

*На правах рукописи*

**ПОНИКАРОВА НАТАЛИЯ ЮРЬЕВНА**

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

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

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

**Научный руководитель:**

Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Макухина Татьяна Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии № 2, профессор кафедры

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

**Ведущая организация:**

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

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул.Аккуратова, д. 2).

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

Автореферат разослан «\_\_» сентября 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.04  
доктор медицинских наук, профессор

Лейдерман  
Илья Наумович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Плацентарная адгезивно-инвазивная патология (ПАИП), соответствующая понятию *placenta accreta spectrum* (PAS) в международной литературе, относится к состояниям, представляющим угрозу для жизни матери в процессе родоразрешения (Collins S. и соавт., 2018). Данная патология, объединяющая в себе все формы приращения плаценты от адгезии до глубокой инвазии (Collins S., 2018), характеризуется высоким риском развития массивного кровотечения (Fonseca A., Ayres De Campos D., 2021). Материнская смертность при патологической инвазии плаценты в странах с низким и средним уровнем дохода достигает 7 %, что во многом обусловлено отсутствием своевременной антенатальной диагностики и неготовностью хирурга к соответствующему объему вмешательства при родоразрешении (Nieto-Calvache A. и соавт., 2021). Кроме того, серьёзной проблемой при патологической инвазии плаценты остаётся высокая частота гистерэктомий, сопряжённая с потерей репродуктивной функции (Tadayon M. и соавт., 2022). По данным недавнего систематического обзора с метаанализом 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 позволяет провести органосохраняющую операцию (Kallianidis A. и соавт., 2023). Многоцентровое исследование, проведенное в 33 субъектах Российской Федерации в 2017–2023 гг., показало, что в 14,9 % случаев пациенткам с ПАИП проводилась органоуносящая операция (Сухих С.Г. и соавт., 2024).

В последние десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости ПАИП. В конце XX века насчитывалось около 1:2510 случаев ПАИП (Read J. и соавт., 1980), к 2002 году частота данной патологии составила 1:533 (Wu S. и соавт., 2005), а к 2011 году возросла до 1:272 среди родов (Mogos M. и соавт., 2016). Наиболее значимым фактором риска развития ПАИП считается перенесённое кесарево сечение в анамнезе (Милованов А.П. и соавт., 2023; Morlando M., Collins S., 2020; Jauniaux E. и соавт., 2022; Liang Y. и соавт., 2022). По данным литературы, рост частоты оперативного родоразрешения напрямую сопровождается увеличением распространённости ПАИП (Kayem G. и соавт., 2024). К другим значимым факторам риска относят искусственное прерывание беременности, выскабливание полости матки, миомэктомию, гистероскопию (в том числе с адгезиолизисом) и абляцию эндометрия (Yang R. и соавт., 2025), но вопрос о степени влияния каждого из указанных факторов остается дискутабельным.

Для своевременного направления пациенток с приращением плаценты в родовспомогательные учреждения III уровня необходимо совершенствование ранней диагностики (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). Несмотря на высокие достижения в области инструментальных методов диагностики, существенная доля случаев ПАИП остается не распознанной до момента родоразрешения (Zhao J. и соавт., 2024). В связи с этим представляется актуальным поиск дополнительных методов для повышения точности диагностики и выявления аномальной инвазии плаценты в группах риска. В качестве возможных биомаркеров рассматриваются сосудистые факторы, однако данные литературы относительно их диагностической значимости противоречивы (Макухина Т.Б. и соавт., 2022; Alzoubi O. и соавт., 2022). Другим направлением является изучение воспалительных медиаторов, в частности семейства матриксных металлопротеиназ, но диагностическая ценность данных факторов ограничена малым числом и разнородностью исследований (Лукашевич А.А. и соавт., 2020; Zhou J. и соавт., 2023; Zhang P. и соавт., 2025). Особый интерес представляет изучение натуральных киллеров (NK-клеток), как индикаторов нарушения иммунного гомеостаза при патологической инвазии, однако имеющиеся исследования в этом направлении малочисленны (Alessandrini A. и соавт., 2023; AbdeLFattah S. и соавт., 2024). 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 клинико-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 (PIGF), 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 объема 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, гиперваскуляризации 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 гиперваскуляризации 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 клинико-анамнестические предикторы ПАИП у женщин с РПОРМ, 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/PIGF в сыворотке крови, что отражает выраженный антиангиогенный потенциал. Положительный характер корреляции

между sFlt-1 и PIgf при ПАИП и отрицательный при РПОРМ без ПАИП свидетельствуют о различиях в системе регуляции ангиогенеза. Доказано, что отношение sFlt-1/PIgf 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 PIgf 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 PIgf, 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/PIgf и объёмом интраоперационной кровопотери у пациенток с РПОРМ ( $p < 0,001$ ). При увеличении отношения sFlt-1/PIgf 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 reparативных и ангиогенных процессов, индуцированных инвазивным ростом хориальных ворсин.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнено по типу «случай–контроль» и включало три последовательных этапа: проспективный сбор клинического материала, ретроспективный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов и послеродового периода и этап математического анализа полученных результатов.

