

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Макухина Татьяна Борисовна

ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ
ДИАГНОСТИКА КАК СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ АКУШЕРСКОГО РИСКА

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Пенжоян Григорий Артёмович

Краснодар — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Проблемы терминологии, классификации и верификации диагноза.....	16
1.2 Эпидемиология и факторы риска	19
1.3 Патогенез, морфологические и иммуногистохимические характеристики	22
1.4 Ультразвуковая диагностика вращающейся плаценты.....	27
1.5 Магнитно-резонансная томография в диагностике вращающейся плаценты.....	34
1.6 Скрининг и мультипараметрические модели диагностики.....	37
1.7 Потенциальные серологические биомаркеры вращающейся плаценты.....	40
1.8 Ведение беременных с вращением плаценты на разных сроках гестации.....	49
1.9 Родоразрешение беременных с вращением плаценты	52
1.10 Особенности репродуктивной функции у женщин после завершения беременности, осложнившейся вращением плаценты	57
1.11 Профилактика вращающейся плаценты	59
1.12 Резюме.....	60
ГЛАВА 2. КОНТИНГЕНТ, БАЗА, ПРОГРАММА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1 Контингент, база, программа исследования.....	62
2.2 Клинические методы.....	67
2.3 Методы визуализации	68
2.3.1 Ультразвуковые методы исследования	68
2.3.2 Магнитно-резонансная томография.....	77
2.4 Потенциальные серологические биомаркеры вращающейся плаценты	78
2.4.1 Биомаркеры, определяемые в первом и втором триместрах беременности ..	78
2.4.2 Биомаркеры, исследованные в третьем триместре беременности	80
2.5 Методы родоразрешения беременных с вращением плаценты	81

2.6 Морфологические и иммуногистохимические методы.....	83
2.7 Методы ведения беременности в рубце после кесарева сечения	86
2.8 Методы исследования репродуктивного катамнеза.....	88
2.9 Характеристика использованных статистических методов	88
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	94
3.1 Факторы риска врастания плаценты.....	94
3.2 Прогностические модели оценки риска врастания плаценты, основанные на клинических и анамнестических данных.....	108
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	117
4.1 Прогностические возможности методов визуализации.....	117
4.1.1 Прогностические возможности УЗИ до 11 недель беременности	117
4.1.2 Прогностические возможности УЗИ в сроке 11–14 недель беременности..	124
4.1.3 Сравнение информативности УЗИ и МРТ во втором и третьем триместрах.....	131
4.2 Гистологическая верификация клинического диагноза	143
4.3 Прогностические возможности сывороточных биомаркеров.....	148
4.4 Локальная экспрессия биомаркеров ангиогенеза	158
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ.....	166
5.1 Прогностическая ценность моделей на основе сывороточных маркеров ангиогенеза	166
5.2 Мультипараметрические модели оценки риска врастания плаценты с использованием искусственной нейронной сети.....	175
5.3 Прогнозирование осложнений врастания плаценты при родоразрешении....	187
5.3.1 Прогнозирование экстренного родоразрешения вследствие антенатального кровотечения	187

5.3.2 Прогнозирование массивной кровопотери с конверсией органосохраняющей операции в родах в гистерэктомию.....	191
5.3.3 Прогнозирование раннего послеродового гипотонического кровотечения	199
5.4 Исходы беременности, осложнившейся вращением плаценты	208
5.4.1 Эффективность различных тактик ведения беременности высокого риска вращающейся в первом триместре.....	209
5.4.2 Исходы беременности высокого риска вращающейся плаценты, определённого в первом триместре при прогрессировании беременности более 14 недель.....	218
5.4.3 Особенности репродуктивного анамнеза пациенток после завершения беременности, осложнившейся вращением плаценты	222
5.5 Алгоритм ведения беременных с дифференцированной оценкой акушерского риска и оценка его эффективности	228
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	253
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	303
ПРИЛОЖЕНИЯ	346

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Вращение плаценты (ВП) является причиной массивных кровотечений, угрожающих жизни как матери, так и плода [34; 51; 71; 73; 83; 280]. За последние 70 лет частота ВП выросла в 100 раз [354, 367], эта патология встречается с частотой 0,01–1,0% живорождений [160; 296]. Данное осложнение беременности занимает второе место в структуре материнской смертности от кровотечений, повышает число случаев критических акушерских состояний «near miss» вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей и материнскую заболеваемость в 18 раз [14; 45, 185; 280]. При этом ВП является самым частым показанием к удалению матки в родах [51; 264; 265; 356]. Гистерэктомия (ГЭ) в родах нередко осложняется ранениями смежных органов, коагулопатиями, повреждениями легких, связанными с массивной трансфузией, инфекцией и острой почечной недостаточностью, а риск смерти при ВП в 25 раз выше, в сравнении с ГЭ вне беременности [356].

Точное определение акушерского риска при наличии механизмов воздействия с целью его снижения — это прогностический ориентир на успешный исход беременности [52]. Совершенствование антенатального скрининга и диагностики с индивидуализированной оценкой рисков позволит оптимизировать менеджмент беременных с ВП для определения места и срока родоразрешения, планирования наиболее приемлемого вмешательства при родоразрешении с целью профилактики осложнений и неблагоприятных исходов [187; 191; 192].

Степень разработанности темы. К настоящему времени не выработана единая стратегия ведения беременных высокого риска ВП в ранних сроках беременности [183; 328; 335]. Остается нерешенной проблема выявления патологической плацентации в первом триместре при завершении ситуации успешным деторождением без серьезных осложнений [135; 182].

Не реализован потенциал снижения акушерского риска за счет своевременной маршрутизации пациенток с ВП в специализированный центр с возможностью оказания высокотехнологичной помощи мультидисциплинарной

командой. Согласно опубликованным данным, ВП не диагностируется до родов в 1/2–2/3 случаев, а в специализированных центрах – в 1/3 случаев во время беременности [276].

Прогнозирование ВП на основе отдельных клинико-анамнестических факторов риска недостаточно информативно ввиду низкой чувствительности изолированных параметров [7]. В рутинной практике диагностика базируется на данных методов визуализации [ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ)] с учетом оперативного анамнеза (кесарева сечения) [176; 276; 330]. Согласно мета-анализам, специфичность УЗИ составляет всего 83,0–83,4%, специфичность МРТ также не превышает 83,1–87,0% [143; 262], что допускает вероятность ложноположительного диагноза с последующим досрочным родоразрешением пациентки без ВП, в особенности при наличии предлежания плаценты (ПП) в области рубца на матке. Частота гистерэктомии при отсутствии ВП, по данным гистологического исследования, варьирует от 2% до 15% [123; 282].

