после родов ($p = -0,24$; $p = 0,002$). Данный факт демонстрирует необходимость продлённого стационарного наблюдения как до, так и после родоразрешения у пациенток с преждевременным родоразрешением.

Неонатальные исходы

Доношенные дети составили 76,4% в группе 1 ($n = 42$), 92,7% в группе 2 ($n = 50$) и 100% в группе 3 ($n = 50$). Ведение недоношенных новорожденных (13 в основной группе и 5 в группе сравнения) проводилось согласно соответствующим клиническим рекомендациям. Анализ показателей роста, массы тела и баллов по шкале Апгар проведён отдельно для доношенных и недоношенных детей (Таблица 22).

2. Н/р – новорожденные.

Масса тела доношенных новорожденных статистически значимо различалась в группах исследования: дети, рожденные от матерей с ПАИП, имели меньший вес, чем дети от матерей групп сравнения ($p_{1-2} = 0,01$) и контроля ($p_{1-3} < 0,001$). Более низкий рост новорожденных также зафиксирован в группе 1 по сравнению с остальными группами ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Оценка по шкале Апгар как на 1, так и на 5 минутах жизни новорожденного при родах ≥ 37 недель гестации ниже в группе 3, чем в группах 1 и 2 ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$ и $p_{3-2} = 0,02$; $p_{3-1} = 0,02$ соответственно). Многофакторный дисперсионный анализ показал, что наличие ВПР ассоциировано со снижением оценки по шкале Апгар как на 1-й, так и на 5-й минутах жизни новорождённого при родах ≥ 37 недель ($p = 0,034$).

В каждой из групп у новорожденных регистрировались случаи дыхательной недостаточности (ДН), варьирующей по степени тяжести: у 8 новорожденных основной группы (14,5%), у 7 – группы сравнения (12,7%) и у 2 детей контрольной группы (4,0%). Различий в частоте дыхательной недостаточности новорожденных в группах исследования не обнаружено ($p = 0,17$). Все случаи ДН в группе 1 диагностированы у недоношенных новорожденных и обусловлены респираторным дистресс-синдромом (РДС). Тип применяемой респираторной поддержки соответствовал степени выраженности дыхательной недостаточности: от неинвазивной вентиляции маской (НИВЛ) при лёгких формах до инвазивной (ИВЛ) при тяжёлой дыхательной недостаточности. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) маской применялась в 6 наблюдениях и в 2 – выполнялась инвазивная вентиляция легких при тяжелой степени дыхательной недостаточности. В группе 2 дыхательная недостаточность отмечалась у 7 новорожденных, при этом НИВЛ применялась в 5 случаях и была обусловлена РДС (71,4%), а ИВЛ – только у 2 новорожденных (28,6%): у одного ребёнка с простой транспозицией магистральных артерий перед проведением хирургического лечения, у другого – на фоне ductus-зависимого легочного кровотока с аномалией легочной артерии. В группе контроля отмечено два случая с необходимостью применения НИВЛ у новорожденных, которым предшествовало экстренное родоразрешение по поводу дистресса плода в родах.

Встречаемость РДС плода не различалась между 1 и 2 группами ($p = 0,56$). Среди 53 женщин двух групп, которым проводилась антенатальная профилактика РДС, частота данного осложнения у новорожденных составила 17%, что значительно выше, чем среди детей, чьи матери не получали профилактику (3,7%; $p = 0,006$). Отношение шансов развития РДС при применении профилактики составило 5,3 (95% ДИ 1,5–18,0). Повышенная частота РДС у новорождённых в подгруппе антенатальной профилактики, вероятно, отражает тот факт, что глюкокортикоиды применялись преимущественно у пациенток с высоким риском преждевременных родов или перед родоразрешением в минимально доношенном сроке.

Важно отметить, что септических осложнений в неонатальном периоде у новорожденных трех групп не выявлено.

Сравнение длительности госпитализации новорожденных детей трех групп представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Длительность госпитализации новорожденных трех групп

Показатель н/р	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
	Me [Q1–Q3]	Min–max	Me [Q1–Q3]	Min–max	Me [Q1–Q3]	Min–max	
Койко-день доношенных н/р	4,0 [4,0–6,0]	3,0–14,0	4,0 [4,0–5,0]	3,0–48,0	4,0 [4,0–6,0]	2,0–20,0	0,63
Койко-день недоношенных н/р	8,0 [7,0–17,0]	4,0–22,0	6,5 [3,0–38,5]	3,0–67,0	–	–	0,57
Примечание – н/р – новорожденные							

Количество дней, проведенных в стационаре после рождения, не различалось между группами исследования как в подгруппе доношенных ($p = 0,63$), так и в подгруппе недоношенных новорожденных ($p = 0,57$). Следует подчеркнуть, что дети в группе с врожденными пороками развития плода (ВПР) статистически значимо дольше находились в стационаре после рождения по сравнению с группой без ВПР ($p = 0,019$). Средние значения койко-дней в группе с ВПР составили:

Me=10,0, IQR [5,0–20,0], min-max: 2,0–48,0; без ВПР плода: Me=4,0, IQR [4,0–6,0], min-max: 4,0–67,0. При совокупной оценке суток выписки детей исследуемых групп обнаружена обратная корреляционная связь слабой силы со сроком родов ($\rho = -0,29$; $p < 0,001$): меньший срок гестации на момент родов соответствовал более длительной госпитализации детей в неонатальном периоде.

Таким образом, показатели веса, роста, а также значения шкалы Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни доношенных новорождённых статистически значимо ниже в группе с ПАИП по сравнению с группами сравнения и контроля ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,02$; $p = 0,02$ соответственно). Поскольку большинство пациенток с ПАИП были родоразрешены в минимально доношенном сроке, указанные различия, вероятно, обусловлены меньшим гестационным возрастом на момент родов и, соответственно, большей выраженностью функциональной незрелости. Среди недоношенных новорождённых статистически значимых различий по данным параметрам не выявлено ($p = 0,2$; $p = 0,2$; $p = 0,46$; $p = 0,5$ соответственно). Длительность госпитализации детей, рожденных от матерей с ПАИП, не отличалась от групп без ПАИП. Однако выявлена обратная связь слабой силы между количеством дней пребывания в Перинатальном центре со сроком гестации на момент родоразрешения ($\rho = -0,29$; $p < 0,001$).

Дыхательная недостаточность новорожденных диагностирована в каждой из исследуемых групп, однако достоверных различий в её частоте не установлено ($p = 0,17$). Встречаемость РДС, как основной причины респираторных нарушений детей, рожденных от матерей 1 и 2 групп, также не различалась между группами ($p = 0,56$). Проведение антенатальной профилактики РДС в настоящем исследовании не ассоциировано со снижением частоты респираторных осложнений: напротив, в группе женщин, получавших глюкокортикоиды, частота РДС оказалась выше (17% против 3,7%; $p = 0,006$). Отношение шансов составило 5,3 (95% ДИ 1,5–18,0). Полученные результаты, вероятно, отражают тот факт, что профилактика назначалась преимущественно пациенткам с высоким риском преждевременных родов или при планировании родоразрешения в минимально доношенном сроке.

3.2. Морфологическая оценка биоптатов миометрия групп исследования

Особенности структуры миометрия при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии по данным световой микроскопии

Проведена морфологическая оценка 55 биоптатов миометрия с подтвержденным диагнозом приращения плаценты. Согласно окончательному диагнозу у 5 пациенток диагностирован PAS 1, у 18 пациенток – PAS 2, у 32 женщин – PAS 3 (Таблица 24).

Таблица 24 – Структура основной группы по степени инвазии плаценты

Степень приращения плаценты (FIGO 2019)	Интраоперационные данные из различных участков матки	Количество пациенток, n	Итого
PAS 1		5	
	Итого	5	
PAS 2		18	
	Итого	18	
PAS 3	PAS 2, 3a	6	
	PAS 2, 3a, 3b	3	
	PAS 2, 3a, 3b, 3c	9	
	PAS 2, 3a, 3c	3	
	PAS 2, 3b	3	
	PAS 3a	2	
	PAS 3a, 3b	2	
	PAS 3a, 3b, 3c	3	
	PAS 3b, 3c	1	
	Итого	32	55

Гистологическое исследование биоптатов миометрия основной группы включало оценку следующих признаков: наличие ворсин хориона, промежуточного трофобласта, децидуальной оболочки, особенности гладкомышечных волокон стромы и сосудов, микроокружение. Лимфоцитарная инфильтрация расценивалось как признак продуктивного воспаления. Выраженное скопление лейкоцитов в биоптатах свидетельствовало о наличии острого воспалительного процесса.

В трех биоптатах миометрия при PAS 1 визуализированы ворсины хориона, прилежащие к гипертрофированному миометрию без подлежащей децидуальной оболочки и фибриноида Нитабуха (Рисунок 20).

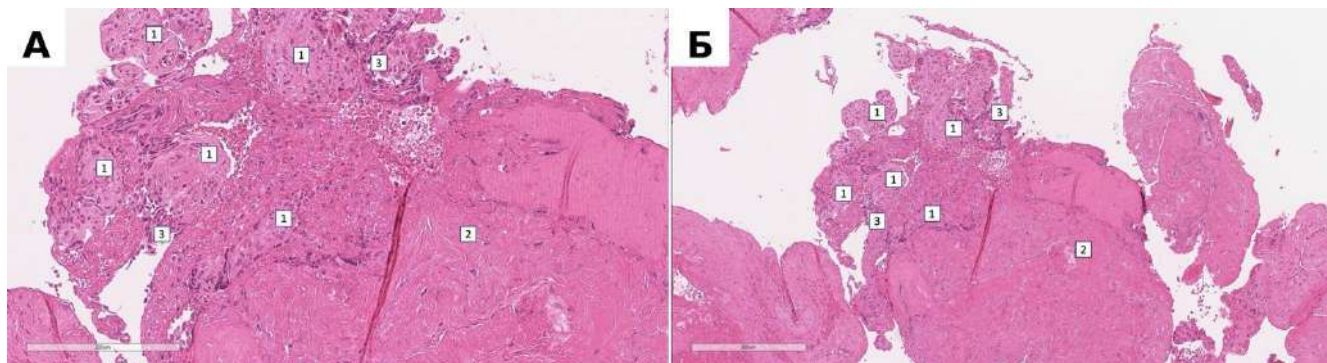


Рисунок 20 – Адгезия ворсин хориона к миометрию (PAS 1): А. $\times 200$ Б. $\times 100$:

1 – ворсины хориона, плотно прикрепленные к рубцовой ткани; 2 – рубцовая ткань миометрия;
3 – промежуточный трофобласт; окраска гематоксилином и эозином

В участках, свободных от плотно прикрепленных ворсин, функциональный слой представлен истонченным слоем децидуальной оболочки, инфильтрированной клетками воспаления (Рисунок 21).

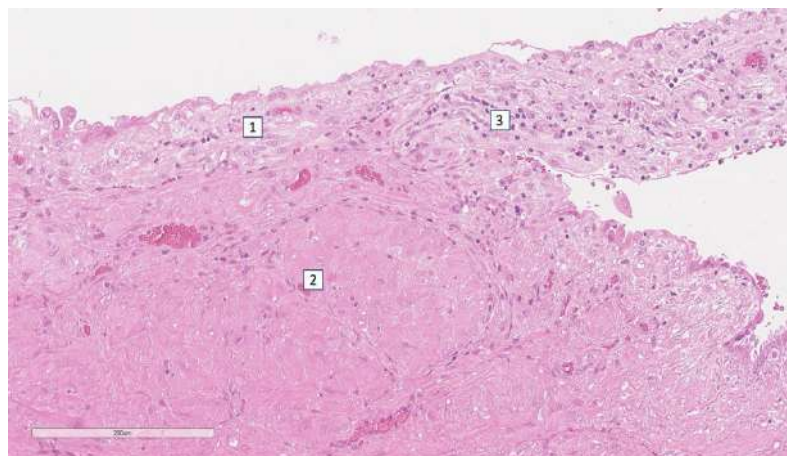


Рисунок 21 – Децидуальная ткань вне зоны прикрепления при PAS 1:

1 – децидуальная оболочка, инфильтрированная лимфоцитами, макрофагами и единичными лейкоцитами; 2 – гладкомышечные волокна, 3 – полнокровный сосуд с лейкостазом; окраска гематоксилином и эозином

Во всех образцах PAS 1 верифицировано разрастание промежуточного вневорсинчатого трофобласта в миометрии (Рисунок 22).

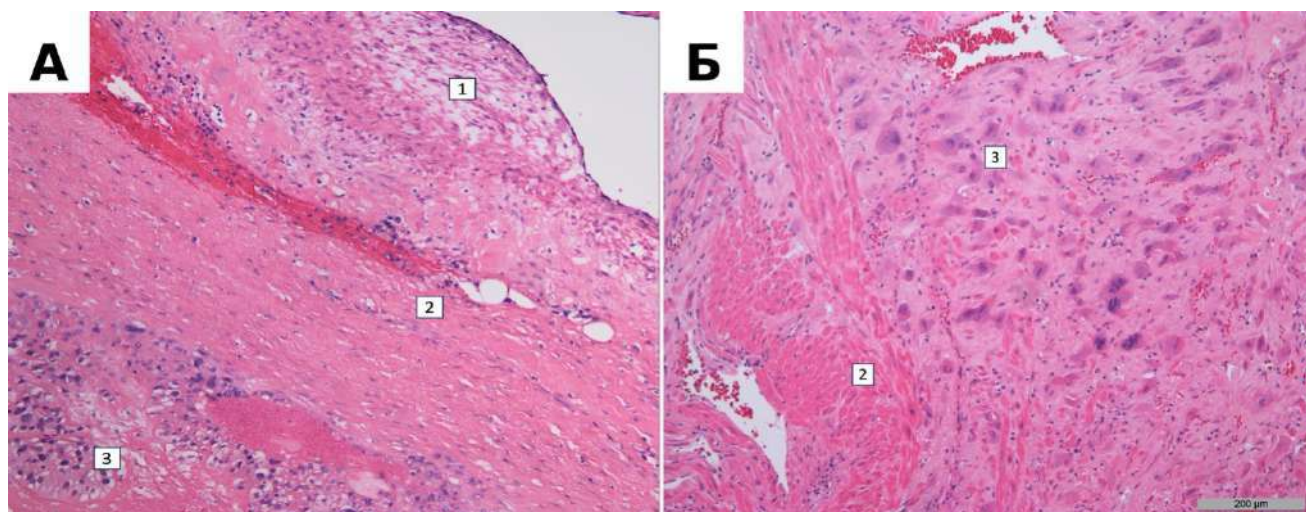


Рисунок 22 – Промежуточный трофобласт в биоптатах миометрия при PAS 1:

А. $\times 100$ В. $\times 200$. 1– децидуальная оболочка с очаговой слабой инфильтрацией лимфоцитами; 2 – гладкомышечная ткань; 3 – промежуточный трофобласт; окраска гематоксилином и эозином

Пучки гладкомышечных волокон при PAS 1 представлены гипертрофированными миоцитами без иных морфологических изменений. Отек стромы и зияние прилежащих сосудов определялись в трех случаях PAS 1, что, вероятно, свидетельствует о последствиях ручного отделения последа в исследуемых участках. Признаки продуктивного воспаления децидуальной оболочки верифицированы во всех случаях PAS 1.

Следовательно, отличительными чертами биоптатов миометрия при PAS 1 являются отсутствие или истончение децидуальной оболочки с элементами продуктивного воспаления в зоне плотного прикрепления ворсин хориона; прикрепление ворсин хориона непосредственно к гладкомышечным волокнам без подлежащего фибриноида Нитабуха без инвазии в миометрий; сохраненная структура гладкомышечных волокон.

В 16 случаях при PAS 2 (88,9%) биоптаты миометрия представлены разволокненными гладкомышечными волокнами, участками рубца на матке с признаками инвазии ворсин хориона (Рисунок 23).

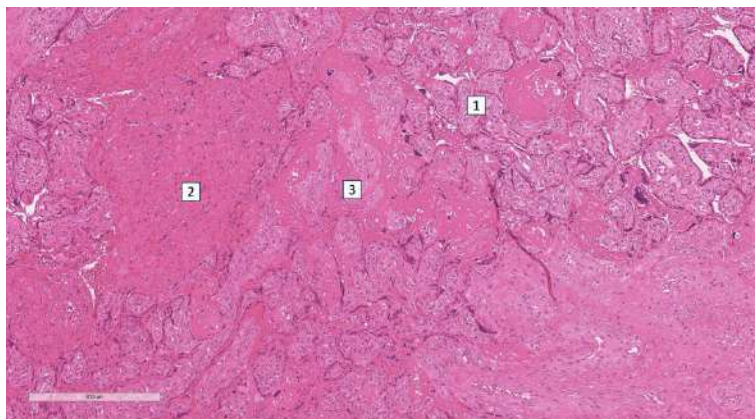


Рисунок 23 – Инвазия ворсин хориона в рубец на матке PAS 2: 1 – ворсина хориона; 2 – миометрий; 3 – плотная волокнистая соединительная ткань рубца; окраска гематоксилином и эозином

Важно отметить, что в 15 (83,3%) случаях PAS 2 кроме инвазирующих миометрий ворсин хориона, обнаружены скопления вневорсинчатого трофобласта (Рисунок 24).

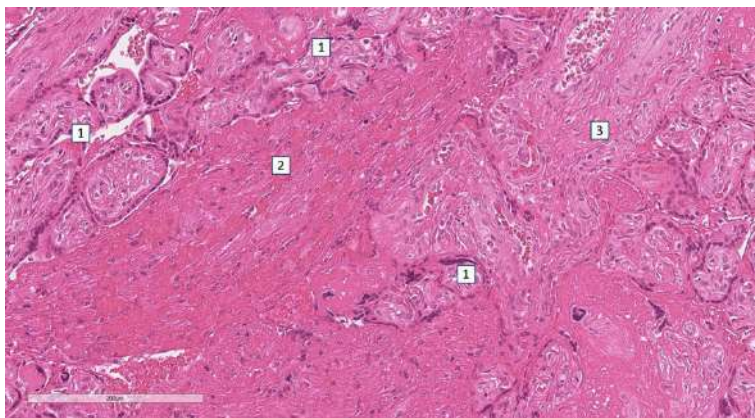


Рисунок 24 – Микрофотография миометрия при инвазии плаценты в рубец на матке после кесарева сечения (PAS 2): 1 – ворсины хориона; 2 – гладкомышечные волокна с отдельными децидуальными клетками на поверхности; 3 –промежуточный трофобласт; окраска гематоксилином и эозином

В двух наблюдениях PAS 2, при которых приращение плаценты диагностировано в области внутреннего зева, а также на боковой и задней стенках

матки, в срезах миометрия из нижнего сегмента матки не удалось верифицировать ворсины хориона. Однако в этих биоптатах выявлено значительное количество промежуточного трофобласта (Рисунок 25).

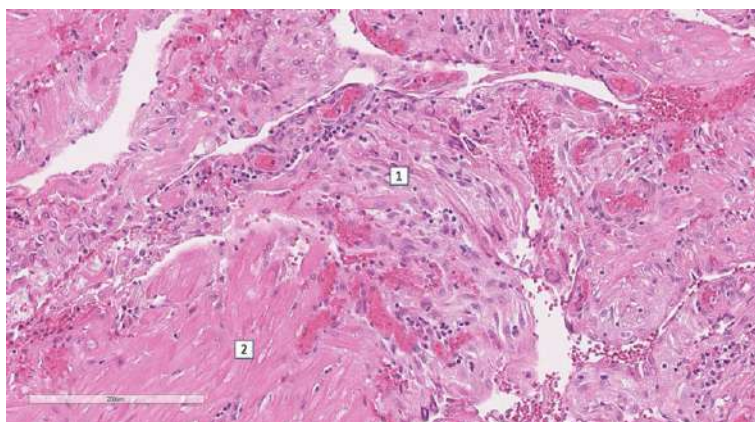


Рисунок 25 – Микрофотография инвазивного вневорсинчатого трофобласта при PAS 2: 1 – инвазивный вневорсинчатый трофобласт; 2 – гладкие миоциты; окраска гематоксилином и эозином

Приращение плаценты, клинически соответствующее PAS 3а, встречалось в 8 случаях. При этом ворсины хориона визуализированы непосредственно под серозной оболочкой. Следует подчеркнуть, что в 6 случаях верифицированы участки децидуализации, локализованные вне зоны непосредственного контакта ворсин с миометрием, что отражает нарушение ее формирования в условиях рубцово-измененной стенки матки (Рисунок 26).