Диссертационное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период 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 гиперваскуляризация 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 PIgf 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 гиперваскуляризации 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 PIgf и низкое отношение sFlt-1/PIgf в третьем триместре при плацентарной адгезивно-инвазивной патологии в сравнении с группой с расположением плаценты в области рубца без плацентарной адгезивно-инвазивной патологии. Концентрация PIgf  $\geq 368,05$  пг/мл и отношение sFlt-1/PIgf  $\leq 4,76$  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/PIgf, отражающего антиангиогенный потенциал, и снижением объема интраоперационной кровопотери у пациенток с расположением плаценты в области рубца на матке, что может служить основанием для использования данного показателя в качестве маркера, прогнозирующего объем кровопотери при кесаревом сечении с метропластикой (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).

### **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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

### Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами в исследование включено 160 пациенток в сроках 32-34 недель беременности. Исследуемые пациентки составили 3 группы: Основная группа (1) (n = 55) – беременные с расположением плаценты в области рубца на матке (РПОРМ) после кесарева сечения и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией (ПАИП); Группа сравнения (2) (n = 55) – беременные с РПОРМ без ПАИП; Группа контроля (3) (n = 50) – пациентки без гестационных осложнений.

**Общие критерии включения для трех групп исследования:** возраст от 18 до 47 лет; однoplодная беременность; самопроизвольно наступившая беременность; постановка на учет до 11 недель беременности; подписание добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. **Общие критерии включения для групп 1 и 2:** рубец на матке после одной или более кесаревых сечений в анамнезе; расположение плаценты в области рубца на матке (РПОРМ). **Критерии включения в группу 1:** признаки плацентарной адгезивно-инвазивной патологии по данным инструментальных методов диагностики (УЗИ, МРТ). **Критерии включения в группу 2:** отсутствие признаков приращения плаценты по данным инструментальных методов диагностики. **Критерии включения в группу 3:** отсутствие рубцов на матке после кесарева сечения, миомэктомии; отсутствие признаков предлежания и врастания плаценты по данным инструментальных методов диагностики (УЗИ), расположение плаценты по передней стенке матки. **Критерии невключения для всех групп исследования:** 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); истмико-цервикальная недостаточность и привычный выкидыши; осложнения беременности такие, как гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, задержка роста плода, гемолитическая болезнь плода; плацентомегалия (тrophобластическая болезнь, тромбогематома). **Критерии исключения для всех групп исследования:** острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в третьем триместре беременности.

При первом визите (28-32 недели беременности) выполнялся сбор анамнеза, общий, акушерский осмотр, оценка данных УЗИ у пациенток всех групп и МРТ у пациенток основной группы, отбор пациенток в исследование согласно критериям включения и невключения.

Включение пациенток в исследование проводилось после клинического обследования и подписания информированного добровольного согласия в 32-34 недели беременности. Забор образцов венозной крови осуществлялся в сроках 34-36 недель. 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 к 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 2,0×1,0 см из зоны доступа в нижнем сегменте матки.

Гистологическое исследование проведено по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования в качестве первичных антител использовались поликлональные антитела к VEGF (Abcam), bFGF (Cloud-Clone Corp., КНР), MMP-2 (Cloud-Clone Corp., КНР) TIMP-1,2 (Abcam). Электрохемилюминесцентный метод использовался для оценки содержания sFlt-1 и PIgf в сыворотке крови. Определение уровня основного фактора роста фибробластов (bFGF) проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Определение цитотоксичности NK-клеток методом культивирования в культуральной среде

ДМЕМ в присутствии клеток трофобласта линии Jeg-3 проведено 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 Селькова. С.А.

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

## **Клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика пациенток исследуемых групп**

### **Анализ соматического статуса пациенток исследуемых групп**

Средний возраст пациенток составил  $35,9 \pm 5,2$  года в основной группе,  $34,9 \pm 5,3$  — в группе сравнения и  $29,9 \pm 4,6$  — в контроле; при этом женщины групп 1 и 2 не различались между собой, но были старше пациенток группы 3 ( $p < 0,001$ ). Пациентки исследуемых групп сопоставимы по соматическому статусу и не имели тяжелых хронических заболеваний.

### **Акушерско-гинекологический анамнез**

Количество беременностей в группах с РПОРМ и ПАИП ( $Me = 4$ ;  $IQR [3–5]$ ); а также без ПАИП ( $Me = 4$ ;  $IQR [3–5]$ ) выше, чем в группе контроля ( $Me = 2$ ;  $IQR [1–3]$ ) ( $p < 0,001$ ). Число родов в основной группе ( $Me = 3$ ;  $IQR [2–3,5]$ ) и группе сравнения ( $Me = 3$ ;  $IQR [2–4]$ ) выше, чем в группе контроля ( $Me = 1$ ;  $IQR [1–2]$ ) ( $p < 0,001$ ). 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) ( $p < 0,001$ ). Важно отметить, что в группе 1 чаще, чем в группах сравнения и контроля суммарно встречались кровотечения в предыдущих родах ( $p = 0,01$ ,  $V = 0,22$ ), однако по количеству ручных обследований полости матки и проведенных гемотрансфузий различий не выявлено. В группе контроля чаще встречались пациентки с наружным генитальным эндометриозом ( $p = 0,047$ ). Различий по частоте инфекций, передающихся половым путем, и хронического эндометрита у пациенток исследуемых групп не выявлено. Таким образом, 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.