Частота рецидива после органосохраняющего лечения точно не определена, включая беременность в рубце в первом триместре, и колеблется от 5 до 40% [257; 335].

Мультифакторность патологической инвазии трофобласта определяет перспективы повышения точности моделей оценки риска и прогнозирования осложнений беременности с учетом специфичных биомаркеров аномальной инвазии [58; 68; 95; 107; 121; 162; 176; 189; 238; 273; 320; 369]. В гайдлайне FIGO [176] отмечаются перспективы включения биомаркеров в программу скрининга ВП после изучения в проспективных исследованиях.

Из многообразия потенциальных биомаркеров одними из наиболее предпочтительных представляются факторы ангиогенеза (сосудистый эндотелиальный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, плацентарный фактор роста) как потенциальные индикаторы инвазивного потенциала плаценты [149; 238; 292]. Возможность использования интегративной оценки баланса про- и антиангиогенного потенциала трофобласта повышает

воспроизводимость исследований на различном оборудовании и открывает перспективы для внедрения в клиническую практику. Однако особенности их экспрессии при ВП, равно как и вклад в патогенез ВП на морфологическом уровне, изучены недостаточно [95; 135; 217; 220].

Для повышения точности пренатальной диагностики ВП перспективно использование мультипараметрических моделей, разработанных на крупных группах, включающих данные анамнеза; параметры УЗИ, МРТ; сведения о течении беременности у пациенток группы риска, а также биомаркеры сыворотки крови [95; 273]. Недостатками моделей, основанных на балльной оценке признаков [80; 141; 146; 282; 313], являются громоздкость, влияние субъективной оценки и опыта специалиста при включении множественных признаков, сложность стандартизации параметров при использовании различного оборудования.

Эти ограничения возможно минимизировать при использовании технологии машинного обучения [285; 291]. Модели на основе нейронных сетей предусматривают все сложные взаимодействия между всеми переменными, включая неизвестные, для прогнозирования результата и позволяют автоматизировать сортировку пациентов для решения прогностических задач. Они могут стать основой систем поддержки принятия врачебных решений [6; 60; 129]. Все вышеизложенное определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы беременностей и родов у женщин с вращением плаценты на основании повышения качества прогнозирования и предупреждения осложнений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Установить динамику встречаемости вращающейся плаценты у рожениц Краснодарского края, его вклад в осложнения гестации (материнскую заболеваемость и смертность) и снижение репродуктивного потенциала после органосохраняющего лечения.

2. Определить клинико-анамнестические факторы, значимые для прогнозирования риска вставания плаценты в разные сроки беременности.

3. Оценить диагностическую ценность визуализирующих методов (сонография, магнитно-резонансная томография) для прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты в различные сроки гестации.

4. Установить диагностическую ценность молекулярно-биологических маркеров [белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), свободной бета-единицы хорионического гонадотропина человеческого (β -ХГЧ), альфа-фетопротейна (АФП), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PlGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1)] для прогнозирования и диагностики вставания плаценты в разные сроки беременности.

5. Установить отличия системных уровней молекулярно-биологических маркеров ангиогенеза, определяющихся особенностями их локальной экспрессии, при наличии/отсутствии вставания плаценты у беременных с предлежанием плаценты.

6. Разработать модели прогнозирования и ранней диагностики вставания плаценты на основе интегрального анализа клинико-анамнестических факторов, параметров визуализирующих методик и данных молекулярно-биологических исследований.

7. Сравнить частоту осложнений при абортном исходе и прогрессировании беременности с высоким риском вставания плаценты, определённым в первом триместре.

8. Определить эффективные методы прогнозирования для предотвращения кровотечения в родах и послеродовом периоде у женщин с вставанием плаценты.

9. Разработать и внедрить систему мер для улучшения исходов беременностей и родов у женщин с вставанием плаценты, оценить её эффективность на примере Краснодарского края.

Научная новизна. Научно аргументирована стратегия снижения акушерского риска при ведении беременных с вставанием плаценты. Определены

наиболее значимые факторы, влияющие на патогенез вращения плаценты и реализацию риска его осложнений. Дополнены сведения о клиническо-анамнестических факторах риска вращения плаценты как осложнения гестации. Сформулированы патогенетические детерминанты макроскопических особенностей вращения плаценты, доступных выявлению инструментальными методами исследования. Представлены новые данные о диапазоне значений и динамике уровней в сыворотке крови факторов ангиогенеза в третьем триместре беременности у женщин с предлежанием плаценты и её вращением.

Обоснована концепция взаимосвязи системных уровней биомаркеров ангиогенеза и их локальной экспрессии в зоне плацентации при наличии предлежания и/или вращения плаценты.

Получены приоритетные данные о возможности использования динамики уровней сывороточных биомаркеров в первом и третьем триместрах беременности для диагностики вращения плаценты при её патологическом прикреплении.

Разработаны модели математического прогнозирования вероятности вращения плаценты для первого триместра беременности, учитывающие клинические и инструментальные данные, а также уровни сывороточных биомаркеров. Впервые создан нейросетевой алгоритм дифференциальной диагностики вращения плаценты в третьем триместре при её патологическом прикреплении.

Получены приоритетные данные о прогностической значимости морфологических изменений в зоне плацентации, выявляемых методами инструментальной диагностики, для риска гипотонического кровотечения у женщин с рубцом на матке. Определены предикторы и разработана математическая модель прогнозирования риска неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременных с вращением плаценты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Расширены представления о патогенезе патологического прикрепления плаценты и возможностях прогнозирования риска её выявления. Определен вклад структурных изменений в зоне плацентации и биомаркеров, регулирующих инвазивную

активность хориона, в реализацию риска вращения плаценты. Научно обоснована возможность дородовой диагностики вращения плаценты с использованием сывороточных биомаркеров.

Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику эффективная система мер по выделению и маршрутизации беременных группы высокого риска вращения, начиная с ранних сроков гестации. Её эффективность выразилась в снижении ($p < 0,001$) частоты гистерэктомий в масштабах Краснодарского края за период 2014–2022 гг. на 29,7%.

Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный алгоритм прогнозирования осложнений вращения плаценты, позволяющий персонифицировать тактику ведения беременных, улучшить исходы родов. Его внедрение в регионе Краснодарского края способствовало снижению ($p < 0,001$) за период 2014–2022 гг. частоты массивной кровопотери при вращении плаценты в 1,8 раза и частоты применения в этой когорте управляемой внутриматочной баллонной тампонады в 5,9 раза; нивелированию необходимости наложения компрессионных швов на матку (15,0% до внедрения и отсутствие необходимости – после внедрения, соответственно), а также снижению ($p < 0,05$) у беременных с вращением плаценты частоты преждевременных родов в 1,9 раза, гемотрансфузий от донора на 25%, частоты трансфузии свежезамороженной плазмы на 42,6%, частоты применения эмболизации маточных артерий в 8 раз.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность медицинских организаций Краснодарского края в форме информационного письма министерства здравоохранения Краснодарского края «Скрининг и маршрутизация беременных группы риска по вращению плаценты» (№ 48-02.1-32-14839/22 от 24.06.2022 г.).