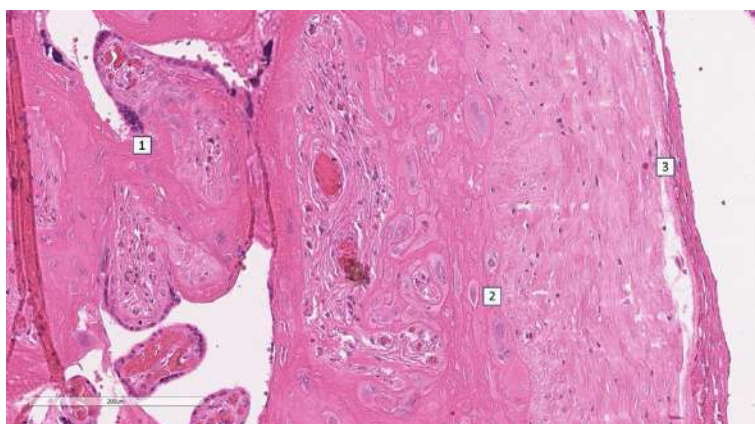


Рисунок 26 – Микрофотография прорастания ворсин хориона до серозной оболочки (PAS 3а): 1- ворсина хориона; 2 – децидуальные клетки; 3 – серозная оболочка; окраска гематоксилином и эозином

В участках биоптатов миометрия, соответствующих инвазии плаценты PAS3b, обнаружен инвазивный вневорсинчатый трофобласт, прорастающий серозную оболочку матки. Верифицировать ворсины хориона в стенке мочевого пузыря не представлялось возможным в связи с тем, что плацента отделялась механически без резекции мочевого пузыря (Рисунок 27).

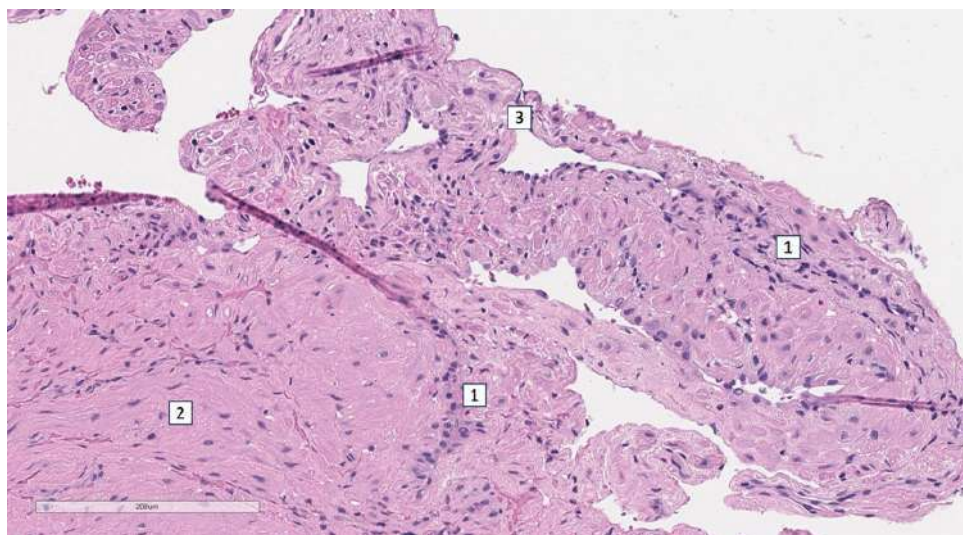


Рисунок 27 – Микрофотография биоптата миометрия при PAS 3b: 1 – промежуточный трофобласт; 2 – миометрий; 3 – серозная оболочка; окраска гематоксилином и эозином

Заслуживает внимания тот факт, что в зонах инвазии PAS 3c помимо ворсин хориона в параметральной клетчатке обнаружена трофобластическая инвазия. Примечательно, что в одном из биоптатов миометрия за пределами серозной оболочки матки обнаружены фрагменты гладкомышечных волокон, окруженные жировой клетчаткой, которые расценены как фрагменты стенки мочевого пузыря (Рисунок 28).

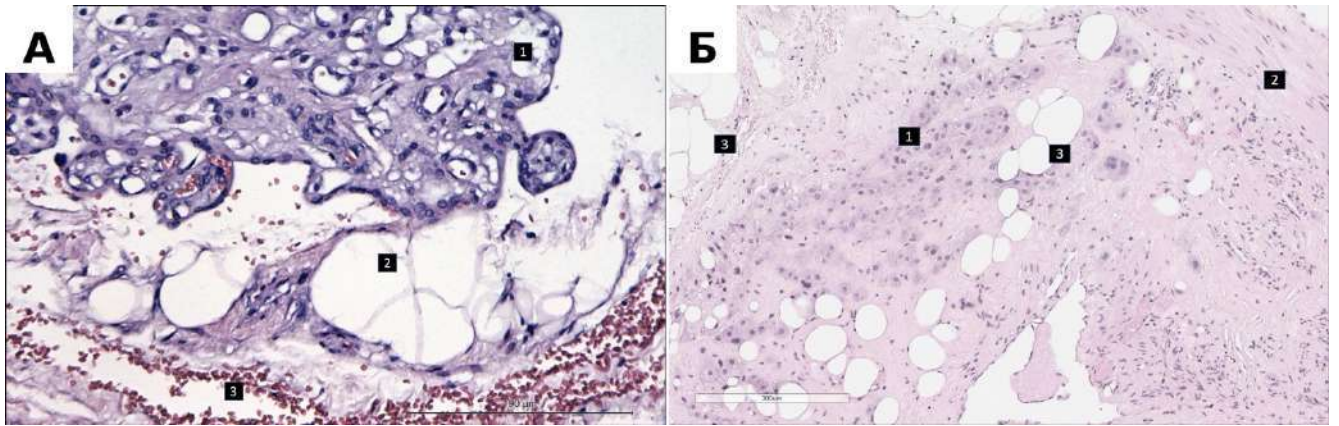


Рисунок 28 – Прорастание ворсин хориона и вневорсинчатого трофобласта в параметральную клетчатку при PAS 3с: А. 1- ворсина хориона, 2 – жировая клетчатка параметрия; 3- полнокровный гипертрофированный сосуд. Б. 1- вневорсинчатый трофобласт; 2 – гладкомышечные волокна стенки мочевого пузыря; 3 – паравезикальная жировая клетчатка; окраска гематоксилином и эозином

Очаговая гиперваскуляризация с неравномерным полнокровием сосудов отмечалась в образцах миометрия как при PAS 2 (n=14; 77,8%), так и, в особенности, при PAS 3 (n= 30; 93,75%). При этом сосуды часто характеризовались периваскулярным разрастанием рыхлой волокнистой соединительной ткани. Важно отметить, что разрастание сосудов наблюдалось не только в зоне инвазии, но и за ее пределами. Децидуальная оболочка отчетливо не прослеживается или истончена в участках инвазии ворсин в миометрий при PAS 2 и PAS 3 (Рисунок 29 А), но хорошо визуализируется в соседних участках (Рисунок 29 Б).

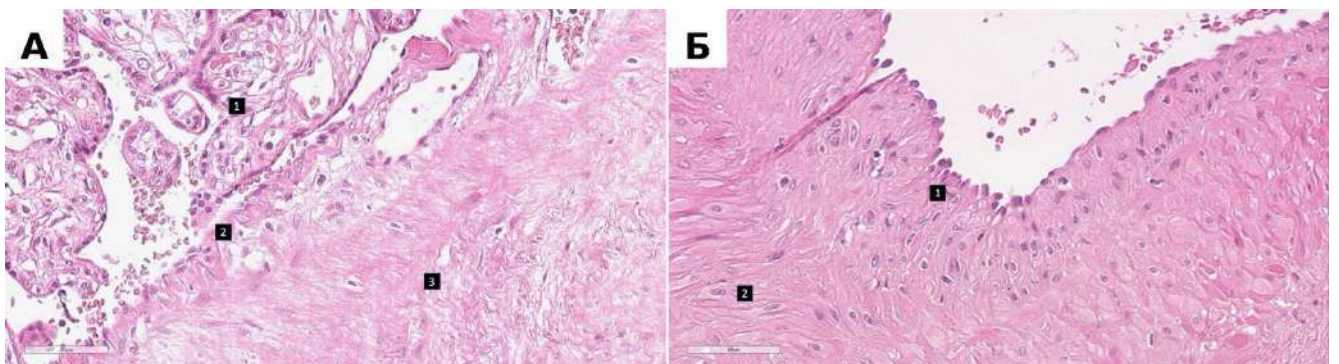


Рисунок 29 – Децидуальная оболочка в различных областях при PAS 2, 3:

А. 1 – ворсина хориона; 2 – истонченный слой децидуальной оболочки; 3 – плотная волокнистая соединительная ткань. Б. 1 – недеформированная децидуальная оболочка смежного участка; 2 – гладкомышечные клетки; окраска гематоксилином и эозином

В большинстве случаев инвазии плаценты PAS 2 и PAS 3 характерны отек и разволокнение прилежащего миометрия (Рисунок 30).

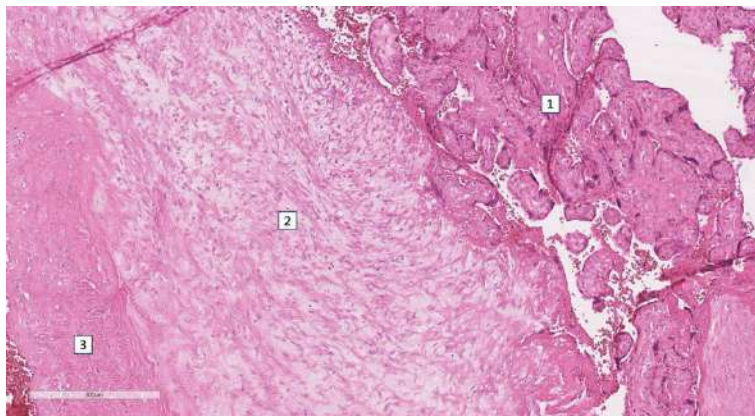


Рисунок 30 – Зона разволокнения миометрия при PAS 23а: 1 – ворсина хориона; 2 – зона разволокнения миометрия; 3 – стенка гипертрофированного сосуда; окраска гематоксилином и эозином

Оценка лейкоцитарной и лимфоцитарной инфильтрации проводилась полуколичественным методом по балльной шкале, отражающей степень инфильтрации. Сравнение распространённости продуктивного и острого воспаления при различных степенях инвазии не показало статистически значимых различий ($p = 0,41$).

Таким образом, микроскопическими особенностями биоптатов миометрия при ПАИП различной степени, является не только обнаружение ворсин хориона, но и инвазивного вневорсинчатого трофобласта, прорастающего миометрий и серозную оболочку матки. В большинстве случаев аномальной инвазии плаценты наблюдается отек и разволокнение гладкомышечной ткани, особенно при 2 и 3 степенях инвазии. Очаговая гиперваскуляризация отмечалась как в зоне инвазии, так и в свободных от ворсин хориона участках.

Несмотря на данные литературы о нарушении децидуализации при ПАИП, в 86% исследуемых биоптатов обнаружены участки децидуальной оболочки в области, свободной от ворсин хориона и/или истонченный слой децидуальных клеток.

В биоптатах основной группы при всех степенях ПАИП наблюдалась та или иная степень инфильтрации иммунокомпетентными клетками. Однако при сопоставлении различной глубины приращения плаценты степень продуктивного воспаления по балльной шкале не зависела от степени приращения плаценты в основной группе ($p = 0,41$).

Микроскопическая картина миометрия группы с расположением плаценты в области рубца на матке

Исследовано 55 биоптатов миометрия беременных женщин с РПОРМ без клинических проявлений ПАИП. При микроскопическом исследовании гистологических препаратов группы сравнения визуализированы фрагменты гладкомышечной ткани с крупными фокусами заместительного склероза, в ряде случаев – с крупноочаговыми кровоизлияниями. В 42 (76,4%) биоптатах прослеживается децидуальная ткань, в 22 (40,0%) определяется мелкоочаговая слабо и умеренно выраженная периваскулярная, преимущественно мононуклеарная инфильтрация (Рисунок 31).

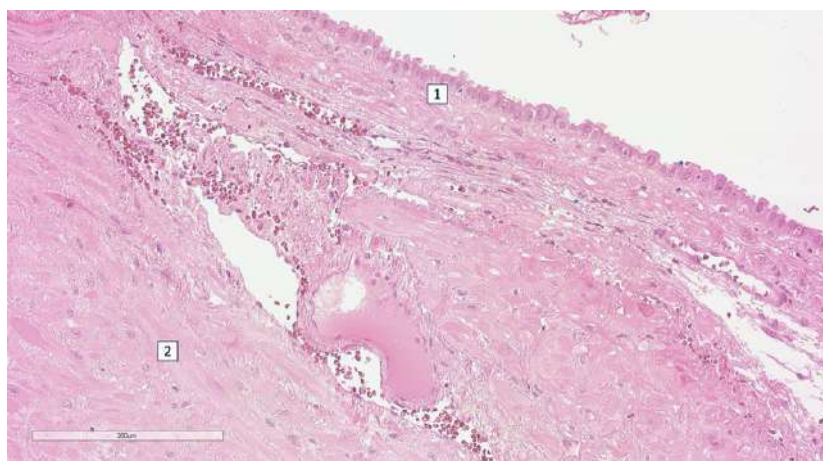


Рисунок 31 – Сохранная децидуальная оболочка, подлежащий гипертрофированные гладкие миоциты, полнокровие сосудов миометрия биоптата из группы сравнения: 1 – децидуальная оболочка; 2 – гипертрофированные гладкие миоциты; окраска гематоксилином и эозином

В четырех случаях (7,3%) в биоптатах миометрия без клинических признаков ПАИП обнаружено прорастание промежуточного трофобласта в сосуды миометрия (Рисунок 32).

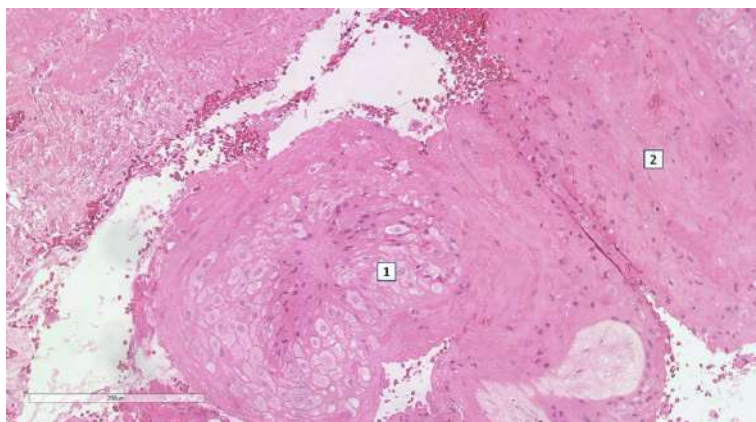


Рисунок 32 – Микрофотография промежуточного трофобласта в просвете сосуда:
1 – вневорсинчатый трофобласт в просвете сосуда; 2 – гладкомышечная ткань; окраска
гематоксилином и эозином

Микроскопическая картина миометрия группы физиологической беременности

Исследовано 20 биоптатов контрольной группы. Микроскопическая картина биоптатов миометрия при нормальной беременности представлена гипертрофированными миоцитами, иногда с тонкими прослойками соединительной ткани (Рисунок 33).

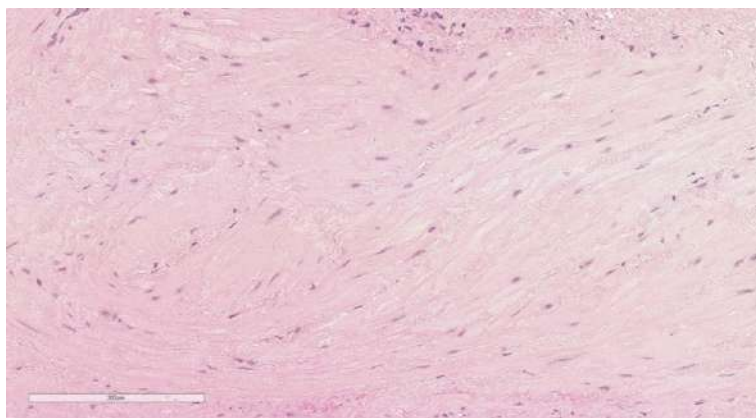


Рисунок 33 – Фрагмент миометрия группы контроля; окраска гематоксилином и эозином

В отличие от 1 и 2 групп, во всех случаях (100%) в биоптатах миометрия при нормальной беременности четко визуализируются участки децидуальной ткани (Рисунок 34).

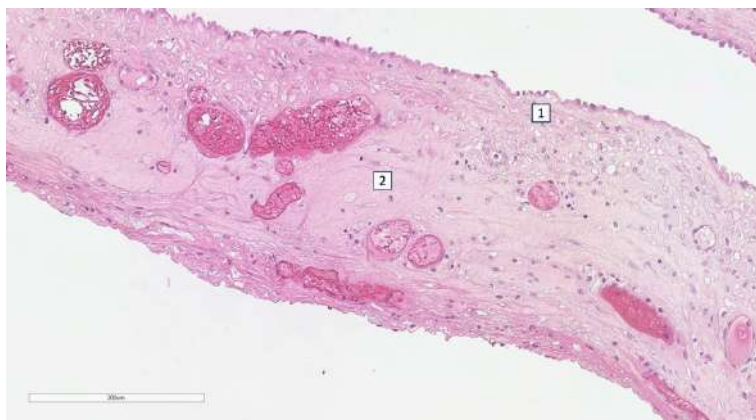


Рисунок 34 – Фрагмент миометрия с децидуальной оболочкой из группы контроля: 1- децидуальная оболочка; 2 – гипертрофированные гладкие миоциты; окраска гематоксилином и эозином

Сравнение частоты острого воспаления в биоптатах миометрия трех групп не показало значимых различий ($p = 0,79$). Но продуктивное воспаление в биоптатах основной группы встречается чаще, чем в группе сравнения ($p = 0,026$; $p_{1-2} = 0,007$).

Таким образом, результаты морфологического анализа демонстрируют, что основными структурными маркерами ПАИП являются инвазия ворсин хориона и/или промежуточного трофобласта за пределы децидуальной оболочки, отёчные и деструктивные изменения миометрия, а также выраженная васкуляризация. В группе с РПОРМ без признаков ПАИП, структура миометрия сохранена, однако децидуальная оболочка определялся не во всех случаях, а выявление промежуточного трофобласта в просвете сосудов при отсутствии других морфологических изменений может рассматриваться как физиологическое явление. У пациенток с физиологическим течением беременности отмечена морфологическая сохранность миометрия и полноценная децидуализация. Более выраженное продуктивное воспаление при ПАИП свидетельствует о хроническом локальном воспалении в ответ на повреждение и инвазию трофобласта, сопровождающихся активацией репаративных процессов в миометрии.