### **Клинические особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп**

При сравнении частоты предлежания плаценты у беременных с РПОРМ (1 и 2 групп) установлено, что наличие данного фактора существенно повышает шансы развития ПАИП ( $OШ = 70,7$ ; 95% ДИ 15,3–326,8). 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 ( $p < 0,001$ ;  $V$  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 ( $p = 0,12$ ). Наличие анемии во втором триместре у женщин с РПОРМ ассоциировалось с повышенными шансами верификации ПАИП:  $OШ = 2,7$  (95% ДИ 1,2–6,1). 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 тянувших 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 приращения плаценты (95% ДИ 1,43–8,62).

### **Особенности лабораторных характеристик пациенток исследуемых групп**

На момент включения в исследование у беременных женщин всех групп не выявлено клинически значимой протеинурии в течение беременности.

Уровень гемоглобина и гематокрита в третьем триместре в сравниваемых группах не различались ( $p = 0,13$  и  $p = 0,07$  соответственно). Однако более низкий уровень эритроцитов периферической крови выявлен у беременных группы 1 по сравнению с группами 2 и 3 ( $p=0,015$ ). Следует отметить, что в основной группе одновременно наблюдались как пониженный уровень эритроцитов, так и более высокая частота кровотечений в третьем триместре. Однако статистически значимой связи между данными признаками не выявлено ( $p = 0,44$ ).

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 допплерометрией 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 допплерометрией сосудов системы мать–плацента–плод. Результаты чувствительности и специфичности УЗИ по степеням ПАИП представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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 допплерометрией показал наибольшие значения чувствительности и специфичности в определении PAS 3: 78,1 % (95% ДИ 63,8–92,4) и 95,7% (95% ДИ 87,0–100,0).

#### **Магнитно-резонансная томография в диагностике ПАИП**

У всех пациенток основной группы ПАИП подтверждена с помощью МРТ ( $n=55$ ). Чувствительность и специфичность МРТ по степеням инвазии представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – 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

Анализ интраоперационного диагноза у пациенток основной группы показал, что в 23,6% случаев степень ПАИП была выше, чем ожидаемая по результатам МРТ, а в 9,1% случаев ниже ( $p=0,033$ ). Совпадение интраоперационного диагноза и установленного по данным МРТ, составило 67,3% случаев.

Таким образом, МРТ показало более высокую чувствительность и специфичность в диагностике различной глубины инвазии плаценты, чем эхография с допплерометрией. 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**

Проведен дискриминантный анализ на основании клинико-анамнестических признаков, который позволил дифференцировать 2 и 3 степени инвазии с точностью классификации 88%. С помощью процедуры полного перебора всех возможных комбинаций выявлено 5 клинико-анамнестических признаков, включенных в уравнение дискриминантной функции (ДФ): текущая беременность по счету, возведенная в логарифм ( $\lg$  Текущая Б); кровянистые выделения из половых путей после 26 недели беременности (КВ  $\geq 26$  нед.) (да/нет); рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) (да/нет); количество кесаревых сечений в анамнезе (КС в анамнезе); отягощенный аллергологический анамнез (да/нет). В результате дискриминантного анализа получена модель, вычисляемая по формуле

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

Значение  $\text{ДФ} > 0$  сопряжено с высокой вероятностью PAS 3,  $\text{ДФ} < 0$  соответствует высокой вероятности PAS 2 (чувствительность = 93,8%, специфичность = 77,8%).

### **Морфологическая оценка биоптатов миометрия групп исследования**

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

Проведена морфологическая оценка 55 биоптатов миометрия основной группы. Согласно клиническим данным, у 5 пациенток диагностирован PAS 1, у 18 пациенток – PAS 2, у 32 женщин – PAS 3. При PAS 1 выявлено отсутствие и истончение децидуальной оболочки с элементами продуктивного воспаления, прикрепление ворсин хориона непосредственно к гладкомышечным волокнам без подлежащего фибринолиза Нитабуха без инвазии в миометрий; сохраненная структура гладкомышечных волокон (Рисунок 1).

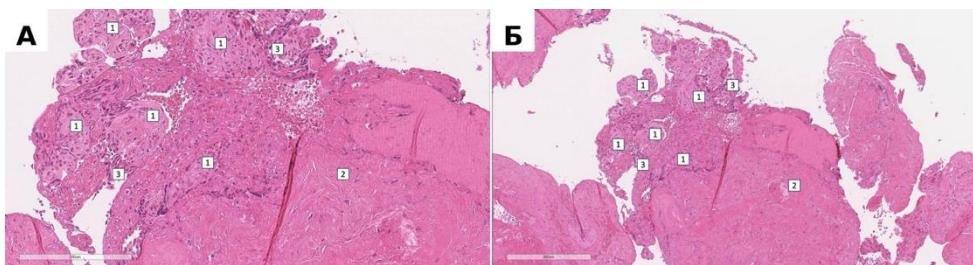


Рисунок 1 – Адгезия ворсин хориона к миометрию (PAS 1): A.×200; B.×100: 1 – ворсины хориона, плотно прикрепленные к рубцовой ткани; 2 – рубцовая ткань, 3 – ворсины хориона; Г-Э

Микроскопическая картина при PAS 2 и PAS 3 в большинстве случаев характеризовалась разволокненными гладкомышечными волокнами, участками рубца с признаками инвазии ворсин хориона (Рисунок 2А) или разрастанием вневорсинчатого трофобласта (Рисунок 2Б).