Методология и методы исследования. Поставленные задачи, подчиненные решению цели диссертационного исследования, были решены в ходе трех его этапов – наблюдательного ретроспективного, этапа математического моделирования и проспективного сравнительного когортного. Данные для анализа были получены с использованием высокоинформативных современных

клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов с последующим анализом на базе математико-статистических методов, включая бинарную логистическую регрессию, нейросетевое моделирование, используемых в медицинских исследованиях [6; 127; 266].

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота выявления вращающейся плаценты у рожениц в Краснодарском крае за последние 9 лет возросла в 5,9 раза ($p < 0,001$), что обусловлено неуклонным повышением частоты оперативных родов. Снижение акушерского риска, связанного с осложнениями вращающейся плаценты, возможно при сочетании современных технологий прогнозирования и ранней диагностики с обеспечением доступности в любом сроке беременности высокотехнологичных методов интраоперационного гемостаза и восполнения кровопотери в условиях специализированных региональных центров. Сочетание указанных технологий в Краснодарском крае позволило за 9 лет снизить частоту гистерэктомий в родах и послеродовом периоде с 1,70 на 1000 родов в 2014 году до 1,04 на 1000 родов в 2022 году, $p < 0,001$. Максимальные темпы снижения частоты органосохраняющих операций обеспечивает своевременная маршрутизация беременных в перинатальный центр третьего уровня согласно алгоритму, внедренному как основа модифицированного клинического протокола.

2. Патогенез вращающейся плаценты отличается дисбалансом про- и антиангиогенных биомаркеров как на локальном, так и на системном уровне. Комплексная оценка серологических биомаркеров PAPP-A (MoM) в первом и sFlt-1/PlGF в третьем триместре позволяет с чувствительностью 80,0% и специфичностью 87,8% ($p < 0,001$) диагностировать вращение у беременных с предлежанием плаценты, что снижает число ложноположительных диагнозов по данным методов визуализации и позволяет выбрать оптимальный срок и метод родоразрешения.

3. Точность прогноза вращающейся плаценты для формирования группы высокого акушерского риска на базе нейросетевого моделирования с помощью программ для ЭВМ определяют сроки гестации, что повышает эффективность

прогнозирования по данным клинико-анамнестических факторов риска и инструментальной диагностики. Для беременности сроком менее 11+0 недель чувствительность прогноза составляет 80,1%, специфичность – 82,6% ($p<0,001$); в сроках 11–14 недель беременности, соответственно 85,5% и 95,0% ($p<0,001$); после 16 недель беременности при наличии предлежания плаценты чувствительность составляет 82,2%, специфичность – 93,8% ($p<0,001$).

4. Патологическая низкая имплантация плодного яйца по данным ультразвукового исследования в первом триместре беременности определяет увеличение риска гистерэктомии при прогрессировании беременности в 3,9 раза (ОШ=3,9; 95% ДИ; 1,2–12,1). Стратификация по риску врастания плаценты уже в первом триместре позволяет индивидуализировать ведение беременных, сохранить и, в последующем, успешно реализовать детородную функцию. Частота последующей желанной беременности на исследованной когорте жительниц Краснодарского края составляет 78,6%, при этом патологическая имплантация/врастание наблюдается у 24,1% беременных.

5. Распространенность и глубина инвазии плаценты влияют на объем кровопотери при родоразрешении ($p<0,001$), что увеличивает риск гистерэктомии ($p<0,001$). Персонализированный расчет рисков массивной кровопотери с конверсией в гистерэктомию, раннего послеродового гипотонического кровотечения у беременных с патологическим прикреплением плаценты при выборе срока и метода родоразрешения помогает определить комплекс профилактических мероприятий. Внедрение разработанных математических моделей оценки вышеуказанных рисков позволяет снизить ($p<0,001$) частоту массивной кровопотери на 44,7%, частоту применения управляемой баллонной тампонады матки в послеродовом периоде – на 82,9%, потребность использования компрессионных швов на матке – с 15% до 0%; а также ($p<0,05$) частоту преждевременных родов – на 47,4%, потребность в трансфузии донорской крови – на 25,0%, свежзамороженной плазмы – на 42,6%, в применении эмболизации маточных артерий – на 87,8%.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность результатов, полученных в представленном исследовании, и сформулированных на их основании выводов обоснована репрезентативностью объема выборки исследуемой когорты, что подтверждено соответствующими расчетами для ретроспективного и проспективного этапов сравнительного исследования, использованием высокоинформативных лабораторных, инструментальных, гистологических, иммуногистохимических методов исследования, а также лицензированных программ статистической обработки данных, предназначенных для медицинских исследований, позволяющих методологически правильно применить научный анализ и адекватно интерпретировать результаты. Предложенные для использования в практической работе программы для ЭВМ для предикции и ранней диагностики исследованной патологии у беременных группы риска разработаны с использованием методов нейросетевого моделирования для конструирования нейронных сетей с помощью лицензированного программного обеспечения и прошли государственную регистрацию в Реестре программ для ЭВМ Федеральной службы по интеллектуальной собственности.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России по теме «Репродуктивное здоровье семьи в интергенетическом интервале»; тема бюджетная, период реализации – 2020–2025 гг., номер гос. регистрации – АААА-А20-120071690053-6.

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на Всемирных конгрессах ISUOG: XXVI (Рим, 2016); XXVII (Вена, 2017); XXX (virtual, 2020); XXXI (virtual, 2021); XXIX (Берлин, 2019); XXXII (Лондон, 2022); XXXIII (Сеул, 2023); на Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва): XX (2019); XXI (2021); XXII (2022), XXIII (2023); на Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи): XII (2019), XV (2021), XVI (2022), XVII (2023); на V Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Уральские чтения» (Екатеринбург, 2021); на Конгрессе с

международным участием, посвященном 30-летию РАСУДМ (Москва, 2021); на VIII Съезде РАСУДМ с международным участием (Москва, 2019); на второй Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), на VIII Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от предгравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» (2021); на региональных форумах «Мать и Дитя»: XII (Сочи, 2019), XIII (Казань, 2020); на Съездах специалистов ультразвуковой диагностики Юга России (Геленджик): V (2016), VI (2018), VII (2022); на Конгрессах акушеров-гинекологов ЮФО (Геленджик): II (2021), III (2022); на III Съезде врачей лучевой диагностики Юга России (Краснодар, 2015); на региональных образовательных школах РОАГ: (Краснодар, 2019, 2021, 2023); на региональных научно-практических конференциях, проводимых кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС совместно с краевым обществом акушеров-гинекологов (2020–2022).