3.3. Оценка факторов ангиогенеза в сыворотке крови и биоптатах миометрия исследуемых групп

Концентрация fms-подобной тирозинкиназы-1 и плацентарного фактора роста в сыворотке крови беременных трех групп исследования

Оценка про- и антиангиогенных факторов в сыворотке крови проводилась 35 пациенткам 1 группы, 24 пациенткам 2-ой и 31 пациенткам 3-ей группы. Результаты сравнения концентрации сывороточных sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в трех группах представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение концентрации sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в группах исследования

Биохимический показатель	Статистический показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Концентрация sFlt-1, пг/мл	Me	2435,0	2992,0	2059,0
	Q1–Q3	1661,0–2682,0	2066,0–5156,0	1845,0–2353,0
	p = 0,010*	p₃₋₂ = 0,008* ; p ₃₋₂ = 0,77; p ₁₋₂ = 0,12		
Концентрация PlGF, пг/мл	Me	877,8	183,6	823,3
	Q1–Q3	640,5–1175,5	163,9–316,8	688,7–1045,0
	p < 0,001*	p₂₋₃ < 0,001* ; p₂₋₁ < 0,001* ; p ₁₋₃ = 1,0		
sFlt-1/PlGF	Me	2,4	14,8	2,6
	Q1–Q3	1,8–3,4	9,1–32,6	1,9–3,25
	p < 0,001*	p₃₋₂ < 0,00* ; p₁₋₂ < 0,001* ; p ₃₋₁ = 1,0		
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05				

При сравнении средних установлено, что концентрация sFlt-1 у беременных пациенток третьей группы в 1,4 раза ниже, чем у женщин 2 группы (p₃₋₂ = 0,008). Статистически значимых различий с основной группой не найдено (p₃₋₂ = 0,77; p₁₋₂ = 0,12) (Рисунок 35).

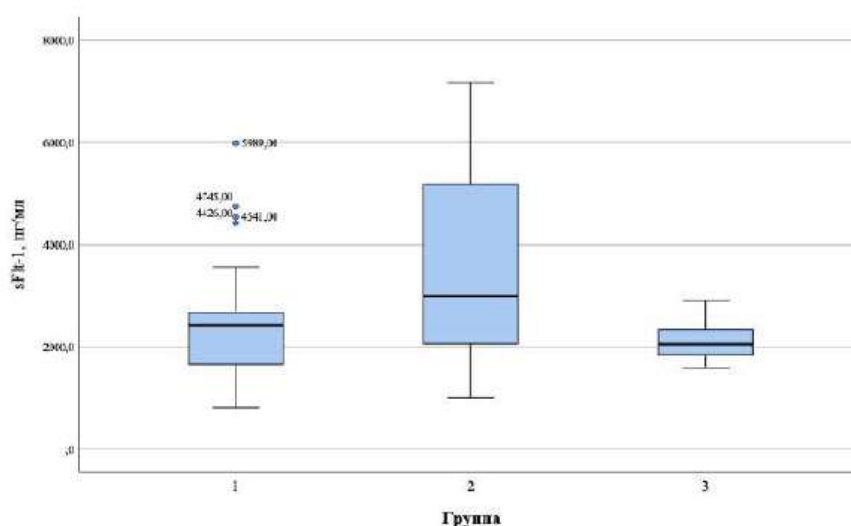


Рисунок 35 – Сравнение концентрации sFlt-1 в группах исследования

Сравнение средних значений PlGF показало, что уровень данного фактора в сыворотке крови беременных с РПОРМ и ПАИП в 4,4 раза выше, чем у беременных с РПОРМ без ПАИП ($p_{2-1} < 0,001$), но не отличается от группы контроля ($p_{1-3} = 1,0$). Сходным образом, в группе 2 выявлено статистически значимое снижение уровня сывороточного PlGF по сравнению с группой 3 ($p_{2-3} < 0,001$) (Рисунок 36).

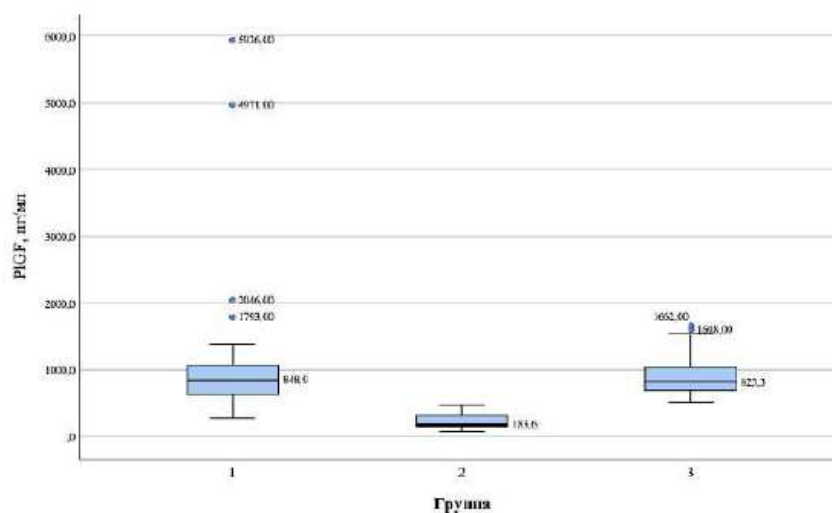


Рисунок 36 – Сравнение концентрации PlGF в группах исследования

Однако отношение sFlt-1/PlGF в группе с РПОРМ без ПАИП в 6,0 раз выше, чем в группе с ПАИП и в 6,1 раза выше, чем при нормальной беременности (Рисунок 37).

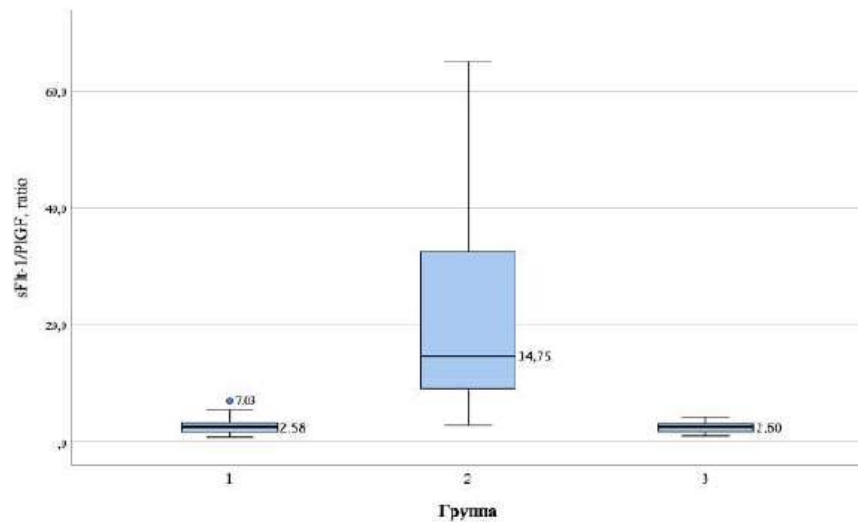


Рисунок 37 – Отношение sFlt-1/PlGF в группах исследования

При оценке зависимости ПАИП от концентрации PlGF в 1 и 2 группах получена следующая ROC-кривая, изображенная на Рисунке 38.

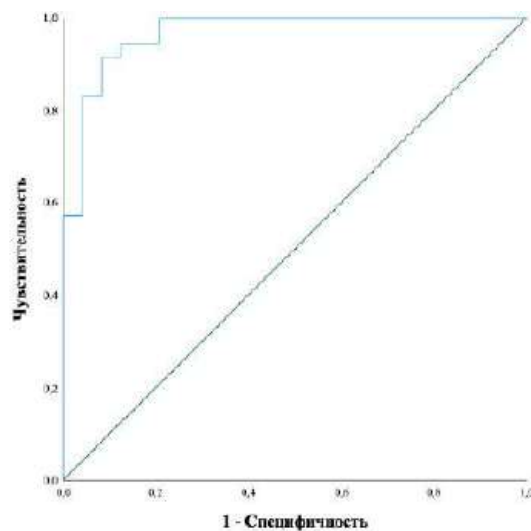


Рисунок 38 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности приращения плаценты от концентрации PlGF в сыворотке крови у пациенток групп 1 и 2

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным $0,98 \pm 0,015$ (95% ДИ 0,95–1,00). Модель статистически значима ($p < 0,001$). При концентрации PlGF выше 368,05 пг/ммоль у пациенток с РПОРМ шансы выявления

ПАИП составляют 117,3 (95% ДИ 18,1–761,1). Чувствительность и специфичность модели составляют 94,3% и 91,3% соответственно.

Зависимость ПАИП от отношения sFlt-1/PlGF в 1 и 2 группах отражает ROC-кривая, изображенная на Рисунке 39.

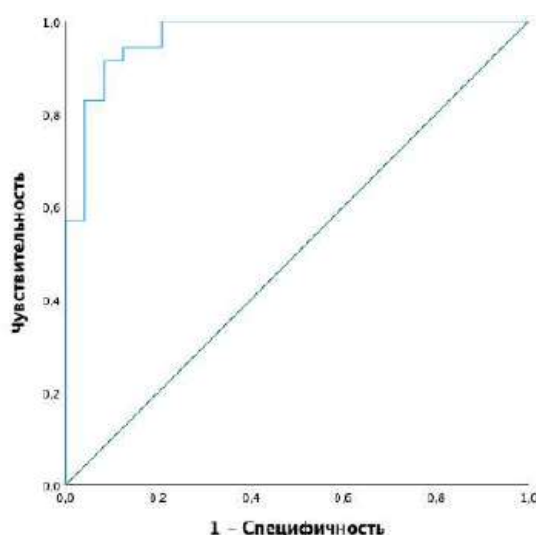


Рисунок 39 – ROC-кривая вероятности плацентарной адгезивно-инвазивной патологии от отношения sFlt-1/PlGF у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке

Площадь под кривой (AUC) составила $0,97 \pm 0,021$ (95% ДИ 0,93–1,00) при $p < 0,001$. Между сопоставляемыми признаками отмечалась обратная связь. Значение sFlt/PlGF ниже 4,76 у пациенток с РПОРМ увеличивает шансы выявления ПАИП в 115,5 раз (95% ДИ 17,8–750,13). Чувствительность и специфичность ROC-кривой составили 91,4% и 91,7% соответственно.

При сопоставлении концентрации sFlt-1 и PlGF в группе с ПАИП, выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь средней силы ($\rho = 0,508$; $p = 0,002$). При оценке зависимости уровня PlGF от sFlt-1 для логарифмических значений данных факторов получено линейное регрессионное уравнение, вычисляемое по формуле

$$\lg(\text{PlGF}) = 0,32 + 0,79 \cdot \lg(\text{sFlt-1}), \quad (2)$$

где $\lg(\text{PlGF})$ – десятичный логарифм сывороточного PlGF у беременных с ПАИП (пг/ммоль);

$\lg(\text{sFlt-1})$ – десятичный логарифм сывороточного sFlt-1 у беременных с ПАИП (пг/ммоль).

Полученная регрессионная модель подтверждена F-критерием ($p < 0,0001$). Для исходных значений PlGF и sFlt-1 уравнение принимает вид нелинейной регрессии, вычисляемой по формуле

$$\text{PlGF} = 2,08 \cdot \text{sFlt-1}^{0,79} \quad (3)$$

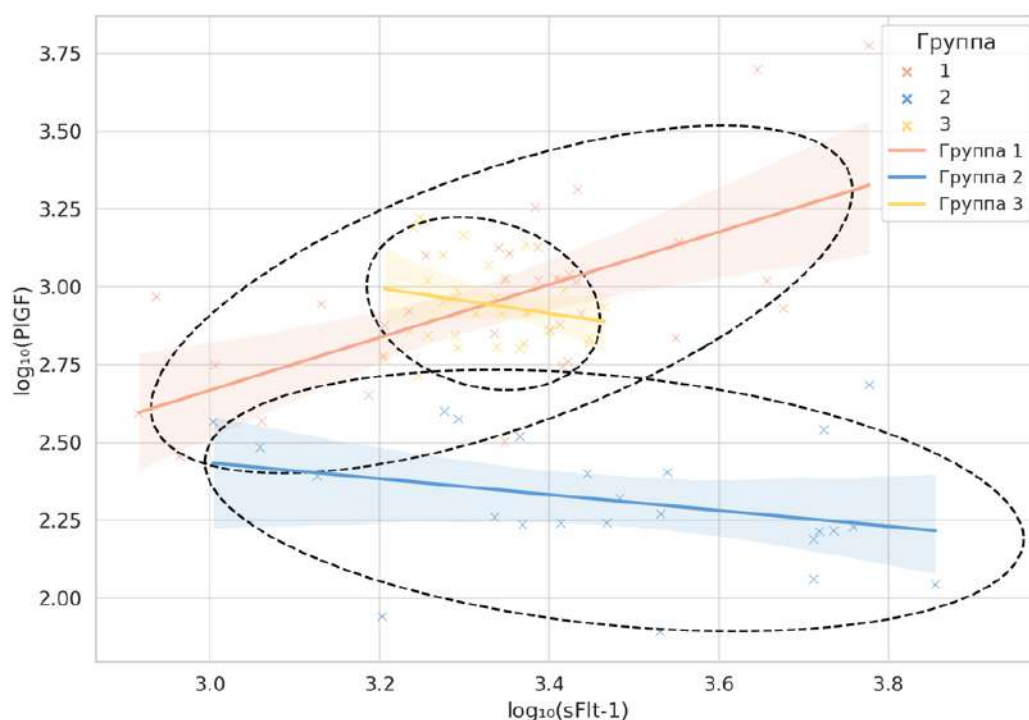
Исходя из коэффициента регрессии, увеличение концентрации sFlt-1 в 2 раза сопровождается увеличением PlGF в $2^{0,79}$, или на 1,73 пг/ммоль, что отражает согласованное изменение ангиогенных и антиангиогенных факторов при ПАИП.

В группах с РПОРМ и с физиологически протекающей беременностью корреляции между sFlt-1 и PlGF отрицательные, но статистически не значимые (Таблица 26).

Таблица 26 – Корреляции между концентрацией sFlt-1 и PlGF в трех группах исследования

Биохимические параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Z-тест Фишера
sFlt-1 vs PlGF	$r_s = 0,51^* (p = 0,002)$	$r_s = -0,34 (p = 0,109)$	$r_s = -0,15 (p = 0,41)$	$p_{1-2} = 0,0001^*$
Примечание – * – различия статистически значимы по Z-тесту Фишера при $p < 0,05$				

Важно заметить, что при сравнении корреляций между собой попарно выявлены статистически значимые различия между группами 1 и 2 ($p_{1-2} = 0,0001$). Возрастание sFlt-1 сопровождается увеличением PlGF в группе 1, но снижением в группе 2. Разнонаправленный характер линейной регрессии в исследуемых группах представлен на Рисунке 40.



Примечание – Уравнение линейной регрессии для группы 1: $y = 0,3184 + 0,7892 \cdot x$; для группы 2: $y = 3,1979 - 0,2548 \cdot x$; для группы 3: $y = 4,2954 - 0,4064 \cdot x$

Рисунок 40 – Совместная диаграмма рассеяния концентрации sFlt-1 и PlGF в логарифмическом масштабе с 95%-ми эллипсами рассеяния и линиями регрессий

Таким образом, оценка концентрации sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF в сыворотке крови женщин исследуемых групп показала разнонаправленный характер взаимосвязи данных факторов в исследуемых группах. У женщин с РПОРМ без клинических признаков ПАИП выявлено повышение уровня sFlt-1 на фоне снижения концентрации PlGF, что может отражать относительное преобладание антиангиогенного влияния, способствующее сдерживанию чрезмерной инвазии трофобласта и, таким образом, ограничивающее тяжесть патологического процесса. Тогда как в группе 1 выявлено параллельное увеличение как sFlt-1, так и PlGF. Сохранение высоких концентраций PlGF при росте уровня sFlt-1, вероятно, отражает недостаточный антиангиогенный эффект sFlt-1, что способствует избыточной васкуляризации и глубокой инвазии ворсин хориона в стенку матки.

Сосудистые факторы в прогнозировании плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке

Проведен дискриминантный анализ для дифференциации 1 и 2 групп по уровню sFlt-1 и PlGF в сыворотке крови. Данные признаки отобраны с помощью процедуры пошагового отбора из 21 признака, среди которых анализировались как клиничко-анамнестические факторы, так и результаты ИФА.

По результатам дискриминантного анализа разработана прогностическая модель для определения риска ПАИП у пациенток с РПОРМ в зависимости от содержания sFlt-1 и PlGF в сыворотке крови, которая вычисляется по формуле

$$\text{ДФ} = 4,09 \times \lg(\text{PlGF}) - 2,26 \times \lg(\text{sFlt-1}) - 3,38, \quad (4)$$

где ДФ – дискриминантная функция;

$\lg(\text{PlGF})$ – десятичный логарифм сывороточного PlGF у пациенток с РПОРМ;

$\lg(\text{sFlt-1})$ – десятичный логарифм сывороточного sFlt-1 у пациенток с РПОРМ;

константа указана после корректировки по ROC-кривой (+0,1).

С целью оптимизации чувствительности и специфичности классификации проведён ROC-анализ дискриминантной функции. По результатам анализа установлено, что наилучшее соотношение диагностических характеристик (чувствительность – 97%, специфичность – 96%) достигается при значении дискриминантной функции, равном –0,1. Полученная модель показала выраженную ассоциацию с риском ПАИП (ОШ = 288,0; 95% ДИ 1,0–536,9). Для учёта смещения (–0,1) в окончательный вариант функции внесена поправка: константа дискриминантного уравнения увеличена на +0,1. Таким образом, граница классификации формально возвращена к значению ДФ = 0, при котором достигается наибольшая точность классификации. Этот приём позволяет повысить соответствие модели эмпирическим данным без изменения весовых коэффициентов предикторов (Рисунок 41).

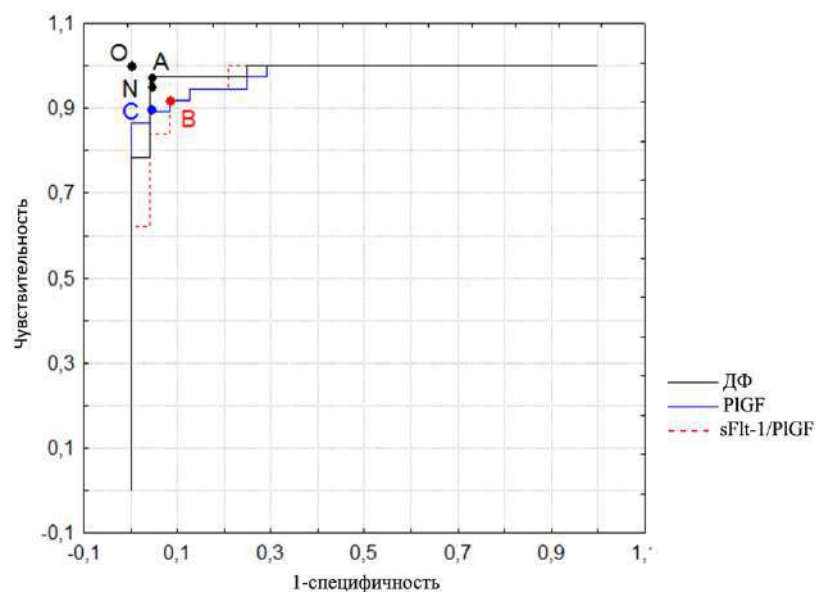


Рисунок 41 – Совмещенная диаграмма ROC-кривых для шкал дискриминантной функции, показателей PlGF и sFlt-1/PlGF у пациенток групп 1 и 2

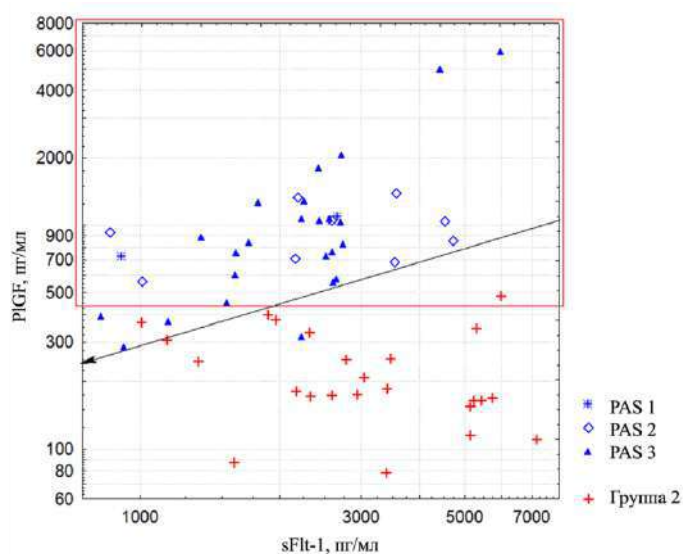
Сравнительный анализ ROC-кривых, изображенных на Рисунке 40, показал, что ДФ, объединяющая два маркера – PlGF и sFlt-1 – обладает более высокой диагностической точностью, чем PlGF и sFlt-1/PlGF по отдельности. Чувствительность и специфичность функции ДФ при оптимальном пороговом значении ($ДФ = -0,1$) оказались выше, чем соответствующие показатели для изолированных значений PlGF и отношения sFlt-1/PlGF, что свидетельствует о повышенной эффективности интегрального подхода к дифференцированной диагностике. Улучшение характеристик классификации подтверждается также на уровне площади под ROC-кривой (AUC), которая для ДФ достигла 0,99, превысив значения AUC для PlGF (0,98) и sFlt-1/PlGF (0,97).