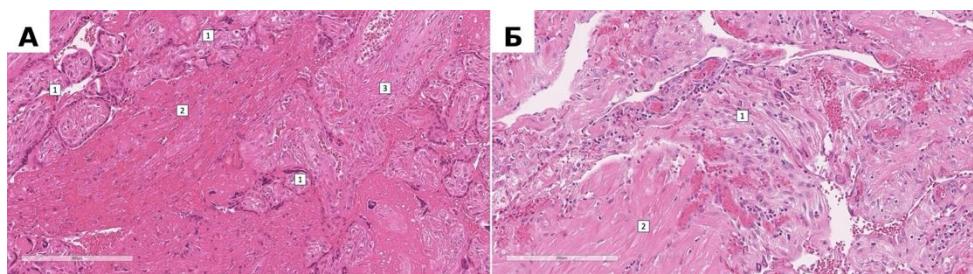


Рисунок 2 – Морфологическая картина при PAS 2: А – Инвазия ворсин хориона в рубец на матке PAS 2: 1-ворсина хориона; 2 – миометрий; 3 – плотная волокнистая соединительная ткань рубца; Б – Микрофотография инвазивного вневорсинчатого трофобласта при PAS 2:

1 – инвазивный вневорсинчатый трофобласт; 2 – гладкие миоциты; Г-Э

Таким образом, микроскопическими особенностями миометрия при ПАИП является не только обнаружение ворсин хориона, но и инвазивного вневорсинчатого трофобласта. В большинстве случаев при аномальной инвазии плаценты наблюдается отек и разволокнение гладкомышечных волокон, особенно при 2 и 3 степенях инвазии. Инфильтрация иммунокомпетентными клетками отмечалась при всех степенях ПАИП, но связи с глубиной инвазии не выявлено ( $p = 0,41$ ).

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

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов группы сравнения визуализированы фрагменты гладкомышечной ткани с крупными фокусами заместительного склероза, в ряде случаев – с крупноочаговыми кровоизлияниями. В 42 (76,3%) биоптатах хорошо прослеживается децидуальная ткань, в 20 (40 %) определяется мелкоочаговая слабо- и умеренно выраженная периваскулярная преимущественно мононуклеарная инфильтрация.

#### Микроскопическая картина миометрия группы физиологической беременности

Микроскопическая картина биоптатов миометрия при нормальной беременности представлена гипертрофированными миоцитами, иногда с тонкими прослойками соединительной ткани. В отличие от остальных групп, во всех случаях (100%) в биоптатах миометрия при нормальной беременности четко визуализируются участки децидуальной ткани.

#### 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, PIgf и sFlt-1/PIgf в трех группах представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение концентрации sFlt-1, PIgf и sFlt-1/PIgf в группах исследования

Биохимический показатель	Статистический показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Концентрация sFlt-1, пг/мл	Ме	2435,0	2992,0	2059,0
	Q1-Q3	1661,0-2682,0	2066,0-5156,0	1845,0-2353,0
	<b>p = 0,010</b>		<b>p<sub>3-2</sub> = 0,008; p<sub>3-2</sub> = 0,77; p<sub>1-2</sub> = 0,12</b>	
Концентрация PIgf, пг/мл	Ме	877,8	183,6	823,3
	Q1-Q3	640,5-1175,5	163,9-316,8	688,7-1045,0
	<b>p &lt; 0,001</b>		<b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001; p<sub>2-1</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-3</sub> = 1,0</b>	
sFlt-1/PIgf	Ме	2,4	14,8	2,6
	Q1-Q3	1,8-3,4	9,1-32,6	1,9-3,25
	<b>p &lt; 0,001</b>		<b>p<sub>3-2</sub> &lt; 0,001; p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001; p<sub>3-1</sub> = 1,0</b>	

Установлено, что уровень PIIGF 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 ( $p_{1-3} = 1,0$ ). Уровень сывороточного PIIGF статистически значимо ниже в группе сравнения, чем в группе контроля ( $p_{2-3} < 0,001$ ) (Рисунок 3).

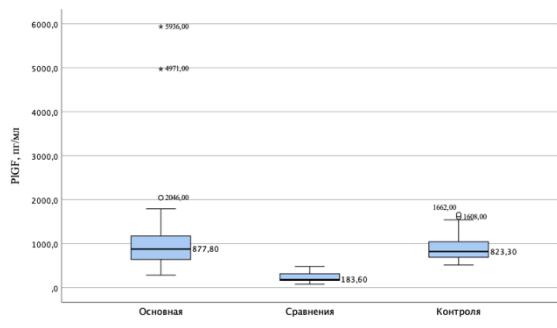


Рисунок 3 – Концентрация PIIGF в группах исследования

Площадь под ROC-кривой зависимости ПАИП от уровня PIIGF (AUC) составила  $0,98 \pm 0,015$  (95% ДИ 0,95–1,00). При концентрации PIIGF 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 составили 94,3% и 91,3% соответственно.