Первичная документация и результаты статистического анализа проверены и признаны достоверными (протокол № 449 от 31 мая 2023).

Апробация работы состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС и сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России 16 июня 2023 г., протокол № 16.

Автором самостоятельно запланированы и выполнены все этапы диссертационного исследования, лично сформированы клинические группы исследования, выполнен набор данных, осуществлена курация пациенток. Автором самостоятельно выполнены систематизация и научный анализ полученных результатов, сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту, организовано внедрение результатов в практику.

Результаты исследования легли в основу информационного письма МЗ Краснодарского края 48-02.1-32-14839/22 «Скрининг и маршрутизация беременных группы риска по вращению плаценты» от 24.06.2022, рекомендующего их применение в медицинских организациях, оказывающих

медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» на территории Краснодарского края; внедрены в клиническую практику в Перинатальном центре в структуре ГБУЗ «ККБ № 2»; Перинатальном центре в структуре ГБУЗ ДККБ, ГБУЗ «ПЦ» МЗ КК, ГБУЗ Роддом г. Краснодара МЗ КК, ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК, ООО «Современные диагностические технологии», ООО «ОКСИ-центр», в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 48 печатных работ, в том числе 9 статей в журналах международной базы данных SCOPUS; 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ (Q1, Q2); 3 – в журналах из перечня РУДН; написана глава в коллективной англоязычной монографии издательства Springer; получены 2 патента на изобретение и 5 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРАСТАНИИ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Несмотря на почти 100-летнюю историю изучения проблемы врастания плаценты (ВП) и огромное количество публикаций, к настоящему времени отсутствуют общепризнанные стандарты диагностики, лечебной тактики при данном осложнении беременности, что на фоне значительного роста распространенности этой патологии беременности в последние десятилетия актуализирует совершенствование имеющихся стратегий борьбы с заболеванием, имеющим особую значимость для демографической ситуации в стране, угрожающим жизни и здоровью матери, в том числе репродуктивному здоровью, и сохранению жизни новорожденного [27; 29; 33; 52].

1.1 Проблемы терминологии, классификации и верификации диагноза

Терминология. Патологическое прикрепление плаценты к стенке матки включает различные варианты от контакта ворсин со стенкой матки в ограниченной области отсутствия децидуальной оболочки до тотального прорастания с инвазией в прилежащие органы. Согласно консенсусу FIGO (2018) [216], выделяют три категории врастания плаценты: (1) *placenta accreta* (*pl. creta, vera* или *adherenta*), когда ворсины хориона непосредственно прилежат и контактируют с миометрием; (2) *placenta increta*, когда имеется инвазия ворсин хориона в миометрий; (3) *placenta percreta*, когда ворсины пенетрируют миометрий на всю толщу, включая покрывающую его серозную оболочку, а иногда и прилежащие тазовые органы. Протяженность участка инвазии определяет фокальное (частичное), либо распространенное (тотальное) вращание в зависимости от количества вовлеченных котиленонон. На разных участках возможно сочетание различной глубины инвазии в миометрий, что определяет возможные расхождения в определении степени вращания в случае, если не вся зона поражения доступна гистологическому исследованию [137]. Все разнообразие

вариантов патологической плацентации, согласно консенсусу экспертов FIGO, объединяет термин «placenta accreta spectrum disorder» (PAS), который включает как неинвазивные, так и инвазивные формы патологии. Но в гистологическую градацию не входят случаи задержки плаценты в полости матки при отсутствии дефекта децидуальной оболочки, как и случаи протрузии плаценты при несостоятельности рубца на матке, но без контакта ворсин хориона с миометрием [215; 301].

Классификация. Согласно Международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра, это осложнение беременности относится к плацентарным нарушениям (O43) и классифицируется как «Приращение плаценты» (O43.2) и подразделяется на «прирастание»; «врастание» и «прорастание». В отечественной клинической практике наибольшее распространение получил термин «врастание плаценты» (ВП), под которым специалисты понимают всё многообразие форм, соответствующее англоязычному термину placenta accreta spectrum disorder (PAS) [163]. Термин «врастание плаценты» используется в клинических рекомендациях «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и врастание плаценты)» 2023 г. [27]. Этот термин и был использован в представленной работе.

Экспертами FIGO в 2019 г. предложена расширенная клинικο-морфологическая классификация ВП [175], учитывающая распространенность инвазии за пределы матки для pl. percreta (3a, 3b, 3c). Она точнее определяет глубину и распространенность инвазии в сравнении с клинической классификацией 2018 г. [177], включающей 6 градаций от нормального контакта плаценты со стенкой матки с самостоятельным отделением в третьем периоде родов (1 ст.), до инвазии в параметрии и смежные органы, помимо мочевого пузыря (6 ст.). К настоящему времени клинικο-морфологическая система оценки распространенности инвазии не является общеупотребительной, что затрудняет сравнительный анализ опубликованных данных.

Проблемы морфологической верификации. Морфологическая верификация ВП применяется не всегда. Многие исследователи, изучающие проблему ВП в разных странах, опираются либо исключительно на клинические критерии

диагностики [172; 362], либо приемлют в равной степени клинические и/или гистологические данные [128; 146; 313]. Отсутствие гистологического заключения в ряде случаев затрудняет корректную интерпретацию клинических данных и ведет к переоценке числа истинных случаев ВП. Визуализирующие методы диагностики, как и эпидемиологические исследования, опирающиеся только на клинический диагноз без гистологического подтверждения, могут приводить к переоценке истинной распространенности ВП [217; 301]. Также и гистологическое заключение о наличии критериев ВП рядом исследователей рассматривается как клинически значимое только при условии сочетания с применением в родах инвазивных процедур, направленных на уменьшение кровопотери [управляемая баллонная тампонада, гемостатические швы на матку, перевязка маточных/подчревных сосудов, эмболизация маточных артерий (ЭМА), гистерэктомия] [352]. Патологоанатомы не могут учесть жизненно важных хирургических особенности, к которым относятся чрезмерная неоваскуляризация, инвазия в стенку таза, др. Результаты заключения также зависят от выборки материала, поскольку различные отделы плацентарного ложа могут иметь разные уровни инвазии со всеми типами врастания. Это может вести к заключению, противоречащему выводам акушера-гинеколога во время операции [137].