Таким образом, решающее правило для данной дискриминантной функции определяется нулем, превышение которого свидетельствует о наличии ПАИП у беременной с РПОМ с чувствительностью 97% и специфичностью 96%, диагностической точностью 97%. Представленные в Таблице 27 коэффициенты отражают весовой вклад каждого признака в итоговую дискриминантную модель, количественно характеризуя направление и силу их влияния на вероятность принадлежности пациентки к одной из исследуемых групп.

Таблица 27 – Коэффициенты и факторные нагрузки дискриминантной функции, построенной по значениям sFlt-1 и PlGF

Биохимический маркер	Коэффициенты ДФ	Факторные нагрузки ДФ
lg(PlGF)	4,0869	0,875
lg(sFlt-1)	–2,25735	–0,218
Константа	–3,37686 (+0,1)	–
Примечание – константа функции приведена с учётом поправки, рассчитанной с помощью ROC-анализа		

Положительное значение коэффициента при lg(PlGF) указывает на прямую связь с группой ПАИП, тогда как отрицательный коэффициент при lg(sFlt-1) свидетельствует об обратной зависимости. Факторные нагрузки, приведённые в правой части таблицы, позволяют оценить структурный вклад предикторов в дискриминантную ось, а также подтвердить их значимость в контексте общей вариации между группами. Для представления результатов дискриминантного анализа, выполненного на основании значений PlGF и sFlt-1, построена диаграмма рассеяния в логарифмическом масштабе. На графике показано распределение пациенток групп 1 и 2 в координатах соответствующих биомаркеров, а также отображена граница классификации, определённая по дискриминантной функции (Рисунок 42).

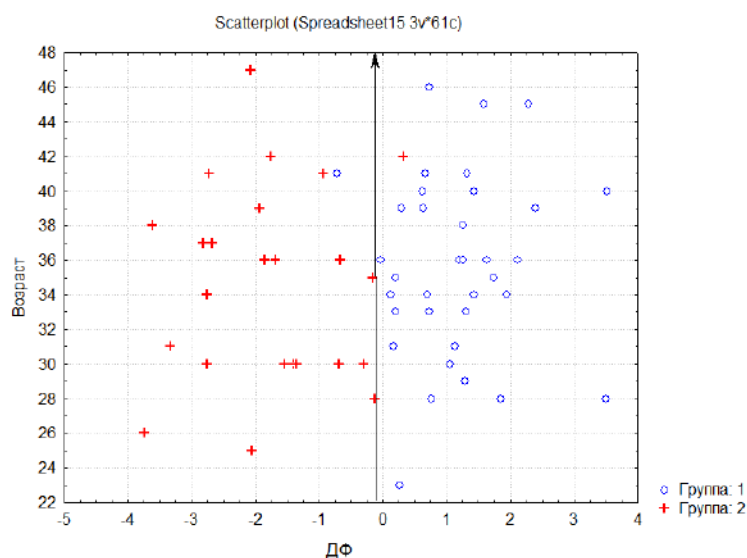


Примечание – Стрелкой обозначена граница отсечения, соответствующая нулевому значению дискриминантной функции (с поправкой на ROC-анализ)

Рисунок 42 – Диаграмма рассеяния признаков PlGF и sFlt-1 в логарифмическом масштабе у пациенток групп 1 и 2

Как видно на Рисунке 42, дискриминантная функция, основанная на сочетании PlGF и sFlt-1, обеспечивает более чёткое разделение групп 1 и 2 по сравнению с любым из маркеров по отдельности. Это подчёркивает диагностическую ценность совместного использования данных признаков. Вместе с тем, деление по степени инвазии внутри группы 1 по данным показателям менее выражено, что ограничивает применение данной модели для более детальной классификации.

Для иллюстрации распределения пациенток по шкале дискриминантной функции построена диаграмма рассеяния, где значения ДФ отложены по оси X, а возраст – по оси Y (Рисунок 43).



Примечание – Вертикальная линия соответствует порогу отсечения, определённого по ROC-кривой (см. рис. 42)

Рисунок 43 – Диаграмма рассеяния значений дискриминантной функции возраста у пациенток групп 1 и 2

Диаграмма на Рисунке 43 демонстрирует, что дискриминантная функция четко разграничивает группы 1 и 2, при этом возраст не влияет на результат классификации, подтверждая независимую диагностическую значимость модели.

Таким образом, проведённый дискриминантный анализ позволил разработать прогностическую модель для определения риска ПАИП у беременных

с РПОМ на основании сывороточных концентраций sFlt-1 и PlGF. Построенная функция показала высокие показатели диагностической эффективности: чувствительность составила 97%, специфичность – 96%, что превышает значения, полученные при использовании каждого из маркеров по отдельности. Диагностическая точность составила 97%. Вклад каждого предиктора в модель, отражённый факторными нагрузками, показал прямую ассоциацию PlGF с ПАИП и отрицательную связь sFlt-1, что согласуется с представлениями о дисбалансе ангиогенных и антиангиогенных факторов при данной патологии. Диаграммы рассеяния убедительно продемонстрировали, что дискриминантная функция эффективно разграничивает исследуемые группы, при этом возраст пациенток не оказывает влияния на результат классификации. Совокупность полученных данных свидетельствует о высокой прогностической ценности комплексного использования sFlt-1 и PlGF в диагностике ПАИП у беременных с РПОМ.

Сосудистые факторы в прогнозировании кровопотери у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке

При оценке зависимости объёма кровопотери у пациенток 1 и 2 групп (с РПОМ) от отношения sFlt-1/PlGF получено регрессионное уравнение, вычисляемое по формуле

$$\lg(\text{Кровопотеря}) = 2,830 - 0,193 \times \lg(\text{sFlt-1/PlGF}), \quad (5)$$

где $\lg(\text{Кровопотеря})$ – десятичный логарифм объёма кровопотери (мл);

$\lg(\text{sFlt/PlGF})$ – десятичный логарифм отношения концентраций sFlt-1 и PlGF.

Полученная зависимость характеризуется статистической значимостью ($p < 0,001$) и умеренной обратной корреляционной связью ($\beta = -0,428$). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,183$ объясняет 18,3% дисперсии показателя кровопотери. На Рисунке 44 представлена диаграмма рассеяния логарифмированных значений кровопотери и sFlt-1/PlGF.

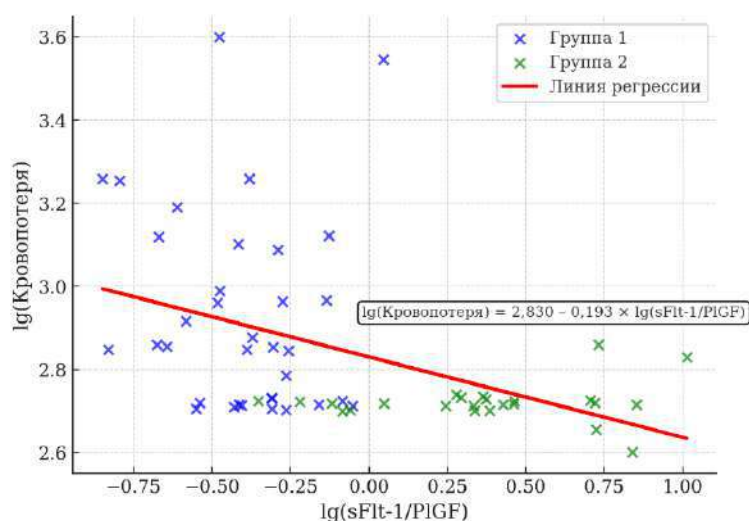


Рисунок 44 – Диаграмма рассеяния признаков $\lg(\text{Кровопотеря})$ и $\lg(\text{sFlt-1/PlGF})$ в логарифмическом масштабе для пациенток групп 1 и 2

Для исходных значений показателей уравнение принимает вид нелинейной регрессии, вычисляемой по формуле

$$\text{Кровопотеря} = 676 \times (\text{sFlt-1/PlGF})^{(-0,193)} \quad (6)$$

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение отношения sFlt-1/PlGF в 2 раза сопровождается снижением кровопотери в среднем до $2^{-0,193}$ ($= 0,87$), что эквивалентно уменьшению примерно на 20,9%. Кроме того, исходя из коэффициента регрессии ($-0,193$), увеличение значения $\lg(\text{sFlt-1/PlGF})$ на 1 единицу сопровождается снижением $\lg(\text{Кровопотеря})$ в среднем на 0,193. В пересчёте на исходные показатели это означает, что при увеличении отношения sFlt-1/PlGF в 10 раз (на порядок), объём кровопотери уменьшается примерно в 1,55 раза.

Для определения диагностической ценности построенной регрессионной модели, описывающей зависимость объёма кровопотери от отношения sFlt-1/PlGF , выполнен ROC-анализ. В качестве критерия разделения использовался оптимальный cut-off, что позволило выбрать точку с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности (Рисунок 45).

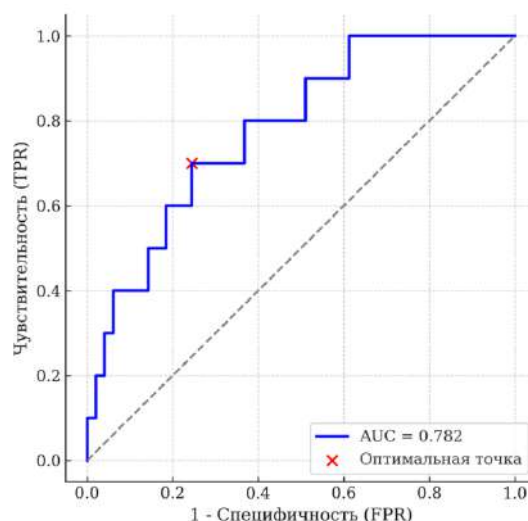


Рисунок 45 – ROC-кривая для регрессионной модели прогнозирования кровопотери на основании отношения sFlt-1/PlGF сыворотки крови беременных с расположением плаценты в области рубца на матке

ROC-анализ прогнозируемых моделью значений кровопотери продемонстрировал площадь под кривой (AUC) 0,782. Оптимальная точка отсечения соответствует 801 мл, при которой чувствительность составила 70,0%, специфичность – 75,5%, диагностическая точность – 74,6%.

Таким образом, полученная регрессионная модель, основанная на отношении sFlt-1/PlGF, продемонстрировала возможность прогнозирования риска интраоперационной кровопотери более 801 мл с точностью 74,6%, что позволяет рассматривать ее как дополнительный инструмент прогнозирования интраоперационной кровопотери и, соответственно, предоперационной подготовки пациенток с РПОРМ. Более высокие значения sFlt-1/PlGF ассоциируются с меньшим объёмом интраоперационной кровопотери у пациенток с РПОРМ. Полученная регрессионная модель характеризуется статистической значимостью ($p < 0,001$), что указывает на самостоятельный вклад отношения sFlt-1/PlGF в прогноз объёма кровопотери. Относительно низкое значение коэффициента детерминации R^2 свидетельствует о наличии других факторов, влияющих на величину кровопотери, что, вероятно, обусловлено применением различных методов профилактики кровопотери интраоперационно.

Экспрессия васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) в биоптатах миометрия исследуемых групп

Оценка экспрессии VEGF проводилась на 13 биоптатах группы 1, на 13 биоптатах группы 2 и 13 биоптатах группы 3. Полученные результаты показали различия в интенсивности окраски между первой и второй группами ($p_{1-2} < 0,001$), а также между первой и третьей группами ($p_{1-3} < 0,001$) (Таблица 28).

Таблица 28 – Экспрессия VEGF в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=13)	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Интенсивность окрашивания VEGF	101,5 [100,0–102,5]	97,5 [96,0–98,5]	97,0 [95,0–99,0]	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	1
Процент окрашенных VEGF структур, %	0,4 [0,3–0,6]	0,4 [0,3–0,7]	0,3 [0,3–0,6]	0,86	1	1	1
Количество VEGF-позитивных клеток на 1 мм ²	72,0 [58,5–84,0]	58,5 [52,0–75,0]	38,0 [31,5–59,0]	0,066	1	1	1
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$							

В первой группе выявлена наибольшая интенсивность окрашивания VEGF по сравнению со второй и третьей группами (Рисунок 46).



Рисунок 46 – Экспрессия VEGF в группах сравнения: А. Группа 1 – экспрессия VEGF на эндотелиальных клетках в перифокальной области врастания ворсин хориона; Б. Группа 2 – экспрессия VEGF на немногочисленных эндотелиальных клетках по периферии рубца; В. Группа 3 – отсутствие экспрессии в миометрии

Полученные результаты позволяют предполагать, что выраженное скопление гипертрофированных сосудов миометрия основной группы обуславливает наибольшую интенсивность окрашивания VEGF при ПАИП.

Сопоставление отношения sFlt-1/PlGF и экспрессии васкуло-эндотелиального фактора роста в миометрии групп исследования

Сопоставление интенсивности экспрессии VEGF и отношения sFlt-1/PlGF сыворотки крови выполнено в 13 наблюдениях основной группы, где одновременно были доступны результаты ИФА и ИГХ. Корреляционный анализ логарифмированных значений sFlt-1/PlGF и интенсивности VEGF в группе 1 показал наличие статистической значимости ($p = 0,04$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Корреляция отношения sFlt-1/PlGF сыворотки крови и интенсивности экспрессии VEGF в миометрии в группе 1

Параметр оценки экспрессии	M	SD	r _{xy}	p	N
lg(intensity VEGF)	2,04	0,006	-0,57	0,04	13
lg(sFlt-1/PlGF)	0,11	0,506			13
Примечания 1. lg(intensity VEGF) – логарифмированное значение интенсивности экспрессии VEGF. 2. lg(sFlt-1/PlGF) – логарифмированное значение соотношения sFlt-1/PlGF.					

Корреляционная связь между данными признаками – обратная, сильная, статистически значимая ($r_{xy} = -0,57$). Для демонстрации характера зависимости отношения sFlt-1/PlGF и VEGF, построена диаграмма рассеяния (Рисунок 47).

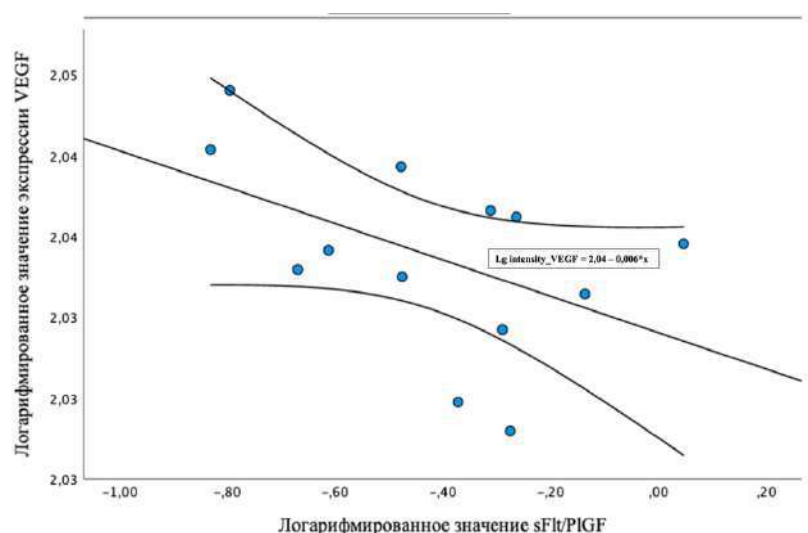


Рисунок 47 – Диаграмма рассеяния зависимости сывороточного sFlt-1/PlGF и экспрессии VEGF в миометрии в группе 1

Данная диаграмма демонстрирует зависимость, при которой увеличение отношения sFlt-1/PlGF сопровождается снижением интенсивности экспрессии VEGF.

В группе 2 интенсивность экспрессии VEGF и соотношение sFlt-1/PlGF сопоставлены в 11 наблюдениях, для которых одновременно имелись данные ИГХ и результаты ИФА (Таблица 30).

Таблица 30 – Корреляция отношения sFlt-1/PlGF сыворотки крови и интенсивности экспрессии VEGF в миометрии в группе 2

Параметр оценки экспрессии	M	SD	r _{xy}	p	n
lg(intensity VEGF)	2,04	0,006	0,057	0,87	11
lg(sFlt-1/PlGF)	1,104	0,441			11
Примечания 1. lg(intensity VEGF) – логарифмированное значение интенсивности экспрессии VEGF. 2. lg(sFlt-1/PlGF) – логарифмированное значение соотношения sFlt-1/PlGF.					

Анализ указанных признаков не показал статистически значимой корреляции в группе 2, что также продемонстрировано на диаграмме рассеяния (Рисунок 48).

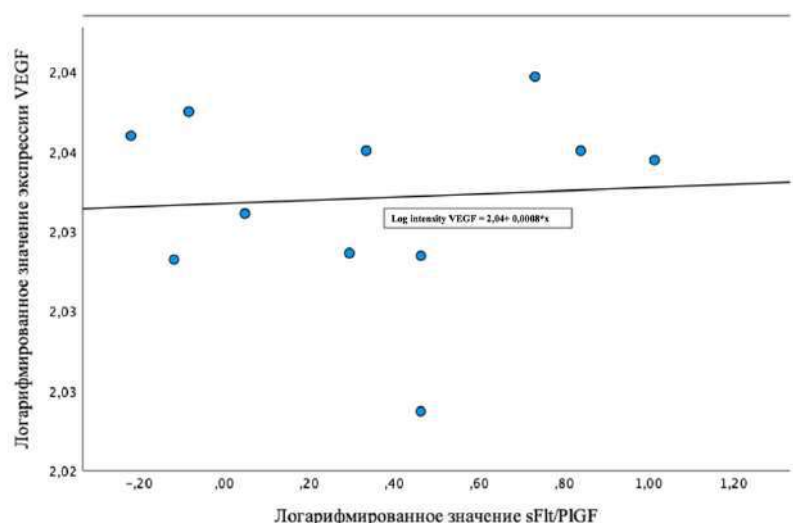


Рисунок 48 – Диаграмма рассеяния зависимости сыровоточного sFlt-1/PlGF и интенсивности экспрессии VEGF в миометрии в группе 2

Таким образом, более высокая интенсивность экспрессии VEGF в миометрии при ПАИП по сравнению с контрольной группой, вероятно, отражает выраженную гиперваскуляризацию даже за пределами патологической инвазии плаценты. Кроме того, в основной группе выявлена статистически значимая обратная корреляция между интенсивностью экспрессии VEGF и отношения sFlt-1/PlGF. Повышение антиангиогенного sFlt-1/PlGF, сопровождающегося снижением интенсивности экспрессии ангиогенного VEGF в миометрии, может свидетельствовать о согласованной активации системного и локального механизмов, направленных на сдерживание избыточного ангиогенеза при ПАИП. Однако сохраняющаяся гиперваскуляризация миометрия при понижающейся интенсивности экспрессии VEGF, вероятно, реализуется через альтернативные пути и медиаторы, в том числе за счёт автономной ангиогенной активности инвазивного трофобласта.

3.4. Оценка основного фактора роста фибробластов в сыворотке крови и экспрессии данного фактора в биоптатах миометрия исследуемых групп

По результатам анализа концентрации bFGF в сыворотке крови пациенток исследуемых групп выявлены статистически значимые различия ($p = 0,006$) (Таблица 31).