Концентрация sFlt-1 у беременных группы 2 в 1,4 раза выше, чем у женщин группы 3 ( $p_{3-2}=0,008$ ) и не отличается от группы 1 ( $p_{1-2} = 0,12$ ). В то время как отношение sFlt-1/PIIGF в группе с РПОРМ без приращения плаценты в 6,0 раза выше, чем в группе с ПАИП и в 6,1 раза выше, чем при нормальной беременности (Рисунок 4).

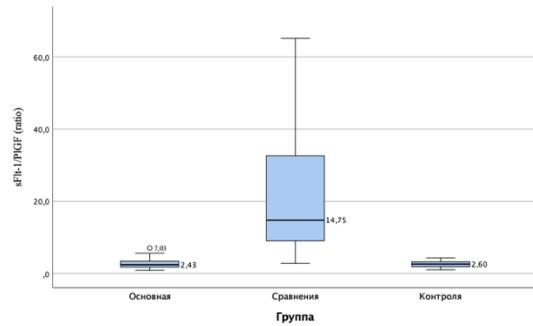


Рисунок 4 – Отношение sFlt-1/PIIGF в группах исследования

Площадь под ROC-кривой, отражающей зависимость ПАИП от отношения sFlt-1/PIIGF в группах 1 и 2 составила  $0,97 \pm 0,021$  (95% ДИ: 0,93–1,00). Модель статистически значима ( $p < 0,001$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечалась обратная связь. Значение sFlt/PIIGF ниже 4,76 у пациенток с РПОРМ увеличивает шансы ПАИП в третьем триместре в 115,5 (95% ДИ: 17,8–750,13). Чувствительность и специфичность модели составили 91,4% и 91,7% соответственно.

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

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

где  $\lg \text{PIIGF}$  – логарифм концентрации PIIGF в сыворотке крови;

$\lg \text{sFlt-1}$  – логарифм концентрации sFlt-1 в сыворотке крови.

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение концентрации sFlt-1 в 2 раза сопровождается увеличением PIIGF на  $2^{0,79}$ , то есть на 1,73 пг/ммоль ( $p < 0,001$ ).

В группах с РПОРМ без ПАИП и с физиологически протекающей беременностью корреляции между sFlt-1 и PIIGF отрицательные, но статистически не значимые (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляции между sFlt-1 и PIGF в трех группах исследования

Биохимические параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Z-тест Фишера
sFlt-1 vs PI GF	$r_s = 0,51$ ( $p = 0,002$ )	$r_s = -0,34$ ( $p = 0,109$ )	$r_s = -0,15$ ( $p = 0,41$ )	$p_{1-2} = 0,0001$

При сравнении корреляций между собой попарно выявлено, что возрастание sFlt-1 сопровождается увеличением PI GF в 1 группе, но снижением во второй группе ( $p_{1-2} = 0,0001$ ) (Рисунок 5).

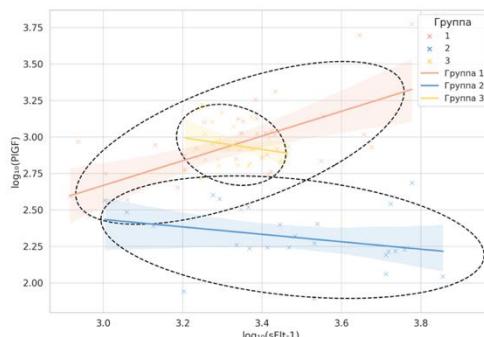


Рисунок 5 – Совместная диаграмма рассеяния концентрации sFlt-1 и PI GF в логарифмическом масштабе с 95%-ми эллипсами рассеяния и линиями регрессий, соответственно

Таким образом, оценка концентрации sFlt-1, PI GF и sFlt-1/PI GF в сыворотке крови женщин исследуемых групп показала, что в группе с РПОРМ без клинических признаков ПАИП преобладает антиангиогенный компонент, который, вероятно, отражает наличие механизма, сдерживающего патологический ангиогенез и инвазию плаценты.

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

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

$$\Delta\Phi = 4,09 \times \lg(\text{PI GF}) - 2,26 \times \lg(\text{sFlt-1}) - 3,38, \quad (3)$$

где  $\Delta\Phi$  – дискриминантная функция;

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

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

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

Чувствительность модели составила 97 %, специфичность – 96 %, что превышает значения, полученные при использовании каждого из маркеров по отдельности.

#### **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 РПОРМ) от отношения sFlt-1/PI GF получено регрессионное уравнение, вычисляемое по формуле

$$\lg(\text{Кровопотеря}) = 2,830 - 0,193 \times \lg(\text{sFlt-1/PI GF}), \quad (4)$$

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

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

Исходя из коэффициента регрессии, увеличение отношения sFlt-1/PI GF в 2 раза сопровождается снижением кровопотери в среднем до  $2^{-0,193}$  (= 0,87), что эквивалентно уменьшению примерно на 20,9% ( $p < 0,001$ ). 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%.

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

Для оценки экспрессии VEGF случайным образом отобрано по 13 биоптатов из каждой группы. В первой группе выявлена наибольшая интенсивность окрашивания VEGF по сравнению со второй и третьей группами ( $p_{1-2} < 0,001$  и  $p_{1-3} < 0,001$ ) (Таблица 5; Рисунок 6).