Следует учитывать, что образцы удаленных тканей, доставляемые из операционной в лабораторию, не всегда в полной мере включают вовлеченные в патологический процесс зоны матки [79; 135]. С одной стороны, ткани травмированы попытками насильственного отделения. С другой, при несостоятельности рубца («расползании матки по рубцу» – согласно клиническим рекомендациям [28]) после предшествовавших кесаревых сечений (КС), когда плацента видна сразу под серозной оболочкой матки, диагноз pl. percreta гистологически не подтверждается, т.к. нет истинной инвазии ворсин плаценты в миометрий [135; 301]. Н. Ishibashi et al. [133] на когорте из 350 случаев выявил отличие в исходах беременности между пациентками с клинической и гистологической верификацией диагноза: гистологически верифицированное ВП было ассоциировано с гистерэктомией ($p < 0,01$). Патологоанатом зачастую

вовлекается в процесс гипердиагностики ВП, учитывая как данные антенатальных методов (УЗИ и МРТ), так и интраоперационное мнение хирурга, расценившего изменения вследствие несостоятельности рубца при предлежащей плаценте и спаечного процесса после ранее выполненной операции как признаки ВП [135]. Таким образом, вопрос о сопоставлении клинических данных с гистологическими находками для определения реальных рисков для беременных требует дальнейшего изучения. По мнению S.A. Shainker [326] клинико-морфологическая классификация FIGO нуждается в валидации.

Из изложенного можно сделать вывод, что необходима стандартизация всех этапов диагностики ВП, а также дополнительные исследования патофизиологии феномена ВП с оценкой реального инвазивного потенциала плацентарной ткани [2; 135; 217; 220].

1.2 Эпидемиология и факторы риска

Рост рассматриваемой патологии связан с существенным изменением количества и структуры хирургических манипуляций. Если в первой половине XX века среди предрасполагающих к ВП факторов преобладали ручное отделение плаценты, эндометрит и/или травматичное выскабливание стенок полости матки после родов, то к настоящему времени у 95% пациенток анамнез отягощен операциями на матке, чаще всего КС, и сочетается с предлежанием плаценты (ПП) [34; 41; 160; 215; 220; 221; 222]. По данным И.Ю. Бреслав [8] частота ВП в отсутствие данного сочетания остается крайне редкой и составляет 1 случай на 11 412 родов. ВП относится по сути к ятрогенным осложнениям беременности, связанным с предшествующими беременности вмешательствами на матке [221].

Оценку распространенности ВП затрудняет отсутствие единой терминологии и гистологической верификации в значительной части случаев [79; 215]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, растет удельный вес инвазивных форм в структуре ВП: от 7/3 в 1970-е годы прошлого века до 5/5 в последние два десятилетия [177]. Систематический обзор популяционных исследований

Jauniaux E. et al., 2021 г. [215] скорректировал эти данные до 6/4 (pl. accreta - 61,5%; pl. increta - 16,5%; pl. percreta – 22%).

В начале беременности низкая имплантация плодного яйца (ПЯ) при наличии рубца на матке являются общим признаком для ВП и беременности в рубце после КС (caesarean scar pregnancy – CSP) [115; 182]. CSP и ВП рассматривают как стадии единого процесса [217]. Совершенствование ультразвуковой диагностики (УЗД), как и рост числа оперативных родов, сопровождается ростом подтвержденных случаев CSP [115]. Но ввиду отсутствия отчетности по данной патологии в национальных регистрах, оценка распространенности CSP затруднена и варьирует от 1:1800 до 1:2216 всех беременностей, или 6,1 % от всех эктопических беременностей у женщин с КС в анамнезе по данным 2004 г. [117]; а также до 1,5 : 10 000 родов, по данным национального когортного исследования Великобритании в 2018 г. [110]. Однако отсутствие настороженности акушеров-гинекологов, как и специалистов УЗД общей практики, зачастую неосведомленных о существовании этой редкой формы эктопической беременности [233], ведёт к недооценке истинной частоты встречаемости CSP.

Наиболее значимым фактором риска ВП является наличие рубца на матке после КС. В России, как и в других странах, частота КС неуклонно растет (от 17,9 / 100 родов в 2005 г. до 30,3 / 100 родов в 2020 г.) [18]. В настоящее время наибольшая частота КС имеет место в Латинской Америке (40–50%), странах Восточного Средиземноморья (в Турции и Египте – более 50%) [218]. Соответственно частота ВП в специализированных центрах этих стран (Египет, Оман) достигает 9:1000 [268; 323], в то время как в США при частоте КС, равной 32.3%, в последнее 10-летие ВП регистрируется как 1 : 500–700 родов [217]. Риск ВП растёт пропорционально числу КС: отношение шансов (ОШ) для одного, двух и ≥ трёх КС в анамнезе составляет 2,9 [95% ДИ: 1,7–4,7]; ОШ = 4,6 (95% ДИ: 2,6–8,1); ОШ = 12,6 (95% ДИ: 6,9–23,1), соответственно [309].

Вторым по важности предрасполагающим фактором ВП является предлежание плаценты. Эти состояния сочетаются в 75–99% случаев ВП [8; 84; 160; 250]. Согласно данным метаанализа [160], среди пациенток с ПП вращение

встречается в 11,1% случаев. Z. Bowman et al. [309] доказали, что ПП является независимым фактором скорректированного риска (сОШ – скорректированное ОШ) ВП: сОШ = 34,9 (95% ДИ: 22,4–54,3). При наличии ПП шансы на ВП у пациенток с КС в анамнезе растут с неизменной закономерностью: у пациенток с одним, двумя или тремя КС в анамнезе составляют ОШ = 2,6 (95% ДИ: 0,9–7,0); ОШ = 4,9 (95% ДИ: 1,7–14,3) и ОШ = 7,7 (95% ДИ: 2,4–24,9), соответственно. При отсутствии предлежания плаценты ВП ассоциировано со снижением риска инвазивных форм вrastания, кровопотери и гистерэктомии [77; 260]. В то же время ряд авторов не рассматривает наличие ПП как фактор, оказывающий влияние на вероятность патологической инвазии [238], а также на вероятность серьезных акушерских осложнений, включая массивную кровопотерю с гистерэктомией [8].

Предлежание плаценты является самостоятельным осложнением беременности, которое имеет факторы риска, весьма сходные с рисками ВП [54]. К ним относят большое количество беременностей, высокий паритет родов, повторные КС (шансы растут с числом КС), вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) с переносом бластоцисты, многоплодие, курение [177; 215; 221; 259; 370]. Однако вероятность ВП при повторных КС растёт в значительно большей степени, чем ПП [59; 84].