Таблица 31 – Концентрация bFGF в крови исследуемых женщин трех групп

Биохимический показатель	Статистический показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Концентрация bFGF, пг/мл	Me	1,29	1,42	0,39
	Q1-Q3	0,77-2,45	0,9-3,35	0,19-0,64
	p = 0,006*	p ₃₋₂ = 0,007*, p ₃₋₁ = 0,017*; p ₁₋₂ = 1,0		
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при p < 0,05				

Полученные данные показали, что уровень данного фактора роста у пациенток основной группы (с ПАИП) и группы сравнения (с РПОМ без признаков ПАИП) статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p_{3-2} = 0,007^*$, $p_{3-1} = 0,017$). Но различий между основной группой и группой сравнения не найдено ($p_{1-2} = 1,0$). Сравнение средних показало, что содержание bFGF в сыворотке крови беременных РПОМ превышает показатели у женщин с физиологическим течением беременности в 2,4 и 2,8 раза соответственно (Рисунок 49).

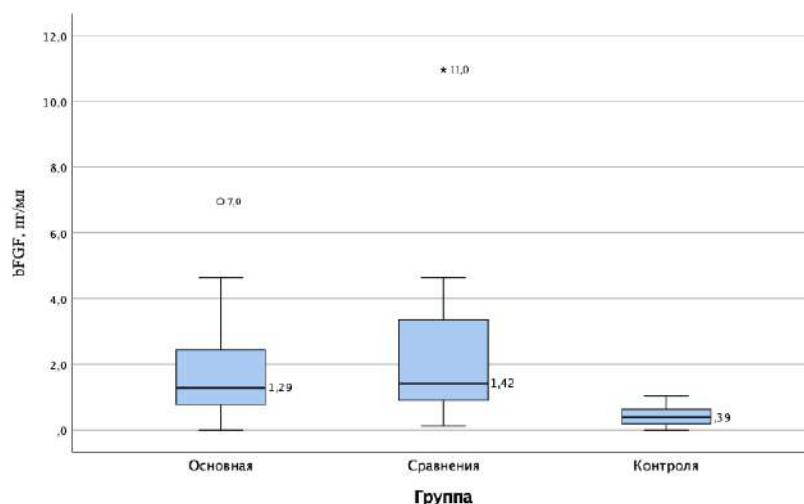


Рисунок 49 – Концентрация bFGF в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

При анализе зависимости уровня bFGF в сыворотке крови от величины кровопотери при кесаревом сечении с метропластикой у пациенток 1 и 2 групп не выявлено ($R^2 = 0,012$; $\beta = -0,109$; $p = 0,515$).

При оценке экспрессии bFGF в биоптатах групп исследования выявлено, что при ПАИП процент окрашенных структур bFGF превышал данный показатель как в группе сравнения, так и в группе контроля в 1,5 раза, однако статистически значимых различий в интенсивности экспрессии не найдено (Таблица 32, Рисунок 50).

Таблица 32 – Экспрессия bFGF в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Интенсивность окрашивания bFGF	109,0 [108,5–110,5]	109,0 [106,5–110,5]	107,0 [106,0–108,0]	0,204	1	0,252	0,64
Процент окрашенных bFGF структур, %	0,6 [0,5–0,7]	0,4 [0,4–0,5]	0,4 [0,4–0,5]	0,001*	0,005*	0,006*	1
Количество bFGF-позитивных клеток на 1 мм ²	253,0 [192,0–331,5]	259,0 [206,5–290,5]	265,5 [242,0–299,0]	0,814	1	1	1
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$							

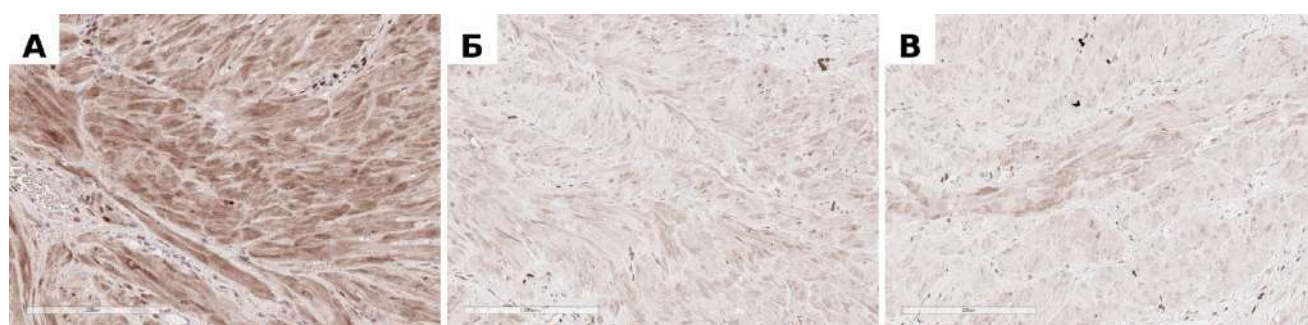


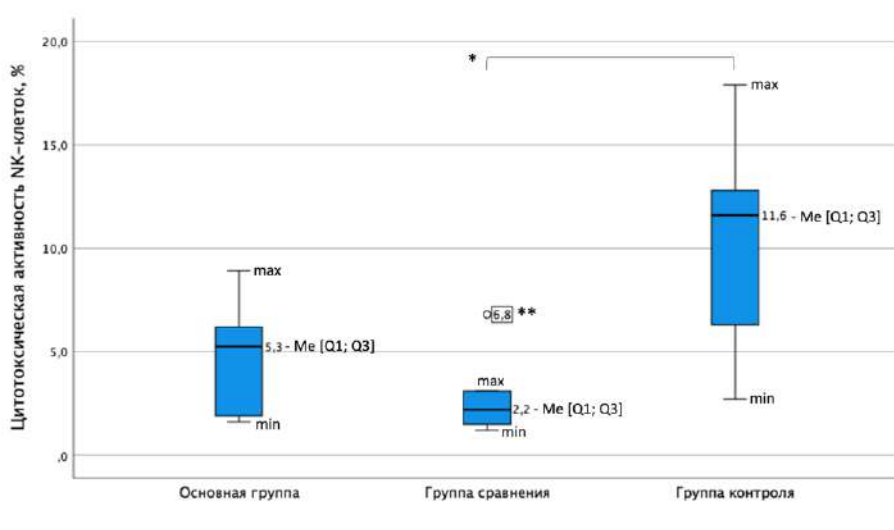
Рисунок 50 – Экспрессия bFGF в миометрии исследуемых групп:

А. Группа 1 – интенсивная цитоплазматическая экспрессия в гладкомышечных клетках миометрия по периферии зоны врастания; Б. Группа 2 – интенсивная и умеренная цитоплазматическая экспрессия в миометрии; В. Группа 3 – очаговая слабая экспрессия в единичных мышечных волокнах

Таким образом, в группах с РПОРМ как с приращением плаценты, так и без данной патологии, концентрация сывороточного bFGF выше по сравнению с группой женщин без рубца на матке с физиологической беременностью. Однако в группе с ПАИП наблюдался наибольший процент bFGF окрашенных структур в биоптатах миометрия, чем в остальных группах, что может указывать на активацию ангиогенеза, тканевой инвазии и ремоделирования внеклеточного матрикса. Повышенный процент окрашенных bFGF структур в биоптатах миометрия основной группы также может сопровождать активацию матриксных металлопротеиназ, которые, в свою очередь, расщепляют компоненты внеклеточного матрикса и облегчают инвазию трофобласта в миометрий.

3.5. Сравнительная оценка цитотоксичности НК-клеток в группах исследования

Проведено сравнение цитотоксической активности НК-клеток в отношении трофобласта в 18 наблюдениях трех групп: $n_1 = 6$, $n_2 = 6$, $n_3 = 6$. Культивирование НК-клеток периферической крови в среде DMEM в присутствии клеток трофобласта линии Jeg-3 показало, что цитотоксическая активность выше в группе беременных с интактным миометрием, чем у женщин с РПОРМ без ПАИП ($p = 0,022$; $p_{2-3} = 0,021$). По результатам настоящего исследования не получено данных о различиях цитотоксической активности рНК-клеток в сравнении с основной группой ($p_{2-1} = 1,0$; $p_{1-3} = 0,198$) (Рисунок 51).



Примечание – * – статистическая значимость $p < 0,05$; ** выброс

Рисунок 51 – Цитотоксическая активность рNK-клеток в исследуемых группах

Результаты данного исследования позволяют предположить, что повреждение матки в следствие предыдущих операций кесарева сечения, вероятно, является пусковым фактором морфологических и функциональных изменений децидуальной оболочки матки, в частности, изменения активности uNK-клеток. Вероятно, снижение цитотоксической активности рNK-клеток в группе с рубцом на матке без ПАИП ассоциировано с наличием механизма, препятствующего аномальной инвазии трофобласта. Таким образом, интерес представляет выявление женщин из групп риска ПАИП с изменением цитотоксической активности рNK-клеток для прогнозирования приращения плаценты на более ранних сроках беременности.

3.6. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в биоптатах миометрия исследуемых групп

При сравнении экспрессии MMP-2 в биоптатах миометрия трех групп обнаружены статистически значимые различия. Полученные результаты представлены в Таблице 33.

Таблица 33 – Экспрессия ММР-2 в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	$p_{\text{общ}}$	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Интенсивность окрашивания ММР-2	108,0 [105,5–108,0]	104,0 [103,5–105,5]	103,0 [102,0–106,5]	0,005	0,018*	0,011*	1
Процент окрашенных ММР-2 структур, %	1,5 [1,4–1,6]	1,0 [0,9–1,2]	1,2 [1,0–1,3]	0,004	0,006*	0,037*	1
Количество ММР-2-позитивных клеток на 1 мм ²	812,0 [711,0–863,5]	641,0 [556,5–776,5]	743,5 [641,5–779,5]	0,272	0,345	0,823	1
Примечания							
1. * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$.							
2. $p_{\text{общ}}$ – значение p при сравнении трех групп.							

По результатам иммуногистохимического исследования интенсивность окрашивания ММР-2 выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p = 0,018$) и группой 3 ($p = 0,011$). Процент окрашенных ММР-2 структур в группе с ПАИП статистически значимо выше, чем в группах 2 и 3 на 33,3 и 20% соответственно ($p_{1-2} = 0,006^*$ $p_{1-3} = 0,037^*$) (Рисунок 52).

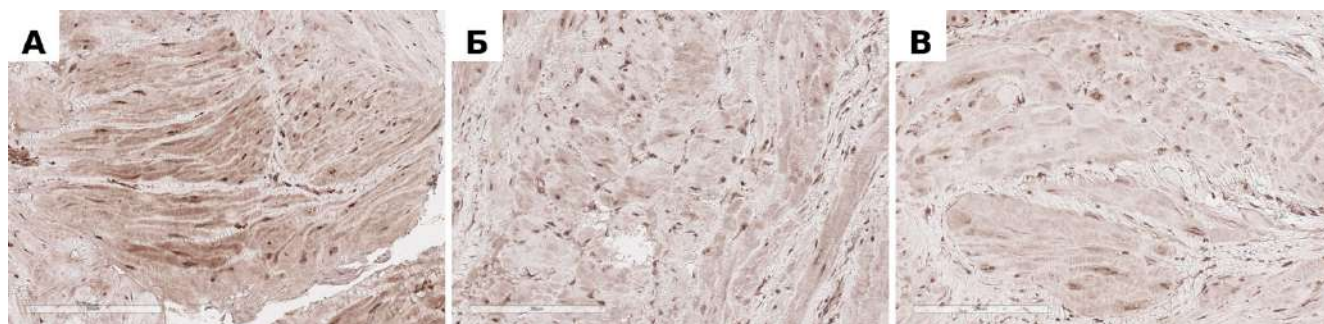


Рисунок 52 – Экспрессия провоспалительного белка ММР-2 в миометрии исследуемых групп:

А. Группа 1 – Интенсивная цитоплазматическая экспрессия в гладкомышечных клетках миометрия и ядерная экспрессия в стромальных клетках периферии зоны врастания; Б. Группа 2 – слабая цитоплазматическая экспрессия в миометрии и интенсивная и умеренная экспрессия в стромальных клетках; В. Группа 3 – слабая очаговая экспрессия в миометрии и слабая очаговая экспрессия в стромальных клетках

При сравнении экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ в группах выявлено, что процент окрашенных структур TIMP-1 статистически значимо выше в группе 2, чем в группе 1 ($p_{1-2} = 0,024$), при этом интенсивность окрашивания TIMP-1 между этими группами не различалась ($p_{1-2} = 0,09$). В то же

время, процент окрашенных структур и интенсивность окрашивания TIMP-1 во второй группе выше, чем в третьей группе ($p_{2-3} = 0,014$ и $p_{2-3} = 0,036$ соответственно) (Таблица 34, Рисунок 53).

Таблица 34 – Экспрессия TIMP-1 в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Интенсивность окрашивания TIMP-1	105,0 [104,0–107,0]	109,0 [106,5–110,0]	102,0 [100,5–103,5]	0,004 $p_{1-2} = 0,09$ $p_{1-3} = 0,061$ $p_{2-3} = 0,036^*$
Процент окрашенных TIMP-1 структур, %	0,4 [0,3–0,6]	1,0 [0,9–1,5]	0,15 [0,25–0,4]	0,003 $p_{1-2} = 0,024^*$ $p_{1-3} = 0,054$ $p_{2-3} = 0,014^*$
Количество TIMP-1-позитивных клеток на 1 мм ²	31,0 [30,5–33,5]	58,5 [52,0–71,5]	28,5 [25,0–34,5]	0,012 $p_{1-2} = 0,02^*$ $p_{1-3} = 0,672$ $p_{2-3} = 1,0$
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$				



Рисунок 53 – Экспрессия ингибиторов TIMP-1 в миометрии исследуемых групп: А. Группа 1 – слабая очаговая цитоплазматическая экспрессия в гладкомышечных клетках миометрия; Б. Группа 2 – умеренная диффузная цитоплазматическая экспрессия в миометрии; В. Группа 3 – слабая очаговая экспрессия в единичных клетках миометрия

Процент окрашенных TIMP-2 структур в группе 2 выше, чем в группе 1 ($p_{1-2} = 0,01$). Интенсивность окрашивания TIMP-2, а также процент TIMP-2 окрашенных структур в группе 2 выше, чем в группе 3 ($p_{2-3} = 0,007$ и $p_{2-3} = 0,001$) соответственно (Таблица 35, Рисунок 54).

Таблица 35 – Экспрессия TIMP-2 в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Интенсивность окрашивания TIMP-2	103,0 [102,5–107,0]	108,0 [103,5–105,5]	101,0 [100,5–103,0]	0,008* $p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,059$ $p_{2-3} = 0,007^*$
Процент окрашенных TIMP-2 структур, %	0,8 [0,7–1,4]	1,7 [0,9–2,5]	0,2 [0,2–0,4]	0,004* $p_{1-2} = 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,09$ $p_{2-3} = 0,001^*$
Количество TIMP-2-позитивных клеток на 1 мм ²	31,5 [24,0–38,5]	45,0 [34,5–47,0]	21,5 [19,0–24,5]	0,014* $p_{1-2} = 0,052$ $p_{1-3} = 0,02^*$ $p_{2-3} = 0,003^*$
Примечание – * – имеются статистически значимые различия при $p < 0,05$				



Рисунок 54 – Экспрессия ингибиторов TIMP-2 в миометрии исследуемых групп: А. Группа 1 – слабая диффузная цитоплазматическая экспрессия в клетках миометрия; Б. Группа 2 – умеренная диффузная цитоплазматическая экспрессия в миометрии; В. Группа 3 – слабая очаговая экспрессия в единичных клетках миометрия

Таким образом, наибольшая экспрессия MMP-2 в биоптатах миометрия с ПАИП в сравнении с биоптатами групп без приращения плаценты, вероятно, связана с высокой протеолитической активностью металлопротеиназ при данной патологии. Преобладание процента окрашенных структур TIMP-1 и TIMP-2 в группе с РПОМ без признаков ПАИП по сравнению с группой с аномальной инвазией плаценты может свидетельствовать о наличии механизма, ограничивающего инвазию хориона за счёт более высокой активности ингибиторов металлопротеиназ. Кроме того, интенсивность экспрессии и процент окрашенных структур TIMP-1 и TIMP-2 во 2-й группе оказались выше по сравнению с 3-й, что подтверждает более высокую активность данных ингибиторов у женщин с рубцом на матке.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем диссертационном исследовании проведён комплексный анализ клинических, морфологических, биохимических и иммунологических параметров при ПАИП у пациенток с рубцом на матке для определения вклада данных факторов в патогенез и оценки их диагностической ценности.

Одним из ключевых направлений данного исследования стало изучение ангиогенных и антиангиогенных факторов PlGF, sFlt-1 и VEGF, которые рассматриваются как регуляторы патологического ангиогенеза и трофобластической инвазии при ПАИП [9; 26; 42; 93; 97; 107; 112]. Нами установлено, что концентрация ангиогенного PlGF в сыворотке крови беременных с ПАИП в 4,4 раза выше, чем в группе с РПОРМ ($p < 0,001$), что, вероятно, свидетельствует о высоком ангиогенном статусе на системном уровне при аномальной инвазии. Ряд авторов также отмечает повышение уровня PlGF в сыворотке крови беременных с патологическим приращением плаценты, но во всех доступных работах в качестве контроля выступает группа с предлежанием плаценты без приращения или с нормальной беременностью [9; 42; 93]. Однако важно отметить, что в нашем исследовании не выявлено различий в концентрации PlGF между группами с ПАИП и физиологической беременностью, что также согласовывается с некоторыми авторами [106; 112]. Отношение sFlt-1/PlGF, отражающее системный баланс факторов ангиогенеза, в настоящем исследовании оказалось выше в 6,0 раз в группе с РПОРМ, чем у беременных с ПАИП. Данный факт, по всей видимости, свидетельствует о преобладании антиангиогенных факторов, способных препятствовать патологическому ангиогенезу и избыточной инвазии у беременных группы риска. В доступной литературе также найдены исследования, демонстрирующие низкий уровень антиангиогенного sFlt-1/PlGF при ПАИП [7; 9; 42; 112], но не обнаружено исследований, где в контрольную группу включены пациентки с рубцом на матке без ПАИП.

По результатам данного диссертационного исследования значение соотношения sFlt-1/PLGF ниже 4,75 ассоциировано с высокой вероятностью приращения плаценты у беременных с РПОРМ в третьем триместре беременности (чувствительность 91,4%; специфичность = 91,7%). Значение PLGF выше 368,05 пг/мл, также сопряжено с вероятностью ПАИП у пациенток с РПОРМ (чувствительность = 94,3%; специфичность = 91,3%). Подобные результаты получены в исследовании Макухиной и соавторов (2022): PLGF ($> 254,0$ пг/мл) и sFlt-1/PLGF ($< 2,5$) при $p < 0,05$. Однако авторы отмечают низкую чувствительность (82,6% и 65,2%) и специфичность (45,2% и 59,5%) при изолированном использовании данных факторов в прогнозировании ПАИП. Следует отметить, что данная шкала апробирована на группах с предлежанием плаценты с ПАИП и без патологического приращения плаценты [7]. В работах некоторых авторов, в том числе Zhang F. и соавторов (2022), Wang N. и соавторов (2021) также указаны пороговые значения sFlt-1, PLGF и sFlt-1/PLGF для диагностики ПАИП, но у пациенток с предлежанием плаценты [42; 127].

В проведенном нами исследовании получена статистически значимая обратная зависимость между отношением sFlt-1/PLGF и объёмом интраоперационной кровопотери у пациенток с ПАИП ($p < 0,001$; $\beta = -0,428$), что согласуется с результатами ряда работ Zhang F. и соавторов (2022; 2024) [61,62]. Преимуществом указанных исследований является исключение влияния применения БОА в качестве кровесберегающей методики во время кесарева сечения. Однако авторы отмечают, что выборка пациенток различалась по возрасту и гестационному сроку на момент забора биообразцов периферической крови, в связи с чем статистическая значимость зависимости sFlt-1 и объема интраоперационной кровопотери была утрачена. Исследователи также подчеркивают, что уровень sFlt-1 возрастает по мере увеличения гестационного срока ($r = 0,654$, $p < 0,001$), что следует учитывать при планировании дальнейших исследований.