Таблица 5 – Экспрессия VEGF в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1 (n=13)	Группа 2 (n=13)	Группа 3 (n=13)	p	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
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 <sup>2</sup>	72,0 [58,5–84,0]	58,5 [52,0–75,0]	38,0 [31,5–59,0]	0,066	1	1	1



Рисунок 6 – Экспрессия VEGF в группах сравнения: А – Группа 1; Б – Группа 2; В – Группа 3

### Сопоставление отношения sFlt-1/PIGF и экспрессии васкуло-эндотелиального фактора роста в миометрии в группах исследования

Сопоставление интенсивности экспрессии VEGF и отношения sFlt-1/PIGF выполнено в 13 наблюдениях основной группы, где одновременно были доступны результаты ИФА и ИГХ. Корреляционный анализ логарифмированных значений sFlt-1/PIGF и интенсивности VEGF в группе 1 показал наличие статистической значимости ( $p = 0,04$ ) (Рисунок 7).

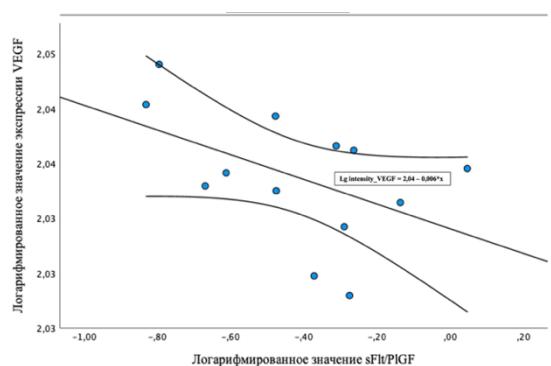


Рисунок 7 – Диаграмма рассеяния зависимости логарифмированного значения экспрессии VEGF от логарифмированного значения отношения sFlt-1/PIGF в группе

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

Во второй группе при сопоставлении экспрессия VEGF и отношения sFlt-1/PIGF в 11 совпадающих случаях статистически значимой корреляции не выявлено (Рисунок 8).

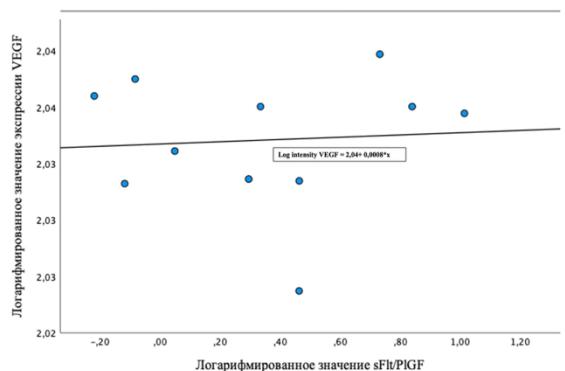


Рисунок 8 – Диаграмма рассеяния зависимости sFlt-1/PIGF и экспрессии VEGF в группе 2

Таким образом, более высокая интенсивность экспрессии VEGF в миометрии при ПАИП по сравнению с группами контроля и сравнения, вероятно, отражает выраженную гиперваскуляризацию в биоптатах миометрия при ПАИП даже за пределами патологической инвазии плаценты. Повышение сывороточного sFlt-1/PIGF, сопровождающееся 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.

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

При сравнении содержания bFGF в сыворотке крови пациенток исследуемых групп выявлено, что концентрация данного фактора в группах 1 и 2 не различается между собой, но выше, чем в 3 группе (Таблица 6, Рисунок 9).

Таблица 6 – Концентрация bFGF в крови исследуемых женщин трех групп

Биохимический показатель	Статистический показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Концентрация bFGF, пг/мл	Ме	1,29	1,42	0,39
	Q1-Q3	0,77-2,45	0,9-3,35	0,19-0,64
	<b>p = 0,006</b>		<b>p<sub>3-2</sub> = 0,007, p<sub>3-1</sub> = 0,017; p<sub>1-2</sub> = 1,0</b>	

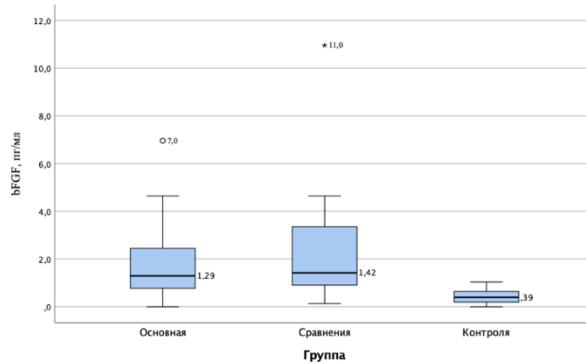


Рисунок 9 – Концентрация bFGF в сыворотке крови пациенток исследуемых групп

При анализе зависимости уровня bFGF в сыворотке крови от величины кровопотери при кесаревом сечении с метропластикой у пациенток 1 и 2 групп не выявлено ( $p = 0,52$ ).

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 ( $p_{1-2} = 0,005$  и  $p_{1-3} = 0,006$ ), однако статистически значимых различий в интенсивности экспрессии не найдено (Таблица 7; Рисунок 10).