Случаи ВП фиксируются после ВРТ, хирургических аборт, введения внутриматочного контрацептива, миомэктомии, а также после химиотерапии и лучевой терапии [41; 89; 97; 215; 217; 221; 225; 260]. Оперативная гистероскопия, включая миомэктомию и аблацию эндометрия, вакуум-аспирация полости матки, ЭМА также рассматриваются в контексте факторов риска ВП [177; 215; 217; 221].

Как фактор риска для ПП и ВП отмечается повышение возраста матери. [215]. Но этот показатель известен также как фактор риска КС. Z. Bowman et al. [309] на когорте жительниц США при контроле наличия ПП и КС методом логистической регрессии не обнаружили достоверной связи как возраста (более 40 лет), так и интервала между родами, паритета родов, индекса массы тела (ИМТ), курения, сопутствующей гипертензии, диабета, влияния особенностей расы, а также уровня образования с ВП. Хотя более поздний метаанализ 11 исследований, включивший

более 2 млн случаев, отмечает наличие связи гипертензии с повышенным риском ВП, а низкого социально-экономического статуса с пониженным риском [205].

Эндометрит может индуцировать фиброз эндометрия, недостаточную децидуализацию, способствующую формированию ВП. Двурогая матка, аденомиоз и миотоническая дистрофия также упоминаются как состояния, влияющие на частоту ВП [217; 218; 220; 221; 342].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные о факторах риска ВП не являются однозначными. Интерпретацию имеющегося материала затрудняет отсутствие верификации ВП в ряде работ, а также популяционные особенности выборок, на которых проводились исследования. Данные по распространенности ВП также являются неполными ввиду отсутствия учета патологии на уровне национальных регистров в разных странах, в связи с тем, что исследования проводились с использованием различных критериев диагностики и при отсутствии гистологического подтверждения клинического диагноза во всех описанных случаях. Вышеизложенное обуславливает актуальность детального изучения факторов риска ВП с анализом особенностей женщин, проживающих в России, для своевременного формирования группы высокого риска и повышения качества антенатальной диагностики серьезной акушерской патологии.

1.3 Патогенез, морфологические и иммуногистохимические характеристики

Патогенез ВП многофакторный, включает более глубокую инвазию трофобласта в миометрий на фоне дефицита децидуальной оболочки. Ряд авторов полагает, что именно дефицит децидуальной оболочки матки является ведущим звеном патогенеза ВП [217; 270]. В то же время отсутствие децидуальной оболочки между якорными ворсинами и миометрием обнаруживается в поздних сроках беременности у пациенток без клинических признаков ВП [160; 220].

В своих работах E. Jauniaux et al. [170; 247] обнаружили, что при ВП имеет место нарушение типичного строения зоны маточно-плацентарного контакта со

смещением слоя Нитабух и отложением фибриноида толщиной от 0,5 до 2 мм между якорными ворсинами и миометрием, а также вокруг ворсин, проникающих глубоко в миометрий. Фибриноид выполняет функцию материала, обеспечивающего прочный контакт между ворсинами и прилежащим миометрием.

Патофизиология беременности в рубце после КС (cesarean scar pregnancy - CSP) сходна с ВП. Плацентация в области большого дефекта миометрия вследствие рубцевания может сопровождаться глубокой инвазией и осложниться разрывом матки уже в первой половине беременности [217]. Повторные КС ассоциированы с формированием ниши, вследствие чего бластоцисты чаще имплантируются в области рубца [217; 221; 247]. Рубец в нижнем маточном сегменте после КС модифицирует направление физиологической перистальтики миометрия и поток секрета эндометрия. Дополнительным фактором является локальная гипоксия в этой области вследствие снижения васкуляризации в результате рубцевания [69; 238; 277].

Предполагают, что процесс инвазии вторичен по отношению к несостоятельности рубца, что облегчает доступ вневорсинчатого трофобласта к глубоким слоям миометрия [218; 219; 220]. На это указывают морфологические особенности сосудов миометрия. Маточно-плацентарное сосудистое русло у пациенток с ВП отличается сниженной пропорцией ремоделированных спиральных артерий с частичным сохранением сосудов с физиологическими изменениями, но повышенным количеством радиальных и аркуатных артерий с признаками ремоделирования в случае инвазивных форм ВП [41; 170; 218]. В то же время процесс ремоделирования сосудов при инвазивных формах захватывает более глубокие слои миометрия [41; 69; 142; 170; 218; 221].

Во вневорсинчатом трофобласте избыточная инвазия характеризуется увеличением числа и размеров клеток интерстициального трофобласта по глубине инвазии [218]. В то же время обнаружено уменьшение числа гигантских многоядерных клеток во внутреннем слое миометрия [41; 168]. Это сопровождается увеличением экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) в клетках интерстициального

трофобласта [217; 218]. Известно, что при слиянии с образованием гигантских многоядерных клеток трофобласт утрачивает инвазивный фенотип [218]. Возможно, что это один из механизмов торможения инвазивной активности, поскольку повышение уровня VEGF стимулирует распространение вневорсинчатого трофобласта на локальном уровне [85].

Важную роль в развитии ВП играет повышенная агрессивность эпителиально-мезенхимального перехода, персистирующая на протяжении беременности [277; 355]. В норме эта программа действует в рамках первого триместра беременности, когда вневорсинчатый трофобласт проникает в децидуальную оболочку (но не за её пределы) и в кровеносные сосуды матки [169; 355]. На эпителиально-мезенхимальный переход указывает также повышенная активность матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-9, участвующих в деградации внеклеточного матрикса и нативного коллагена IV, что обеспечивает снижение межклеточной адгезии и инвазию клеток трофобласта [58; 279]. В целом медиаторы инвазии не могут достичь надлежащего гомеостаза при ВП из-за специфики местной среды с избыточным количеством экстрацеллюлярного матрикса.

Существует точка зрения, что морфологические изменения, наблюдаемые при ВП, вероятно, являются следствием влияния окружающей среды с утратой физиологического маточно-плацентарного градиента кислорода, что оказывает прямое влияние на дифференцировку синцитиотрофобласта [220], а также необычного и длительного взаимодействия с гипervasкуляризованными глубокими слоями миометрием, которого ворсины хориона обычно не достигают. Авторы делают вывод о первичности маточных факторов, приводящих к развитию ВП, а изменения синцитиотрофобласта, по их мнению, имеют вторичный характер [218; 220]. Дополнительным аргументом является отсутствие морфологических изменений в ворсинах хориона при ВП в сравнении с нормальной плацентацией [218].