В настоящем исследовании получена регрессионная модель, описывающая количественную зависимость объема интраоперационной кровопотери от

отношения sFlt-1/PlGF ($p < 0,001$). Построенная нами модель позволяет количественно интерпретировать полученные результаты: так, при увеличении отношения sFlt-1/PlGF в 2 раза объём кровопотери снижается примерно на 20,9%, а при увеличении в 10 раз – в 1,55 раза. Кроме того, данная регрессионная модель, основанная на отношении sFlt-1/PlGF, позволила с точностью 74,6% прогнозировать риск интраоперационной кровопотери более 801 мл. Следует подчеркнуть, что в доступной литературе нами не найдено математических моделей, количественно описывающих взаимосвязь между объёмом кровопотери и соотношением sFlt-1/PlGF у пациенток с ПАИП.

Таким образом, сравнительный анализ сывороточных факторов, регулирующих ангиогенез, продемонстрировал признаки усиленного ангиогенеза и снижения антиангиогенного влияния при ПАИП на системном уровне, что согласуется с результатами большинства ранее опубликованных исследований. Вместе с тем, нами впервые высказано предположение о преобладании антиангиогенного потенциала у пациенток группы риска с рубцом на матке, что, вероятно, отражает наличие компенсаторного механизма, ограничивающего избыточную инвазию трофобласта.

Ряд авторов подчёркивает необходимость комплексной оценки ангиогенных и антиангиогенных факторов, в связи с чем в большинстве исследований для прогнозирования ПАИП используется соотношение sFlt-1/PlGF как отражение ангиогенного баланса [42; 97; 112; 114]. В рамках настоящего диссертационного исследования разработана прогностическая модель, включающая уровни sFlt-1 и PlGF в качестве независимых предикторов. В отличие от простого математического соотношения этих показателей, полученная нами регрессионная модель основана на дискриминантном анализе и учитывает вклад каждого маркера по отдельности с применением логарифмически трансформированных значений. Такой подход позволяет более точно отразить ангиогенный дисбаланс и обеспечить высокую диагностическую точность при прогнозировании ПАИП (чувствительность – 97 %, специфичность – 96 %).

Большинство работ, посвященных изучению экспрессии маркеров ангиогенеза при ПАИП, в частности VEGF, проводилось преимущественно на плаценте [75; 104]. Однако в данной диссертационной работе иммуногистохимическое исследование выполнено на биоптатах миометрия после кесарева сечения с метропластикой. Нами установлено статистическое значимое повышение интенсивности экспрессии VEGF в группе с ПАИП по сравнению с остальными группами, что свидетельствует о вовлечённости миометрия в формирование ангиогенного ответа при данной патологии. Сходные результаты представлены в работе Badary и соавторов (2024), где экспрессия VEGF изучалась в биоптатах миометрия после метропластики при ПАИП [91]. В работе представлены статистически значимые результаты повышенной экспрессии VEGF в миометрии из области нижнего сегмента матки в сравнении с контрольной группой, что интерпретируется авторами как проявление локальной ангиогенной активности.

Следует отметить, что в настоящей работе интенсивность экспрессии VEGF в биоптатах миометрия при ПАИП повышена на фоне не отличающейся от контрольной группы концентрации ангиогенного PlGF в сыворотке крови. В то же время, более низкий уровень sFlt-1/PlGF в основной группе по сравнению с РПОМ, вероятно, отражает недостаточный эффект для подавления ангиогенной активности и способствует сохранению сосудистой стимуляции в зоне инвазии трофобласта. Кроме того, выявлено, что увеличение значения sFlt-1/PlGF сопровождается снижением интенсивности экспрессии VEGF локально при патологической инвазии плаценты. Данный факт демонстрирует согласованную активацию системных и локальных механизмов, направленных на ограничение ангиогенеза и инвазии при ПАИП. Вместе с тем, сохраняющаяся гиперваскуляризация миометрия при тенденции к снижению уровня VEGF может указывать на вовлечение альтернативных ангиогенных путей, в том числе связанных с автономной сосудистой активностью инвазивного трофобласта. Следовательно, полученные данные подтверждают необходимость комплексной

оценки ангиогенных и антиангиогенных маркеров как в системном кровотоке, так и локально в месте патологического приращения плаценты.

На основании данных о том, что bFGF является не только важнейшим регулятором пролиферации и ремоделирования внеклеточного матрикса, но и запускает активацию альтернативного сплайсинга VEGFR-1 при физиологическом и патологическом ангиогенезе [51], проведена оценка данного фактора в сыворотке крови и в биоптатах миометрия исследуемых групп. По результатам проведенного анализа концентрация bFGF в сыворотке крови беременных с РПОРМ как с ПАИП, так и без аномальной инвазии, выше, чем при нормальной беременности ($p = 0,007$ и $p = 0,017$ соответственно), что может указывать на участие bFGF в системной регуляции процессов, опосредующих регенерацию рубцовой ткани. В то же время, повышенный процент bFGF окрашенных структур в миометрии при ПАИП указывает на вовлечённость данного фактора в локальные репаративные и ангиогенные процессы, активируемые инвазивным ростом хориона, и указывает на его возможную роль в патогенезе аномальной инвазии плаценты. Однако в аналогичном исследовании Arakaza A. и соавторов (2024) сообщается об отсутствии статистически значимых различий сывороточного bFGF ($p = 0,063$) и экспрессии данного маркера в биоптатах из области нижнего сегмента матки ($p > 0,05$) между группой пациенток с предлежанием и приращением плаценты в и группой только с предлежанием плаценты [24]. Следует отметить методологическую разнородность исследования Arakaza A. и соавторов (2024), которая заключается в различиях объектов для иммуногистохимического анализа: в группе с нормальной плацентацией окрашивались участки неизмененного миометрия, тогда как в группе с ПАИП – ворсинчатые структуры хориона.

Изучение популяции материнских NK-клеток, известных как основные регуляторы иммунного ответа на инвазию трофобласта [122; 123], представляет интерес не только для понимания механизмов развития, но и для возможного прогнозирования ПАИП. По результатам настоящего исследования не получено данных о различиях цитотоксической активности pNK-клеток в сравнении с основной группой ($p_{2-1} = 1,0$; $p_{1-3} = 0,198$). В то же время, нами обнаружено, что

цитотоксическая активность выше во группе беременных с интактным миометрием, чем у женщин с РПОРМ без ПАИП ($p = 0,021$). Отмеченное снижение цитотоксической активности НК-клеток в группе с РПОРМ при отсутствии ПАИП может рассматриваться как адаптивный механизм, ограничивающий чрезмерную инвазию трофобласта. В группе с ПАИП сохранение цитотоксической активности НК-клеток на уровне, сопоставимом с физиологической беременностью, возможно, не обеспечивает необходимого ограничения трофобластической инвазии и может указывать на нарушение регуляторной функции данной клеточной популяции у женщин с патологическим приращением плаценты.

Согласно данным Xie et al., функциональная активность uNK-клеток, включая выработку IFN- γ , играет важную роль в контроле трофобластической инвазии и адаптации материнских сосудов [122]. Результаты морфологических исследований о снижении плотности НК-клеток в плацентарной ткани [75] и изменения субпопуляционного состава НК-клеток при ПАИП [38] указывают на нарушение иммунного контроля над трофобластической инвазией. В доступных публикациях отсутствуют данные об оценке функций периферических НК-клеток у пациенток с ПАИП во время беременности. В настоящем исследовании впервые предпринята попытка анализа цитотоксической активности pNK-клеток у пациенток с основным фактором риска ПАИП – рубцом на матке. Результаты данного исследования позволяют предположить участие этой клеточной популяции в механизмах, способных ограничивать чрезмерную инвазию трофобласта.

Роль матриксных металлопротеиназ, в частности MMP-2 и MMP-9, в патогенезе ПАИП приобретает всё большее значение на основании данных об участии этих эндопептидаз в процессах воспаления, заживления рубца на матке и инвазии трофобласта [74]. Нами проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов миометрия с антителами к MMP-2 и TIMP-1,2, что позволило оценить их вклад данных факторов в процессы тканевого ремоделирования на границе мать-плацента-плод при ПАИП. Установлено, что процент MMP-2 окрашенных структур в миометрии группы с ПАИП выше на 33,3% и 20% по сравнению с биоптатами групп с РПОРМ и нормальной беременностью, что свидетельствует о высокой

протеолитической активности металлопротеиназ при патологическом приращении плаценты. Тогда как более высокий процент TIMP-1,2 окрашенных структур выявлен в группе с рубцово-изменённым миометрием без признаков ПАИП по сравнению с группой с ПАИП, что может рассматриваться как свидетельство более эффективного механизма подавления чрезмерной трофобластической инвазии в данной группе. Низкие показатели интенсивности экспрессии и процента окрашенных TIMP-1,2 структур в группе 3 по сравнению с группой 2 указывает на пониженную активность данных факторов в отсутствие провоцирующего фактора – рубца на матке.

Подобное исследование проведено Soyama H. и соавторами (2020), которые отмечают более высокую экспрессию MMP-9 в ворсинах хориона, а в децидуальной оболочке – MMP-2 и MMP-9 при ПАИП, чем при нормальной беременности [83]. Авторы утверждают, что экспрессию регуляторных белков необходимо анализировать не только в хорионе, но и на прилежащих тканях, которые могут быть задействованы в развитии патологической инвазии. Важное наблюдение приводят DaSilva-Arnold S. и соавторы (2018) в исследовании, где выполнялась отдельная оценка экспрессии генов вневорсинчатого и цитотрофобласта [46]. Ученые определили, что вневорсинчатый трофобласт обладает повышенной экспрессией генов MMP-2, CDH2 и ZEB2, отражающих выраженный мезенхимальный фенотип и протеолитическую активность хориона, по сравнению с предлежанием плаценты. В том же исследовании показано, что экспрессия генов MMP-2 и TIMP-1 снижена в клетках вневорсинчатого синцитиотрофобласта при предлежании плаценты без ПАИП по сравнению с группой контроля.

Таким образом, проведённый нами анализ экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в миометрии продемонстрировал значимые различия между группами исследования, что согласуется с данными литературы о роли MMP в нарушении баланса между инвазией трофобласта и ремоделированием материнских тканей. В нашем исследовании впервые показано, что в группе риска (при РПОРМ без признаков ПАИП) наблюдается повышение экспрессии ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-1, TIMP-2). Наряду с этим, выявлено снижение

цитотоксической активности НК-клеток в группе риска (при РПОРМ без признаков ПАИП), что, подобно повышенной экспрессии ингибиторов металлопротеиназ, может свидетельствовать о существовании сложной, многокомпонентной системы контроля трофобластической инвазии.

В рамках настоящего исследования впервые проведено систематическое морфологическое исследование миометрия не только в зоне непосредственной инвазии хориона, но и за её пределами у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке как с признаками аномальной инвазии, так и с нормальной плацентацией.

Основные признаки аномальной инвазии, верифицированные нами при микроскопическом описании, соответствуют ранее описанным в литературе: ворсины хориона, прилежащие к миометрию без подлежащей децидуальной оболочки или прорастающие гладкомышечные волокна, а также разрастание вневорсинчатого трофобласта [1; 10; 23; 30; 78; 117]. В то же время, отсутствие децидуальной оболочки отмечено и в нескольких случаях в группе с РПОРМ без ПАИП, что согласуется с данными некоторых авторов [49]. В настоящем исследовании не найдено достоверных признаков избыточного отложения гомогенного фибриноида в участках патологической инвазии ворсин хориона, что отмечается рядом исследователей [1; 10; 23; 50]. Более того, в настоящем исследовании в биоптатах миометрия с признаками инвазии фибриноид Нитабуха базальной пластинки отсутствовал. Убедительные данные о наличии подлежащего под ворсинами утолщенного слоя фибриноида при аномальной инвазии представлены в единичных работах и только при поверхностной адгезии, где произведена окраска по Маллори (PAS 1) [1]. Вопрос выраженных фибриноидных отложений между базальной пластинкой и ворсинами остается спорным, так как в норме фибриноид синтезируется децидуальной оболочкой [15], повреждение которой наблюдается при ПАИП. Тем не менее, второй вид фибрина может формироваться в межворсинчатом пространстве при наличии нарушения кровообращения и застоя, например, при преэклампсии [113]. Таким образом, выявленные нами участки с эозинофильными, но неоднородными массами,

лишёнными признаков гомогенности и структурной организации, трактовались нами как деструктивные изменения миометрия.

Согласно данным литературы, выраженное кровотечение во время кесарева сечения при ПАИП обусловлено нарушениями сосудистой архитектоники в зоне плацтации преимущественно за счёт вовлечения крупных артерий наружной трети миометрия в очаге инвазии [41]. Однако проведенное нами морфологическое исследование показало, что гипervasкуляризация может наблюдаться и за пределами зоны непосредственного врастания – в виде очагового полнокровия, что, вероятно, отражает распространенный характер ремоделирования сосудов миометрия при ПАИП и может служить дополнительным фактором риска массивной кровопотери даже при локализованной инвазии.

В группе с ПАИП при морфологическом исследовании миометрия выявлено продуктивное периваскулярное воспаление с преимущественной лимфоцитарной инфильтрацией по сравнению с группой с рубцом без признаков инвазии. Данные изменения дополняют результаты, свидетельствующие о высокой экспрессии протеолитической активности ММР-2, и могут отражать локальный иммунный ответ, сопровождающийся усилением трофобластической инвазии.

Результаты морфологического анализа, выполненного в рамках настоящего исследования, согласуются с данными, представленными Necht J. и соавторами (2020) [33], которые подчёркивают, что традиционный подход к классификации ПАИП, основанный исключительно на глубине инвазии трофобласта [78], не отражает всего спектра морфологических и клинических проявлений данного состояния. В своей работе авторы акцентируют внимание на необходимости описательного подхода, учитывающего совокупность гистологических признаков: отсутствие децидуализации, наличие инвазивного трофобласта вне ворсин, фиброз, воспалительные изменения – а также клинико-анатомический контекст, включая наличие рубца, особенности хирургического вмешательства и макроскопические данные. Такой подход представляется особенно необходимым в условиях ограниченного объёма материала при органосохраняющей операции и обеспечивает более точную и воспроизводимую диагностику ПАИП.

В данном диссертационном исследовании впервые проведен расширенный анализ клинико-анамнестических характеристик у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке, позволяющих прогнозировать развитие ПАИП у данных пациенток.

Ранее опубликованные исследования указывают на наличие прямой зависимости между числом операций кесарева сечения в анамнезе и риском развития ПАИП [101]. Однако в настоящем исследовании группы с РПОРМ с патологическим приращением плаценты и без данной патологии однородны по количеству операций кесарева сечения в анамнезе ($p < 0,001$), что позволило исключить влияние данного фактора на полученные результаты для поиска дополнительных предикторов развития патологического приращения плаценты у пациенток с рубцом на матке.

Выявленные клинико-анамнестические особенности пациенток с ПАИП, включая более высокую частоту предлежания плаценты (ОШ = 70,7; 95% ДИ 15,3–326,8), согласуются с данными литературы, описывающих увеличение риска патологической инвазии у пациенток с 3 и более операциями кесарева сечения и предлежанием плаценты до 67% [80].

Полученные нами данные о более частых эпизодах кровотечения в третьем триместре беременности при ПАИП (ОШ = 3,7; 95% ДИ 1,5–9,0) также встречаются в публикациях других авторов [25], однако в литературе не найдено исследований, в которых рассчитываются риски или шансы развития ПАИП при наличии данных симптомов у пациенток с рубцом на матке. По всей видимости, антенатальные кровотечения при ПАИП обусловлены нарушением ремоделирования сосудов в зоне нижнего сегмента матки и формированием лакун [99], которые, вероятно, подвергаются воздействию в ответ на растяжение и сокращение миометрия в третьем триместре. Ряд исследований указывает на то, что наличие эпизодов кровянистых выделений у пациенток с ПАИП ассоциировано с более высокой частотой преждевременных родоразрешений [25; 99], но в нашем исследовании статистической значимой связи между данными признаками не выявлено ($p = 0,12$). Важно отметить, что большинство пациенток с ПАИП

родоразрешены в минимально доношенном сроке (76,4%), а частота преждевременных родов, соответственно, составила 23,6%. Медиана срока гестации на момент родов в основной группе составила 37 недель, тогда как по данным недавнего многоцентрового пилотного исследования в России средний срок родоразрешения пациенток с патологическим приращением плаценты составляет 35,3 недели [12]. Следует отметить, что применение микронизированного прогестерона в III триместре до 34 недель на фоне кровотечений не ассоциировалось со снижением частоты преждевременных родов ($p = 1,0$). Это позволяет предполагать, что данные симптомы следует рассматривать не как проявление угрозы прерывания беременности в классическом понимании, а как отражение локальных морфофункциональных изменений в нижнем сегменте матки, характерных для ПАИП.

В группе пациенток с ПАИП установлена более высокая частота анемий во втором триместре, чем в группе с РПОРМ (ОШ = 2,66; 95% ДИ 1,2–6,1). Kloka J. и соавторы (2024) приводят данные о значительном увеличении частоты анемии у пациенток с ПАИП – 60,36% против 23,25% в общей популяции беременных ($p < 0,0001$) [19]. Данный факт, по мнению авторов, согласуется с наличием хронических микрокровопотерь из зоны патологической инвазии, а также формированием лакун и нарушением сосудистой архитектоники в нижнем сегменте матки.

В настоящем исследовании впервые проведено сравнение частоты угрожающего преждевременного прерывания беременности, не сопровождающегося кровянистыми выделениями, у женщин с РПОРМ и аномальной инвазией хориона и без данного осложнения. Обнаружена более высокая частота угрозы прерывания беременности после 17-й недели гестации (ОШ = 4,3; 95% ДИ 1,56–11,88) и преждевременных родов в третьем триместре (ОШ = 3,5; 95% ДИ 1,43–8,62). В исследовании Phetrat T. и соавторов (2025) проведено сравнение частоты угрожающих преждевременных родов среди пациенток с ПАИП в зависимости от срока родоразрешения: у женщин, родивших до 36 недель, угроза прерывания беременности наблюдалась в 41,7% случаев, тогда

как при срочных родах – лишь в 7% случаев [99]. Однако контрольная группа без ПАИП в данное сравнение не включалась. Повышенный тонус и сократительная активность матки при ПАИП, по-видимому, обусловлены сочетанием нарушенного сосудистого ремоделирования в зоне патологической инвазии и повышенной механической нагрузки на миометрий в процессе формирования нижнего сегмента матки, но в доступной литературе не найдено подтверждающих данных.

Впервые в рамках настоящего исследования построена и апробирована дискриминантная модель для прогнозирования степени инвазии при ПАИП на основании клинико-анамнестических данных. Полученная модель с включением комплекса пяти значимых предикторов (число беременностей, кровянистые выделения после 26 недель беременности, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, аллергологический анамнез и количество кесаревых сечений) продемонстрировала высокие показатели чувствительности (78%) и специфичности (94%) при разграничении 2 и 3 степени инвазии (PAS 2 и PAS 3), с общей точностью классификации 88%. Это подтверждает возможность использования модели как вспомогательного инструмента в предоперационной стратификации риска и индивидуализации тактики ведения беременных с подозрением на ПАИП при ультразвуковом и МРТ-контроле в третьем триместре беременности.