Таблица 7 – Экспрессия bFGF в биоптатах миометрия исследуемых групп

Параметр оценки экспрессии	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Интенсивность окрашивания bFGF	109,0 [108,5–110,5]	109,0 [106,5–110,5]	107,0 [106,0–108,0]	0,204 $p_{1-2}=1,0$ ; $p_{1-3}=0,25$ ; $p_{2-3}=0,64$
Процент окрашенных bFGF структур, %	0,6 [0,5–0,7]	0,4 [0,4–0,5]	0,4 [0,4–0,5]	0,001 $p_{1-2}=0,005$ ; $p_{1-3}=0,006$ ; $p_{2-3}=1,0$
Количество bFGF-позитивных клеток на 1 $\text{мм}^2$	253,0 [192,0–331,5]	259,0 [206,5–290,5]	265,5 [242,0–299,0]	0,814 $p_{1-2}=1,0$ ; $p_{1-3}=1,0$ ; $p_{2-3}=1,0$

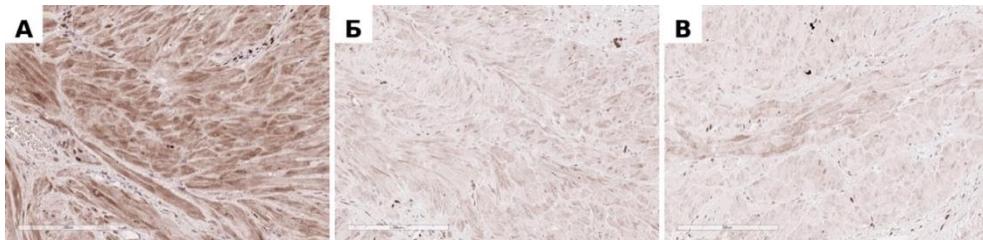
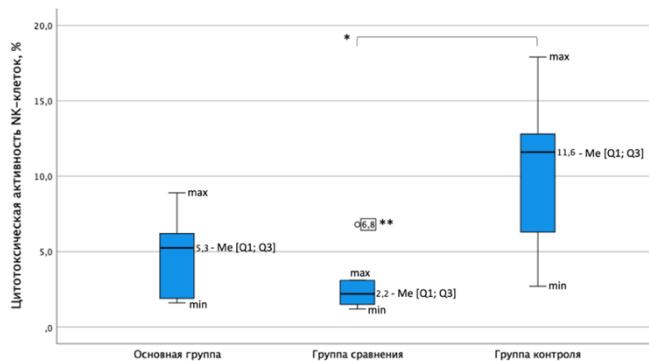


Рисунок 10 – Экспрессия bFGF в исследуемых группах: А – Группа 1; Б – Группа 2; В – Группа 3

Таким образом, в группах с РПОРМ как с приращением плаценты, так и без данной патологии, концентрация сывороточного bFGF выше, чем у женщин без рубца на матке. 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.

#### Сравнительная оценка цитотоксичности NK-клеток в группах исследования

При сравнении цитотоксической активности NK-клеток в 18 наблюдениях трех групп ( $n_1 = 6$ ,  $n_2 = 6$ ,  $n_3 = 6$ ) выявлены статистически значимые различия (Рисунок 11).



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

Рисунок 11 – Цитотоксическая активность pNK-клеток у пациенток исследуемых групп

По результатам исследования установлено, что цитотоксическая активность pNK-клеток выше в группе беременных с интактным миометрием, чем у женщин с РПОРМ без ПАИП ( $p = 0,022$ ;  $p_{2-3} = 0,021$ ). Однако различий в цитотоксической активности pNK-клеток по сравнению с основной группой не выявлено ( $p_{2-1} = 1,0$ ;  $p_{1-3} = 0,198$ ). Вероятно, снижение цитотоксической активности pNK-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 NK-клеток для прогнозирования приращения плаценты на более ранних сроках беременности.

### Экспрессия матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в биоптатах миометрия исследуемых групп

По результатам иммуногистохимического исследования интенсивность окрашивания MMP-2 выше в группе 1 по сравнению с группой 2 ( $p = 0,018$ ) и группой 3 ( $p = 0,011$ ). Процент окрашенных MMP-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 12).

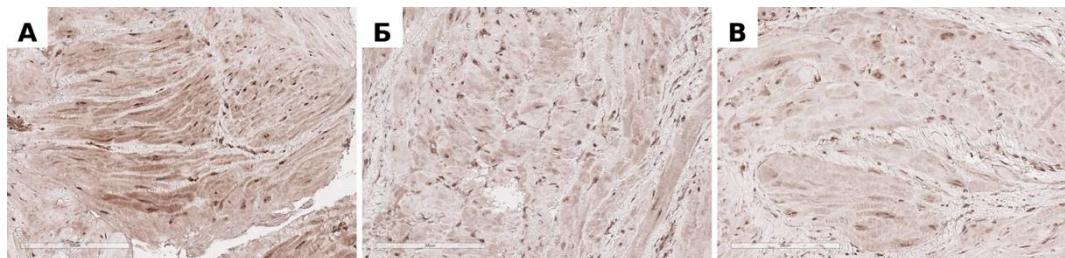


Рисунок 12 – Экспрессия провоспалительного белка MMP-2 в миометрии исследуемых групп, ИГХ: А – Группа 1; Б – Группа 2; В – Группа 3

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 8; Рисунок 13).