Однако иммуногистохимические исследования (ИГХ) плаценты позволяют усомниться в правомочности такой аргументации. Ряд авторов [134; 150], исследуя

локальный уровень экспрессии sFlt-1, обнаружили его снижение у пациенток с ВП в сравнении с нормальными плацентами. S.A. Shainker et al. [152] также сообщили о снижении содержания sFlt-1 в ворсинах трофобласта при инвазивных формах ВП. По мнению M. Knöfler et al. [224], пролиферация и инвазия внеклеточного трофобласта запускается внутренней программой дифференцировки, независимой от локального окружения. В то же время материнские стромальные децидуальные клетки, макрофаги и децидуальные клетки-киллеры (dNK) модулируют инвазивную активность трофобласта [224; 134]. Повышение уровня VEGF и снижение содержания sFlt-1 в клетках вневорсинчатого трофобласта указывает на важную роль факторов, регулирующих ангиогенез, в процессе патологического программирования инвазивности вневорсинчатого трофобласта.

Процесс нормальной инвазии трофобласта и плацентации требует четкой координации между выработкой плацентарного фактора роста (placental growth factor – PlGF), VEGF, и sFlt-1, ангиопэтина-1 (Ang-1), ангиопэтина -2 (Ang-2) и растворимого эндоглина, а напряжение кислорода играет ключевую роль в их экспрессии [85; 359]. Сигнальные компоненты семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor (VEGF) family) включают VEGF-A, PlGF и их рецепторы VEGFR-1 (fms-like-tyrosine-kinase [Flt]-1) и VEGFR-2 (Flt-1/kinase-insert domain receptor [KDR]), которые присутствуют в децидуальной оболочке и играют критическую роль в нормальном развитии фетоплацентарного кровотока [85; 369]. В клетках эндоваскулярного вневорсинчатого трофобласта при ВП активируются ангиогенные факторы роста, включая VEGF и ангиопэтин-2 (Ang-2), а также фосфотирозин. В клетках синцитиотрофобласта наблюдается снижение экспрессии антиангиогенных факторов: VEGF рецептор-2 (VEGFR-2), рецептора эндотелиальной тирозинкиназы (Tie-2) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сравнении с нормальной плацентой, что указывает на проангиогенный фенотип плаценты [85; 169; 217; 218].

Повышенную пролиферативную активность клеток вневорсинчатого трофобласта индуцируют аутокринные и паракринные факторы, вырабатываемые синцитиотрофобластом [273]. Также и клетки ворсинчатого хориона и

вневорсинчатого трофобласта продуцируют как активаторы, так и ингибиторы пролиферации и инвазии трофобластов [224]. Такие аутокринные факторы, как инсулино-подобный фактор роста II, гипергликозилированная форма хорионического гонадотропина человека, гепарин-связанный эпидермальный фактор роста, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , гормоны (трийодтиронин, лептин и гонадотропин-рилизинг-гормон-1), а также низкая концентрация кислорода, повышают экспрессию и активность протеаз, секретируемых вневорсинчатым трофобластом, из которых наиболее изучены желатиназы матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9 [217; 224; 279]. Активность ММП регулируется их естественными антагонистами, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases - TIMPs) [217].

В пользу нарушения локальных механизмов иммунного ответа при ВП свидетельствуют ряд фактов. Это и усиленная лимфоцитарная инфильтрация в области плацентарного ложа у пациенток с ВП [190], и подавленный ответ Т-клеток при исследовании концентрации регуляторов Т-клеток, и снижение концентрации децидуальных естественных клеток киллеров [134; 273].

Нарушение апоптоза как один из механизмов аномальной инвазии при ВП подтвержден рядом исследований локального уровня инсулиноподобного фактора 4, синтезируемого плацентой [273], и микроРНК-125а, ингибирующей апоптоз интерстициального трофобласта при ВП [151].

Таким образом, вращение плаценты – многоуровневый процесс, который контролируется сложной сетью растворимых аутокринных и паракринных факторов, сигнальных путей и регуляторных факторов транскрипции. Одним из значимых механизмов развития ВП является нарушение физиологического баланса факторов ангиогенеза в сочетании с формированием проангиогенного фенотипа плаценты. Для создания надежных моделей прогнозирования необходимы сравнительные исследования особенностей морфологии рубцовой ткани матки и сывороточных маркеров при нормальной плацентации и при инвазии плаценты.

1.4 Ультразвуковая диагностика вращения плаценты

Точный пренатальный диагноз ВП имеет фундаментальное значение, поскольку достоверно уменьшает число осложнений и смертность женщин при родоразрешении [81; 145; 176; 215; 276; 330; 318]. В настоящее время первой линией пренатальной диагностики ВП является УЗИ, в то время как многие ультразвуковые критерии имеют неоднозначную оценку [139; 176; 215; 220; 276, 318; 330].

Данные метаанализа G. Paganì et al. [147] показывают, что УЗИ позволяет диагностировать *pl. percreta* с чувствительностью 81,2% (95% ДИ: 51,8–94,6) и специфичностью 98,9% (95% ДИ: 95,0–100). Но при этом также около 20% инвазивных форм ВП остаются «пропущенными». Другие публикации еще более пессимистичны [84; 238; 250]. Особые трудности представляет УЗД вращения при расположении плаценты по задней стенке матки. В метаанализе S. Tinari et al. [311] обнаружено, что пренатальная УЗД выявляет эту патологию с чувствительностью 52,4% (95% ДИ: 37,1–67,6%).

Дополнительные методики, включая доплерометрию, трехмерную эхографию, менее доступны и требуют большего опыта и навыков операторов. Субъективизм оценки качественных ультразвуковых маркеров ограничивает их использование экспертами [95; 108]. Исследования, которые могут обнаружить тонкие ультразвуковые особенности ВП, такие как инвазия в нижнюю заднюю стенку мочевого пузыря или параметров, возможны только в специализированных центрах, куда имеют возможность обратиться далеко не все пациентки с ВП [339].