Помимо выявления прогностически значимых биохимических, морфологических и клинико-анамнестических факторов, в настоящем исследовании проведён детальный анализ интраоперационных показателей и перинатальных исходов, что позволило оценить эффективность применяемой тактики хирургического ведения пациенток с ПАИП. В представленной выборке медиана интраоперационной кровопотери у пациенток с ПАИП составила 700,0 [519,0–987,5], что значительно ниже, чем в большинстве доступных исследований [14; 20; 84; 94]. Важно отметить, что при сопоставлении биохимических маркеров не выявлено статистически значимой корреляции между степенью ПАИП и объемом кровопотери. Вероятно, это обусловлено эффективностью применения кровесберегающих технологий. Практический интерес представляет оценка

применения баллонной окклюзии аорты (БОА), которая использовалась в 63,6% операций кесарева сечения с метропластикой у пациенток с ПАИП. Эффективность данного метода подтверждается тем, что в большинстве наблюдений (78%) не потребовалось использование дополнительных методов хирургического гемостаза, что согласуется с данными литературы, указывающими на снижение кровопотери при профилактическом использовании БОА [22; 43; 44]. Применение аутогемореинфузии с использованием Cell-saver в 32,7% случаев также продемонстрировало высокую эффективность: в 77,8% операций удалось избежать донорской трансфузии. Эффективность применения Cell-saver также обоснована в ряде когортных исследования [67; 119]. Интересным представляется факт отсутствия значимых различий в динамике уровня гемоглобина между группами в послеродовом периоде, несмотря на различный объем вмешательства. Стабильные показатели гемоглобина с 1-х по 3-и сутки после кесарева сечения, в том числе в группе с ПАИП, можно расценивать как результат эффективного комплекса перинатальных мероприятий по профилактике и коррекции анемии, применение современных методов гемостаза и аутогемореинфузии. Применение продленной антибиотикопрофилактики при кровопотере более 1000 мл в ходе кесарева сечения продемонстрировало эффективность в профилактике синдрома системного воспалительного ответа.

Важно отметить, что пациентки с ПАИП нуждались в более длительном послеоперационном наблюдении ($p = 0,0005$). Обратная корреляция между сроком гестации на момент родоразрешения и общей длительностью госпитализации ($p = -0,29$; $p < 0,001$) обусловлена не только необходимостью наблюдения за матерью, но и за состоянием недоношенного новорожденного. Подобные результаты представлены в исследованиях Wang Y. и соавторов (2019), Flores-Mendoza H. и соавторов (2023) [18; 81]. Следует отметить, что несмотря на более высокую встречаемость преждевременных родов в группе с ПАИП ($p = 0,035$), частота респираторного дистресс синдрома не различалась в группах ($p = 0,56$). Данный факт, по всей видимости, обусловлен эффективным проведением профилактики РДС плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты диссертационного исследования продемонстрировали наличие многокомпонентного механизма, определяющего патогенез ПАИП. Изучение комплекса факторов, определяющих риски развития патологического приращения плаценты у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке, позволило предположить их потенциальную роль в качестве диагностических маркеров.

В ходе исследования установлено локальное изменение ангиогенного профиля в зоне маточно-плацентарного комплекса. Выявлена гипervasкуляризация не только зон приращения плаценты, но и зон миометрия за пределами аномальной инвазии, что сопровождается повышенной интенсивностью экспрессии ангиогенного белка VEGF. Кроме того, анализ соотношения регуляторов ангиогенеза sFlt-1 и PLGF в сыворотке крови показал, что именно снижение антиангиогенного потенциала имеет решающее значение в механизмах избыточной инвазии хориона. Однако в исследовании подчеркивается необходимость одновременного определения ангиогенного PlGF и антиангиогенного sFlt-1 в сыворотке крови с последующим включением их в прогностическую модель, которая обеспечивает более высокую точность прогноза ПАИП и может быть использована в дополнение к инструментальным методам диагностики.

В настоящем исследовании также обоснована значимость воспалительного звена в патогенезе ПАИП. Признаки продуктивного воспаления, обнаруженные в биоптатах миометрия при ПАИП, сопровождаются повышенной экспрессией MMP-2, что свидетельствует о высокой протеолитической активности в зоне инвазии. Напротив, активность ингибиторов обнаружена в биоптатах миометрия с РПОМ, но без клинических признаков избыточной инвазии. Данные результаты согласуются со сниженной цитотоксической активностью рНКклеток в группе сравнения. Полученные результаты указывают на формирование у пациенток с РПОМ иммунного профиля, препятствующего глубокому прорастанию ворсин хориона.

Микроскопическое исследование биоптатов миометрия, выполненное в рамках настоящей работы, продемонстрировало характерные особенности сосудистого и клеточного строения, позволяющие более чётко дифференцировать степень патологической инвазии.

Подробная оценка клинико-анамнестических признаков позволила разработать прогностическую модель, которая показала высокую точность (88%) в стратификации 2 и 3 степеней ПАИП и может применяться у пациенток с подозрением на ПАИП по данным УЗИ и МРТ в третьем триместре беременности.

Выявленные в работе особенности данных акушерско-гинекологического анамнеза, клинического течения беременности, интраоперационной характеристики, послеродового периода и перинатальных исходов также свидетельствуют о необходимости раннего антенатального выявления пациенток с высоким риском ПАИП для динамического наблюдения и своевременной подготовки к родоразрешению с привлечением мультидисциплинарной бригады.

Таким образом, полученные данные не только осветили роль факторов ангиогенеза, ремоделирования, воспаления и иммунного ответа в патогенезе ПАИП, но и продемонстрировали целесообразность их дальнейшего изучения в качестве потенциальных прогностических маркеров, в том числе, на более ранних сроках беременности.

ВЫВОДЫ

1) Установлены следующие клинико-анамнестические факторы, имеющие наибольшую значимость в прогнозировании плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у женщин с расположением плаценты в области рубца на матке: предлежание плаценты (ОШ = 70,7; 95% ДИ 15,3–326,8), угроза прерывания беременности во втором триместре после 17 недель гестации (ОШ = 4,3; 95% ДИ 1,56–11,88), и третьем триместре (ОШ = 3,5; 95% ДИ 1,43–8,62), кровотечение из половых путей у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке после 26 недель гестации (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,5–9,0) и анемия во II триместре беременности (ОШ = 2,66; 95% ДИ 1,2–6,1).

2) Микроскопическая картина миометрия в зоне рубца на матке при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии характеризуется наличием ворсин хориона и инвазивного вневорсинчатого трофобласта, гипervasкуляризацией и полнокровием сосудов. Децидуальная оболочка истончена или отсутствует в области адгезии и инвазии плаценты при сохранности ее структуры вне зоны инвазии. Выявлен отек и разволокнение гладкомышечных волокон при PAS 2 и PAS 3 с нарастанием данных признаков по мере увеличения глубины инвазии.

3) Не установлено различий в концентрации PlGF в системном кровотоке между группами пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией и физиологически протекающей беременностью. Однако содержание ангиогенного PlGF в сыворотке крови беременных с приращением плаценты в 4,4 раза выше, чем у женщин с рубцом на матке без плацентарной адгезивно-инвазивной патологии. Отношение sFlt-1/PlGF в группе с расположением плаценты в области рубца на матке в 6,0 раза выше, чем у беременных с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией. Интенсивность экспрессии VEGF в биоптатах миометрия с приращением плаценты повышена при сохраняющейся нормальной концентрации сывороточного PlGF. Установлены пороговые значения PlGF и sFlt-1/PlGF для

прогнозирования приращения плаценты у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке.

4) На основании отношения sFlt-1/PlGF построена регрессионная модель, позволяющая прогнозировать вероятность интраоперационной кровопотери выше 801 мл с чувствительностью 70,0%, специфичностью 75,5% и диагностической точностью 72,9%.

5) Содержание bFGF в сыворотке крови беременных с рубцом на матке как с приращением плаценты, так и без него, превышает показатели у женщин с физиологическим течением беременности в 2,4 и 2,8 раза соответственно. Процент bFGF-окрашенных структур в миометрии при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии в 1,5 раза выше, чем в биоптатах групп сравнения и контроля. Не выявлено статистически значимой зависимости между уровнем bFGF в сыворотке крови беременных с расположением плаценты в области рубца на матке и объёмом кровопотери при родоразрешении ($p = 0,52$).

6) Установлено, что процент окрашенных MMP-2 структур в миометрии группы с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией выше на 33,3%, чем в группе с расположением плаценты в области рубца на матке и на 20% по сравнению с биоптатами группы с нормальной беременностью.

7) Цитотоксическая активность НК-клеток в группе с расположением рубца в области рубца на матке в 4,2 раза ниже, чем при нормальной беременности и не отличается от группы с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией, что может отражать активность адаптивных иммунологических механизмов в зоне рубца на матке, направленных на ограничение инвазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с расположением плаценты в области рубца на матке и подозрением на наличие приращения плаценты по результатам ультразвукового исследования в третьем триместре беременности, рекомендуется проводить анализ клинико-анамнестических данных с последующим вычислением дискриминантной функции. Значение дискриминантной функции прогнозирует PAS 2 и PAS 3 с точностью классификации 88%. Расчет вероятности плацентарной адгезивно-инвазивной патологии проводится по формуле

$$\begin{aligned} \text{ДФ} = & - 5,02 \times \lg(\text{Текущая Б}) - 1,31 \times \text{КВ} \geq 26 \text{ нед.} + 1,14 \times \text{ИМВП} - \\ & - 0,003 \times \text{КС в анамнезе} - 0,74 \times \text{Аллергии} + 3,65, \end{aligned} \quad (1)$$

где ДФ – дискриминантная функция;

$\lg(\text{Текущая Б})$ – текущая беременность по счету, возведенная в десятичный логарифм;

$\text{КВ} \geq 26 \text{ нед.}$ – кровянистые выделения из половых путей с 26 недель беременности (да = 1/нет = 0);

ИМВП – рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (да = 1/нет = 0);

КС в анамнезе – количество кесаревых сечений в анамнезе

Аллергии – наличие реакций гиперчувствительности 1-ого типа в анамнезе (да = 1/нет = 0);

Решающее правило для прогнозирования PAS 2/PAS 2 у пациенток с признаками плацентарной адгезивно-инвазивной патологии по данным ультразвукового исследования

1) На основании 5 признаков вычисляется значение уравнения дискриминантной функции для конкретной пациентки по формуле 1.

2) Если полученное значение равно нулю или меньше нуля, то с точностью 88% степень плацентарной адгезивно-инвазивной патологии соответствует PAS 2.

3) Если полученное значение больше нуля, то с точностью 88% степень плацентарной адгезивно-инвазивной патологии соответствует PAS 3.

2. Пациенткам с расположением плаценты в области рубца на матке рекомендуется определять уровень sFlt-1 и PlGF в третьем триместре беременности после ультразвукового исследования для последующего вычисления вероятности плацентарной адгезивно-инвазивной патологии с помощью уравнения дискриминантной функции, которое вычисляется по формуле

$$\text{ДФ} = 4,09 \times \lg(\text{PlGF}) - 2,26 \times \lg(\text{sFlt-1}) - 3,38, \quad (4)$$

где ДФ – дискриминантная функция;

$\lg(\text{PlGF})$ – десятичный логарифм сывороточного PlGF;

$\lg(\text{sFlt-1})$ – десятичный логарифм сывороточного sFlt-1;

константа указана после корректировки по ROC-кривой (+0,1).

Решающее правило для прогнозирования плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке

Значение дискриминантной функции, превышающее ноль, свидетельствует о наличии плацентарной адгезивно-инвазивной патологии у беременной с расположением плаценты в области рубца на матке с точностью 97%.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты диссертационного исследования формируют основу для совершенствования диагностики плацентарной адгезивно-инвазивной патологии на основании патогенетических механизмов аномальной инвазии плаценты в группе риска.

Совершенствование диагностики плацентарной адгезивно-инвазивной патологии предполагает дальнейшее изучение известных биомаркеров на расширенных выборках пациенток, а также включение в анализ новых показателей.

Перспективным направлением является разработка методов, позволяющих выявлять признаки аномальной инвазии плаценты на более ранних сроках беременности.

Представляется целесообразным развитие комплексных прогностических моделей, основанных на интеграции клинических, биохимических, иммунологических и морфологических показателей, что позволит повысить точность предоперационной диагностики плацентарной адгезивно-инвазивной патологии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БОА – баллонная окклюзия аорты

ВВТ – вневорсинчатый трофобласт

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДФ – дискриминантная функция

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КС – кесарево сечение

микроРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

ПАИП – плацентарная адгезивно-инвазивная патология (приращение плаценты)

РДС – респираторный дистресс синдром

РПОРМ – расположение плаценты в области рубца на матке

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

Ang – ангиопоэтин

bFGF – основной фактор роста фибробластов

dNK-клетки – децидуальные NK-клетки (натуральные киллеры)

EGF – эпидермальный фактор роста

FAS – трансмембранный белок семейства рецепторов факторов некроза опухоли (TNF)

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

HTR-8/SVneo – линия клеток трофобласта, полученная из плаценты человека

IFN γ – интерферон гамма

KDR – рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2

KIR – рецептор, ингибирующий киллеры

MAPK8 (JNK) – митоген-активируемая протеинкиназа 8 (mitogen-activated protein kinase 8), активируемая стрессом c-Jun (JNK, c-Jun N-terminal kinase)

miR-92a-1-5p – короткая некодирующая молекула рибонуклеиновой кислоты, входит в кластер miR-17~92

MMP – матриксная металлопротеиназа

PAS – placenta accreta spectrum

PlGF – плацентарный фактор роста

pNK-клетки – периферические NK-клетки (натуральные киллеры)

PR – прогестерон

TGF- β 1 – Трансформирующий ростовой фактор, бета-1

TIMP – тканевые ингибиторы металлопротеиназ

uNK-клетки – маточные NK-клетки (натуральные киллеры)

VEGF – васкуло-эндотелиальный фактор роста

VEGFR-1 – рецептор с тирозинкиназной активностью эндотелиального фактора роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинико-морфологическая характеристика спектра атипичной плацентации в матке / А. П. Милованов, Н. В. Низяева, Т. В. Фокина [и др.] // Архив патологии. – 2023. – Т. 85, № 2. – С. 13–20.
2. Клинические протоколы ведения пациентов по специальности «Акушерство и гинекология» : руководство для врачей : в 2 ч. / под ред. И. Е. Зазерской. – Ч. I. – 3-е изд., перераб. и доп. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2023. – 338 с.
3. Клинические рекомендации «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)» / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 72 с. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 27.04.2025).
4. Методические аспекты разработки топографо-анатомической сегментации матки во II и III триместрах беременности методом магнитно-резонансной томографии / Е. Д. Выshedкевич, Е. С. Семенова, И. А. Мащенко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 51-59.
5. Милованов, А. П. Цитотрофобластическая инвазия как важнейший механизм плацентации и прогрессирования беременности / А. П. Милованов // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 5–10.
6. Несостоятельный рубец на матке : пособие для врачей / Н. Н. Рухляда, В. И. Матухин, В. А. Резник [и др.]. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 28 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907565-20-3.
7. Потенциал сывороточных маркеров, связанных с ангиогенезом, для прогнозирования патологического прикрепления плаценты у беременных с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, М. Т. Борисова, Г. А. Пенжоян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 62–71.

8. Прогнозирование врастания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии / А. А. Лукашевич, В. А. Аксененко, А. П. Милованов [и др.] ; Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации // Doctor.Ru. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 6–11.
9. Роль ангиогенных факторов в патогенезе патологического прикрепления плаценты у женщин с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, М. Р. Морозова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 9. – С. 42–53.
10. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при патологической плацентации / Куликов И. А., Низяева Н. В., Сухачева Т. В. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 68–79.
11. Ультразвуковое исследование рубца на матке после кесарева сечения в прогнозе исхода беременности / Н. Ю. Земскова, М. А. Чечнева, В. А. Петрухин, С. Ю. Лукашенко // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 10. – С. 99–104.
12. Хирургическое лечение при вращении плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование) / С. Г. Сухих, Р. Г. Шмаков, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 1. – С. 50–66.
13. Цитотоксическая активность НК-клеток периферической крови по отношению к клеткам трофобласта во время беременности / В. А. Михайлова, Д. О. Баженов, Л. П. Вязьмина [и др.] // Вестник экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 166, № 4. – С. 567–573.
14. A novel approach in the management of placenta accreta spectrum disorders: A single-center multidisciplinary surgical experience at Tu Du Hospital in Vietnam / X. T. Thi Pham, A. D. Bao Vuong, L. N. Vuong [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 62, № 1. – P. 22-30.
15. A revised picture of extravillous trophoblast invasion / G. Moser, M. Sundl, M. Lichtensteiner [et al.] // Journal of Reproductive Health and Medicine. – 2016. – Vol. 2. – P. S9-S14.

16. A suppressive antagonism evidences progesterone and estrogen receptor pathway interaction with concomitant regulation of Hand2, Bmp2 and ERK during early decidualization / A. C. Mestre-Citrinovitz, V. Kleff, G. Vallejo [et al.] // PLOS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 4. – e0124756. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124756> (дата обращения: 27.04.2025).

17. Abnormally adherent and invasive placenta: a spectrum disorder in need of a name / S. L. Collins, F. Chantraine, T. K. Morgan [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 165–166.

18. An observation study of the emergency intervention in placenta accreta spectrum / Y. Wang, L. Zeng, Z. Niu [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 299, № 6. – P. 1579-1586.

19. Anaemia and red blood cell transfusion in women with placenta accreta spectrum: an analysis of 38,060 cases / J. A. Kloka, B. Friedrichson, T. Jasny [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – 55531. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-55531-6> (дата обращения: 26.05.2025).

20. Analysis of risk factors for massive intraoperative bleeding in patients with placenta accreta spectrum / Y. Wang, Y. Zhou, L. Zeng [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22, № 1. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04391-x> (Дата обращения: 26.03.2025).

21. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer / Z.-L. Liu, H.-H. Chen, L.-L. Zheng [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – 198. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01460-1> (дата обращения: 09.04.2025).

22. Aortic balloon occlusion in distal zone 3 reduces blood loss from obstetric hemorrhage in placenta accreta spectrum / S. L. Kluck, R. M. Russo, N. B. Appel [et al.] // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. – 2023. – Vol. 94, № 5. – P. 710-717.

23. 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. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10124567/> (дата обращения: 04.10.2024).

24. Assessment of serum levels and placental bed tissue expression of IGF-1, bFGF, and PLGF in patients with placenta previa complicated with placenta accreta spectrum disorders / A. Arakaza, X. Liu, J. Zhu [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2024. – Vol. 37, № 1. – 2305264.

25. 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. – 2024. – Vol. 60, № 4. – 677. – URL: <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/4/677> (дата обращения: 26.04.2025).

26. Association between placenta accreta spectrum and third-trimester serum levels of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and soluble Fms-like tyrosine kinase-1: a meta-analysis / O. Alzoubi, W. Maaita, Z. Madain [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2022. – Vol. 48, № 9. – P. 2363–2376.

27. Associations between soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor and disease severity among women with preterm eclampsia and preeclampsia / R. Hastie, L. Bergman, T. Kaitu'U-Lino [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11. – e025257. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.122.025257> (date accessed: 27.06.2024).

28. Autophagy process in trophoblast cells invasion and differentiation: similitude and differences with cancer cells / L. Carvajal, J. Gutiérrez, E. Morselli [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – 637594. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.637594/full> (дата обращения: 27.04.2025).

29. Biological comparisons between pre-eclampsia and placenta accreta spectrum / H. C. Bartels, S. Hameed, C. Young [et al.] // npj Women's Health. – 2024. – Vol. 2, № 1. – 30. – URL: <https://www.nature.com/articles/s44294-024-00034-y> (дата

обращения: 09.04.2025).

30. Biology and pathophysiology of placenta accreta spectrum disorder / Y. Afshar, L. Kashani Ligumsky, H. C. Bartels [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 145, № 6. – P. 611–620.

31. Brogowska, K. K. Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors in Breast Cancer / K. K. Brogowska, M. Zajkowska, B. Mroczko // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – 2412. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/6/2412> (дата обращения: 09.03.2025).

32. Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access // *World Health Organization*. – 2021. – URL: <https://www.who.int/news/item/16-06-2021-caesarean-section-rates-continue-to-rise-amid-growing-inequalities-in-access> (дата обращения: 19.04.2025).

33. 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, № 12. – P. 2382–2396.

34. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia / S. Verlohren, S. P. Brennecke, A. Galindo [et al.] // *Pregnancy Hypertension*. – 2022. – Vol. 27. – P. 42–50. doi:10.1016/j.preghy.2021.12.003.

35. Clinical value of serum VEGF and sFlt-1 in pernicious placenta previa / N. Wang, D. Shi, N. Li, H. Qi // *Annals of Medicine*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 2041–2049.