Таблица 8 – 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 $\text{мм}^2$	31,0 [30,5–33,5]	58,5 [52,0–71,5]	28,5 [25,0–34,5]	0,012; $p_{1-2} = 0,02$ ; $p_{1-3} = 0,672$ ; $p_{2-3} = 1,0$

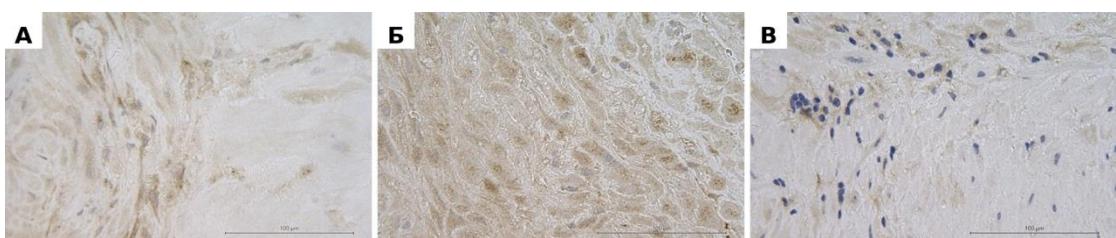


Рисунок 13 – Экспрессия ингибиторов TIMP-1 в миометрии исследуемых групп: А – Группа 1; Б – Группа 2; В – Группа 3

Процент окрашенных TIMP-2 структур в группе 2 также 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 9, Рисунок 14).

Таблица 9 – Экспрессия TIMP-2 в исследуемых группах

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 $\text{мм}^2$	31,5 [24,0–38,5]	45,0 [34,5–47,0]	21,5 [19,0–24,5]	0,014; $p_{1-2} = 0,052$ ; $p_{1-3} = 0,02$ ; $p_{2-3} = 0,003$



Рисунок 14 – Экспрессия ингибиторов TIMP-2 в миометрии исследуемых групп: А – Группа 1; Б – Группа 2; В – Группа 3

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 TIMP-1 и TIMP-2 структур в группе с РПОРМ 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённый анализ клинико-анамнестических данных существенно дополнил перечень факторов риска развития ПАИП у женщин с рубцом на матке. Данное исследование продемонстрировало значимость ряда биохимических факторов, ассоциированных с приращением плаценты, что позволяет рассматривать их в качестве диагностических маркеров в третьем триместре беременности. Полученные данные не только осветили роль факторов ангиогенеза, ремоделирования, воспаления и иммунного ответа в патогенезе ПАИП, но и обосновали целесообразность их дальнейшего изучения в качестве потенциальных прогностических маркеров на более ранних сроках беременности. В исследовании выявлены локальные изменения в маточно-плацентарном комплексе, включающие гиперваскуляризацию с повышенной экспрессией VEGF и активацию воспалительного звена с экспрессией MMP-2. У пациенток с РПОРМ отмечен противоположный профиль с активностью ингибиторов металлопротеиназ в миометрии и сниженной цитотоксичностью рНК-клеток, что, вероятно, является отражением механизма, препятствующего глубокой инвазии ворсин хориона. Морфологическое исследование позволило уточнить характер изменений в миометрии при ПАИП и обосновать их значимость для дифференциации степени патологической инвазии. При этом выявлено, что патологические процессы затрагивают не только область аномальной инвазии плаценты, но и смежные участки миометрия, что отражает наличие дополнительных рисков кровотечения при метропластике.

## 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, гиперваскуляризацией 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 PIGF в системном кровотоке между группами пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией и физиологически протекающей беременностью. Однако содержание ангиогенного PIgf 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/PIGF 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 PIgf. Установлены пороговые значения PIgf и sFlt-1/PIgf для прогнозирования приращения плаценты у беременных с расположением плаценты в области рубца на матке.

4) На основании отношения sFlt-1/PIgf 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 NK-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

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

где ДФ – дискриминантная функция;

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

КВ ≥ 26 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 3 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 PIgf в третьем триместре беременности после ультразвукового исследования для последующего вычисления вероятности плацентарной адгезивно-инвазивной патологии с помощью уравнения дискриминантной функции, которое вычисляется по формуле

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

где  $\Delta\Phi$  – дискриминантная функция;

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

$\lg(\text{sFlt-1})$  – 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**

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 и иммунологических показателей, что позволит повысить точность предоперационной диагностики ПАИП.

**Основные научные публикации по теме диссертации**

1. Аngiогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации / Н. Ю. Поникарова, А. Ф. Арутюнян, Е. С. Шелепова [и др.] // Доктор. Ру. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 27–32. – DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32.
2. Клинико-морфологические особенности миометрия у пациенток с плацентарной адгезивно-инвазивной патологией / И. Е. Зазерская, Н. Ю. Поникарова, Г. Х. Толибова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2024. – Т. 73, № 4. – С. 19–30. – DOI: 10.17816/JOWD632710.
3. NK-клетки периферической крови у пациенток с рубцом на матке и плацентарной адгезивно-инвазивной патологией / Н. Ю. Поникарова, А. А. Давыдова, Е. С. Шелепова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 1. – С. 66–73. – DOI: 10.18565/aig.2024.303.