36. Contemporary placenta accreta spectrum disorder incidence and risk factors / A. White, M. Malik, J. E. Pruszynski [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 145, № 6. – P. 665–673.

37. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy / A. Vento-Tormo, A. Efremova, R. Botting [et al.] // *Science Immunology*. – 2020. – Vol. 5, № 50. – eabb7800. – URL: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.abb7800> (дата обращения:

04.06.2024).

38. Cross-Talk between Mucosal-Associated Invariant T, Natural Killer, and Natural Killer T Cell Populations is Implicated in the Pathogenesis of Placenta Accreta Spectrum / A. Alessandrini, S. F. Londero, A. Garziera [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2023. – Vol. 90, № 1. – e13700.

39. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface / J. Hanna, D. Goldman-Wohl, Y. Hamani [et al.] // *Nature Medicine*. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1065-1074.

40. Decoding the molecular pathways governing trophoblast migration and placental development; a literature review / L. Liu, L. Tang, S. Chen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2024. – Vol. 15. – 1486608. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2024.1486608/full> (дата обращения: 09.04.2025).

41. Development of the utero-placental circulation in cesarean scar pregnancies: a case-control study / E. Jauniaux, N. Zosmer, L. V. De Braud [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 3. – P. 399.e1–399.e10.

42. 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.

43. Effectiveness of aortic balloon occlusion in reducing blood loss during cesarean section in placenta accreta spectrum disorders: a study protocol for a randomized controlled trial / G. Bapayeva, G. Aimagambetova, N. Kadroldinova [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – 1535258. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2025.1535258/full> (дата обращения: 26.04.2025).

44. Efficacy and safety of prophylactic balloon occlusion in the management of placenta accreta spectrum disorder: a retrospective cohort study / K. Chen, J. Chen, Y. Ma [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – 3049. – URL: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-024-03049-4> (дата обращения: 26.04.2025).

45. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis / E. Jauniaux, L. Gronbeck, C. Bunce [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, № 11. – e031193. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/11/e031193> (дата обращения: 27.04.2025).

46. Epigenetic changes regulating the epithelial-mesenchymal transition in human trophoblast differentiation / W. E. Ackerman, M. M. Rigo, S. C. DaSilva-Arnold [et al.] // *bioRxiv*. – 2024. – URL: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.07.02.601748> (дата обращения: 09.04.2025).

47. Expression and functional role of fibroblast growth factors (FGF) in placenta during different stages of pregnancy in water buffalo (*Bubalus bubalis*) / H. L. Devi, S. Kumar, Y. Y. Konyak [et al.] // *Theriogenology*. – 2020. – Vol. 143. – P. 98–112.

48. Extravillous trophoblast cell lineage development is associated with active remodeling of the chromatin landscape / K. M. Varberg, E.M. Dominguez, B. Koseva [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – 4826. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-40424-5> (дата обращения: 09.04.2025).

49. Extravillous trophoblast invasion and decidualization in cesarean scar pregnancies / L. Gao, H. Chen, J. Liu [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 101, № 10. – C. 1120-1128.

50. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface / E. Jauniaux, A. M. Hussein, R. M. Elbarmelgy [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 2. – P. 243.e1–243.e10.

51. FGF-2 promotes angiogenesis through a SRSF1/SRSF3/SRPK1-dependent axis that controls VEGFR1 splicing in endothelial cells / T. Jia, T. Jacquet, F. Dalonneau [et al.] // *BMC Biology*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – 173. – URL: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-021-01103-3> (дата обращения: 10.04.2025).

52. Fibroblast growth factors (FGFs) in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach / M. Presta, P. Chiodelli, A. Giacomini [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*.

– 2017. – Vol. 179. – P. 171–187.

53. Fibroblast growth factors and endometrial decidualization: models, mechanisms, and related pathologies / X. Zhang, Y. Mo, C. Lu [et al.] // *Journal of Zhejiang University. Science B.* – 2025. – Vol. 26, № 6. – P. 573–588.

54. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, R. M. Silver, S. Matsubara [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 2019. – Vol. 146, № 1. – P. 20–24.

55. Fonseca, A. Maternal morbidity and mortality due to placenta accreta spectrum disorders / A. Fonseca, D. Ayres De Campos // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 84–91.

56. Frequency, risk factors, and pregnancy outcomes in cases with placenta accreta spectrum disorder: a case-control study / M. Tadayon, N. Javadifar, M. Dastoorpoor, N. Shahbazian // *Journal of Reproduction & Infertility.* – 2022. – Vol. 23, № 4. – P. 279–287.

57. From stem cells to spiral arteries: a journey through early placental development / J. L. James, A. L. Boss, C. Sun [et al.] // *Placenta.* – 2022. – Vol. 125. – P. 68–77.

58. Fu, B. Natural killer cells in reproduction: before, during and after pregnancy / B. Fu, H. Wei // *Reproductive Immunology: Basic Concepts* / под ред. Gil Mor. – Amsterdam : Elsevier, 2021. – P. 55–72.

59. Galectin-14 Promotes Trophoblast Migration and Invasion by Upregulating the Expression of MMP-9 and N-Cadherin / M. Wang, Y. Xu, P. Wang [et al.] // *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* – 2021. – Vol. 9. – 645658. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.645658/full> (дата обращения: 09.05.2025).

60. Histocompatibility Antigen, Class I, G (HLA-G)'s Role during Pregnancy and Parturition: a systematic review of the literature / O. A. G. Tantengco, L. Richardson, A. Lee [et al.] // *Life.* – 2021. – Vol. 11, № 10. – P.1061. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/10/1061> (дата обращения: 17.05.2024).

61. Human trophoblast epithelial-mesenchymal transition in abnormally

invasive placenta / S. C. DaSilva-Arnold, S. Zamudio, A. Al-Khan [et al.] // *Biology of Reproduction*. – 2018. – Vol. 99, № 2. – P. 409–421.

62. Huppertz, B. Placental physioxia is based on spatial and temporal variations of placental oxygenation throughout pregnancy / B. Huppertz // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2023. – Vol. 158. – 103985.

63. Incidence, indications, risk factors, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: a systematic review and meta-analysis / A. F. Kallianidis, D. Rijntjes, C. Brobbel [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2023. – Vol. 141, № 1. – P. 35–48.

64. Incidence, risk factors and maternal outcomes of unsuspected placenta accreta spectrum disorders: a retrospective cohort study / J. Zhao, Q. Li, E. Liao [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P.76. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06141-y> (дата обращения: 27.04.2025).

65. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases / M. Jing, X. Chen, H. Qiu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – 1067661. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1067661/full> (дата обращения: 27.04.2025).

66. Integrins and their potential roles in mammalian pregnancy / G. A. Johnson, R. C. Burghardt, F. W. Bazer [et al.] // *Journal of Animal Science and Biotechnology*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P.115. – URL: <https://jasbsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40104-023-00918-0> (дата обращения: 09.04.2025).

67. Intraoperative cell salvage for obstetrics: a prospective randomized controlled clinical trial / Y. Liu, X. Li, X. Che [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P.3138. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03138-w> (дата обращения: 26.04.2025).

68. 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, № 8. – P. 1445-1453.

69. Malik, A. EGF-mediated reduced miR-92a-1-5p controls HTR-8/SVneo cell invasion through activation of MAPK8 and FAS which in turn increase MMP-2/-9 expression / A. Malik, R. Pal, S. K. Gupta // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P.12274. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68966-4> (дата обращения: 27.04.2024).

70. Mandalà, M. Influence of estrogens on uterine vascular adaptation in normal and preeclamptic pregnancies / M. Mandalà // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 7. – 2592. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2592> (дата обращения: 27.04.2025).

71. Marron, K. Endometrial lymphocyte concentrations in adverse reproductive outcome populations / K. Marron, C. Harritty // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36, № 5. – P. 837–846.

72. Maternal Serum VEGF Predicts Abnormally Invasive Placenta Better than NT-proBNP: a Multicenter Case-Control Study / A. Schwickert, F. Chantraine, L. Ehrlich [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2021. – Vol. 28, № 2. – P. 361–370.

73. Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism / A. C. Kramer, T. Jansson, T. L. Bale, T. L. Powell // *Development (Cambridge, England)*. – 2023. – Vol. 150, № 20. – dev202088.

74. 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, № 2. – P. 97–101.

75. Microcellular approach for the pathogenesis of placenta accreta spectrum inflammatory versus apoptotic pathways; a thorough look on Treg, dNK and VEGF / S. AbdelFattah, M. Morsy, A. M. Ahmed [et al.] // *Pathology – Research and Practice*. – 2024. – Vol. 254. – P.155153.

76. MiR-193a-3p mediates placenta accreta spectrum development by targeting EFNB2 via epithelial-mesenchymal transition pathway under decidua defect conditions /

N. Li, R. Hou, T. Yang [et al.] // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2021. – Vol. 7. – 619767. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.619767/full> (дата обращения: 27.04.2024).

77. 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. – URL: <https://www.dovepress.com/placenta-accreta-spectrum-disorders-challenges-risks-and-management-st-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH> (дата обращения: 27.04.2025).

78. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders: postpartum haemorrhage / E. Jauniaux, A. M. Hussein, K. A. Fox [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2019. – Vol. 61. – P. 75–88.

79. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, D. Jurkovic, A. M. Hussein, G. J. Burton // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 227, № 3. – P. 384–391.

80. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum / American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine // *Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 132, № 6. – P. e259–e275.

81. Outcomes in emergency versus electively scheduled cases of placenta accreta spectrum disorder managed by cesarean-hysterectomy within a multidisciplinary care team / H. Flores-Mendoza, A. R. Chandran, C. Hernandez-Nieto [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2022. – Vol. 159, № 2. – P. 404–411.

82. Palacios-Jaraquemada, J. M. Placenta accreta spectrum disorder: uterine dehiscence, not placental invasion / J. M. Palacios-Jaraquemada, F. D'Antonio // *Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 136, № 3. – P. 631.

83. Performance comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in their diagnostic accuracy of placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis / S. Hong, Y. Le, K. U. Lio [et al.] // *Insights into Imaging*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – 50. – URL:

<https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-022-01192-w> (дата обращения: 17.07.2024).

84. Piñas Carrillo, A. Placenta accreta spectrum: risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure / A. Piñas Carrillo, E. Chandrahara // *Women's Health*. – 2019. – Vol. 15. – 1745506519878081. – URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745506519878081> (дата обращения: 26.04.2025).

85. Placenta accreta spectrum disorder: uterine dehiscence, not placental invasion / B. D. Einerson, J. Comstock, R. M. Silver [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 135, № 5. – P. 1104–1111.

86. Placenta accreta spectrum: a review of pathology, molecular biology, and biomarkers / H. C. Bartels, J. D. Postle, P. Downey [et al.] // *Disease Markers*. – 2018. – Vol. 2018. – 1507674. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/1507674/> (дата обращения: 17.08.2024).

87. Placenta previa may acquire invasive nature by factors associated with epithelial-mesenchymal transition and matrix metalloproteinases / H. Soyama, M. Miyamoto, H. Ishibashi [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2020. – Vol. 46, № 12. – P. 2526–2533.

88. Placental invasion into the small bowel intestine through a myomectomy scar: a case report with literature review / M. M. Saleh, M. R. Mallmann, A. Essakly [et al.] // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2022. – Vol. 41, № 2. – P. 151–156.

89. Placental location and risk of retained placenta in women with a previous cesarean section: a population-based cohort study / M. Granfors, A. Sandström, O. Stephansson [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 99, № 12. – P. 1666–1673.

90. Placental pathologic associations with morbidly adherent placenta: potential insights into pathogenesis / L. M. Ernst, R. L. Linn, L. Minturn, E. S. Miller // *Pediatric and Developmental Pathology*. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 387–393.

91. Possible role of Netrin-1/Deleted in Colorectal Cancer/Vascular Endothelial

Growth Factor signaling pathway in the pathogenesis of placenta accreta spectrum: a case-control study / D. M. Badary, H. Elsaied, M. R. Abdel-Fadeil [et al.] // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2024. – Vol. 43, № 6. – P. 565–572.

92. Possible role of TGF- β 1, MMP-2, E-cad, β -catenin and antioxidants in pathogenesis of placenta accreta / M. El-Hussieny, E. M. Mohammed, N. M. Zenhom [et al.] // *Fetal and Pediatric Pathology*. – 2021. – Vol. 40, № 3. – P. 222–232.

93. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum / A. Faraji, M. Akbarzadeh-Jahromi, S. Bahrami [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42, № 5. – P. 900–905.

94. Quantifying placenta accreta spectrum severity and its associated blood loss: a novel transvaginal ultrasound scoring system / N. Agarwal, E. Hernandez-Andrade, B. M. Sibai [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2024. – Vol. 6, № 10. – P. 101451. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589933324001770> (дата обращения: 26.04.2025).

95. Read, J. A. Placenta accreta: changing clinical aspects and outcome / J. A. Read, D. B. Cotton, F. C. Miller // *Obstetrics and Gynecology*. – 1980. – Vol. 56, № 1. – P. 31–34.

96. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011 / M. F. Mogos, J. L. Salemi, M. Ashley [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, № 7. – P. 1077–1082.

97. Relationship between maternal serum sFlt-1 level and placenta accreta spectrum disorders in the third trimester / F. Zhang, L. Xia, L. Zeng [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2024. – Vol. 310, № 5. – P. 2453–2459.

98. Risk factors and pregnancy outcome in women with a history of cesarean section complicated by placenta accreta / Y. Liang, L. Zhang, S. Bi [et al.] // *Maternal-Fetal Medicine*. – 2022. – Vol. 4, № 3. – P. 179–185.

99. Risk factors for emergent delivery before 36 weeks among pregnant women with placenta accreta spectrum disorder / N. Phetrat, S. Pranpanus, T. Suntharasaj [et al.]

// PLOS ONE. – 2025. – Vol. 20, № 4. – e0321617. – URL: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0321617> (дата обращения: 26.07.2025).

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, № 1. – P. 6564. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-56964-9> (дата обращения: 01.04.2025).

101. Risk factors, prenatal diagnosis, and outcome of posterior placenta accreta spectrum disorders in patients with placenta previa or low-lying placenta: a multicenter study / ADoPAD (Antenatal Diagnosis of Placental Attachment Disorders) study group // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2025. – Vol. 104, № 7. – P. 1328–1338.

102. Risk of placenta accreta spectrum disorder after prior non-cesarean delivery uterine surgery: a systematic review and meta-analysis / R. Yang, L. Zhang, L. Sun [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2025. – Vol. 145, № 6. – P. 628–638.

103. Role of Natural Killer Cells during Pregnancy and Related Complications / D. Mahajan, N. R. Sharma, S. Kancharla [и др.] // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 68.

104. 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, № 1. – P.508. – URL: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-05828-6> (дата обращения: 27.04.2025).

105. 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, № 6. – P. 837.e1–837.e13.

106. Serum angiogenic profile in abnormal placentation / E. Biberoglu, A. Kirbas, K. Daglar [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, № 19. – P. 3193–3197.

107. Soluble FMS-like tyrosine kinase: role in placenta accreta spectrum disorder

/ S. Lumbanraja, M. R. Yaznil, A. M. Siahaan [et al.] // F1000Research. – 2021. – Vol. 10. – P.618. – URL: <https://f1000research.com/articles/10-618> (дата обращения: 17.08.2024).

108. Spatial multiomics map of trophoblast development in early pregnancy / A. Arutyunyan, K. Roberts, K. Troulé [et al.] // Nature. – 2023. – Vol. 616, № 7955. – P. 143–151.

109. Sun, Q. Molecular mechanisms of uterine incision healing and scar formation / Q. Sun, L. Tang, D. Zhang // European Journal of Medical Research. – 2023. – Vol. 28, № 1. – 496. – URL: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01057-y> (дата обращения: 27.04.2025).

110. Synergistic regulation of uterine radial artery adaptation to pregnancy by paracrine and hemodynamic factors / H. H. Allerkamp, S. Leighton, T. Pole [et al.] // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology. – 2023. – Vol. 325, № 4. – P. H790–H805.

111. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2 / Q. Li, A. Kannan, F. J. DeMayo [et al.] // Science (New York, N.Y.). – 2011. – Vol. 331, № 6019. – P. 912–916

112. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PLGF and sFlt-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders / L. Alessandrini, R. Aryananda, G. Ariani [et al.] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36, № 1. – 2183744.

113. The maternal-fetal interface fibrin deposition and expression of FGL2 in the placenta of preeclampsia and fetal growth restriction / Q. Chen, D. Li, Y. Zheng [et al.] // International Journal of Gynecological Pathology. – 2025. – Vol.44, N 5. – P.436-444. doi:10.1097/PGP.0000000000001095

114. The underlying molecular mechanisms of the placenta accreta spectrum: a narrative review / E. Lizárraga-Verdugo, S. A. Beltrán-Ontiveros, E. P. Gutiérrez-Grijalva [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 17. – P.9722. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9722> (дата обращения:

26.04.2025).

115. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy / R. Pijnenborg, G. Dixon, W. B. Robertson, I. Brosens // *Placenta*. – 1980. – Vol. 1, № 1. – P. 3–19.

116. Understanding the immune system in fetal protection and maternal infections during pregnancy / T. Hussain, G. Murtaza, D. H. Kalhoro [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2022. – Vol. 2022. – 7567708. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2022/7567708/> (дата обращения: 27.04.2025).

117. Update on placenta accreta spectrum disorders by considering epidemiological factors, ultrasound diagnosis and pathological exam – literature review and authors' experience / R. V. Stănculescu, E. Brătilă, D. G. Socolov [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2022. – Vol. 63, № 2. – P. 293-305.

118. Upregulation of fibroblast growth factor 2 contributes to endometriosis through SPRYs/DUSP6/ERK signaling pathway / X. Yu, Y. Wang, X. Tan, M. Li // *Acta Histochemica*. – 2021. – Vol. 123, № 5, P.151749.

119. Use of intraoperative red cell salvage in the contemporary management of placenta accreta spectrum disorders / H. Flores-Mendoza, N. Shehata, A. Murji [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. – 2023. – Vol. 70, № 9. – P. 1544–1546.

120. Uterine damage induces placenta accreta and immune imbalance at the maternal-fetal interface in the mouse / J. Zhou, H. Chen, X. Xu [et al.] // *Placenta*. – 2022. – Vol. 119. – P. 8-16.

121. Uterine natural killer cell biology and role in early pregnancy establishment and outcomes / J. R. Kanter, S. Mani, S. M. Gordon, M. Mainigi // *F&S Reviews*. – 2021. – Vol. 2, № 4. – P. 265–286.

122. Uterine natural killer cells: a rising star in human pregnancy regulation / M. Xie, Y. Li, Y.-Z. Meng [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – 918550. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.918550/full> (дата обращения: 05.06.2024).

123. Uterine NK cell functions at maternal-fetal interface / X. Xu, Y. Zhou, B. Fu, H. Wei // *Biology of Reproduction*. – 2022. – Vol. 107, № 1. – P. 327–338.
124. Uterine spiral artery muscle dedifferentiation / A. Robson, G. E. Lash, B. A. Innes [et al.] // *Human Reproduction (Oxford, England)*. – 2019. – Vol. 34, № 8. – P. 1428–1438.
125. Uterine wound healing: a complex process mediated by proteins and peptides / D. D. Lofrumento, M. A. Di Nardo, M. De Falco, A. Di Lieto // *Current Protein & Peptide Science*. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 125–128.
126. Wu, S. Abnormal placentation: twenty-year analysis / S. Wu, M. Kocherginsky, J. U. Hibbard // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 192, № 5. – P. 1458–1461.
127. Zhang, P. Analysis of the clinical value of serum MMP-9 and VEGF expression levels in the prenatal diagnosis of patients with aggressive placenta previa / P. Zhang // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2025. – Vol. 38, № 1. – 2470414.
128. Zhang, Y. Fetal-maternal interactions during pregnancy: a “three-in-one” perspective / Y. Zhang, Z. Liu, H. Sun // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – 1198430. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1198430/full> (дата обращения: 27.04.2025).
129. Zhao, H. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells / H. Zhao, R. J. Wong, D. K. Stevenson // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 18. – P.9675. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/9675> (дата обращения: 14.07.2024).