Ультразвуковая семиотика ВП отражает морфологические изменения в зоне аномальной плацентации. В 2016 г. Европейской рабочей группой по аномально инвазивной плаценте (EW-AIP), далее переименованной в Международное общество по аномально инвазивной плаценте (IS-AIP), были разработаны стандартизованные описательные признаки ВП [299; 300], включающие признаки при исследовании в режиме «серой шкалы»; в режиме цветового доплеровского

картирования (ЦДК); а также признаки подозрения на параметральную инвазию. К ним относятся:

- гипоехогенная ретроплацентарная зона, которая соответствует расширенным эндометриальными железами и концевым веточкам спиральных артерий децидуальной оболочки, а также дилатированным базальным артериям поверхностного миометрия. С распространением ворсин в миометрий эта зона при УЗИ не дифференцируется, однако на воспроизводимость признака влияют срок беременности, степень компрессии датчиком при исследовании, локализация плаценты и степень наполнения мочевого пузыря [220];
- множественные лакуны – являются неспецифичным признаком, могут сопровождать межворсинчатый тромбоз и плацентарную недостаточность [220]. Отличиями лакун при ВП являются количество, форма, расположение и высокая пиковая скорость кровотока (более 10 см/сек) в просвете лакун [220]. Лакуны при ВП, как и расширенные межворсинчатые пространства при нормальной плацентации, становятся заметными в конце первого триместра, когда формируется межворсинчатый кровоток. Они могут менять размер и форму при прогрессировании беременности [220]. Этот признак наблюдается чаще других среди беременных низкого риска при отсутствии ВП [298];
- значительное истончение миометрия в области плацентации менее 1 мм связано с необратимым повреждением мышечной стенки, иногда вплоть до серозной оболочки, что способствует контакту ворсин хориона с глубоко расположенными крупными сосудами миометрия [220]. При прогрессирующем истончении миометрия после 32–34 недели вследствие растяжения матки при нарастающем давлении и ложных схватках Брекстон-Гикса этот признак может иметь место при отсутствии ВП и вести к ложноположительной диагностике [220]. Область несостоятельности нижнего сегмента матки у женщин с анамнезом предшествующих КС с ПП может быть ошибочно принята во время операции за *pl. percreta*, что может объяснить широкий разброс данных о частоте этой аномалии плацентации в публикациях [79; 296];

- исчезновение границ между миометрием и плацентой за счет изменения эхогенности миометрий вследствие инвазии [220];
- прерывистость задней стенки мочевого пузыря может быть следствием инвазии плаценты, но чаще это акустический артефакт наложения отражений от массивной неоваскуляризации брюшины передне-маточного пространства [220];
- ультразвуковой феномен выбухания стенки матки определяется структурными изменениями миометрия в месте плацентации и подтверждается при лапаротомии [220];
- экзофитные массы в просвете мочевого пузыря, как и прерывистость стенки мочевого пузыря, и выбухание стенки матки, имеют место в 33% случаев инвазивной плацентации [220];
- усиленная субплацентарная гиперваскуляризация относится к наиболее значимым УЗ-признакам аномальной инвазии плаценты [217; 220; 221];
- маточно-пузырная гиперваскуляризация определяется как неоваскуляризация брюшины между передней стенкой матки и задней стенкой мочевого пузыря;
- сосуды, питающие плацентарные лакуны, при ВП более крупные, чем при нормальной беременности, с более высокими показателями скорости кровотока [247];
- сосудистые «мостики» не являются истинными сосудами, пенетрирующими стенку мочевого пузыря, это артефакты отражений от варикозно расширенных сосудов брюшины, покрывающей заднюю стенку мочевого пузыря;
- «хаотичный» интраплацентарный кровоток отражает появление крупных сосудов, расположенных в более глубоких слоях миометрия, чем при нормальной плацентации и содержащих клетки эндovasкулярного вневорсинчатого трофобласта.

Инвазивные формы могут сочетаться с плотным прикреплением плаценты в пределах плацентарной площадки. Это объясняет, почему ни один признак, либо комбинация признаков не являются специфичными для оценки глубины инвазии и дифференциальной диагностики между адгезивной и инвазивной формами аномальной плацентации [160; 220]. Между тем лишь 10% исследований

пренатальной диагностики ВП имеют данные сопоставления с глубиной инвазии по данным гистологического исследования при весьма широком разбросе результатов [215].

Внутришеечные «озёра» – извитые анэхогенные пространства в строме шейки матки с обильным кровотоком в режиме ЦДК, обнаруживаемые в третьем триместре у беременных с ПП. Этот признак не входит в классификацию IS-AIP; однако сочетание данного признака с любым «классическим» признаков ВП повышает точность прогноза pl. percreta и гистерэктомии в родах [211].

В мета-анализе G. Pagani et al. [147], включившим 3209 беременных с гистологически верифицированным ВП, перечисленные ультразвуковые признаки показали достаточно высокую точность в диагностике ВП с чувствительностью 90,6%, 93,0%, 89,5% и 81,2% для placenta accreta, increta, accreta/increta и percreta соответственно; специфичность оказалась еще выше: 97,1%, 98,4%, 94,7% и 98,9% для placenta accreta, increta, accreta/increta и percreta соответственно. В то же время все перечисленные признаки встречались при различной глубине инвазии с примерно одинаковой частотой. Наибольшую точность для диагностики инвазивных форм ВП продемонстрировали признаки «истончение миометрия», «прерывистость стенки мочевого пузыря» и «маточно-пузырная гиперваскуляризация» [147]. Метаанализ 2023 года, включивший 5307 пациенток, определил возможности УЗИ в диагностике ВП с чувствительностью 87,0% и специфичностью 86,3% [148]. Тем не менее проспективное исследование среди пациенток группы низкого риска, среди которых ни в одном случае не было выявлено ВП, обнаружило, что при УЗИ не менее двух признаков ВП было обнаружено у 98% пациенток во втором триместре, у 75% – пациенток в третьем триместре. Наличие этих маркеров у пациенток группы низкого риска не повышало вероятности послеродового кровотечения [298].

Большинство исследований не указывает минимальное количество ультразвуковых признаков, необходимых для постановки диагноза, и не содержит информации о сроках их манифестации для выбора оптимального времени исследования. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования

информативности данных УЗД в сочетании с клинической симптоматикой [147; 349].

Работы, посвященные информативности спектральной доплерометрии в диагностике ВП, немногочисленны. Т.А. Заманская и соавт. [17] обнаружили достоверное снижение периферического сосудистого сопротивления в маточных артериях по результатам доплерометрии в 20–22 и в 35–36 недель гестации, также обнаружены существенные различия показателей кровотока в артерии пуповины у беременных с ПП и ВП в сравнении с подобными результатами при физиологической плацентации. Однако, принимая во внимание отсутствие влияния ВП на частоту задержки роста плода [48; 201; 341], данные различия не могут рассматриваться как инструмент, влияющий на эффективность антенатального мониторинга беременных с ВП. J. Zhang et al. [293] изучали пиковую систолическую скорость субплацентарного кровотока при ВП, но, учитывая недостаточную воспроизводимость угол-зависимых показателей, возможность использования данного показателя в клинической практике требует дальнейшего изучения.

Особенности УЗД вращения плаценты в первом триместре. Имплантация ПЯ в области ниши при большом дефекте стенки матки ведет к развитию беременности в рубце после кесарева сечения (CSP) [136]. Ультразвуковые признаки ВП также могут быть использованы для описания CSP ввиду общих гистопатологических особенностей, учитывая, что CSP является предшественником ВП [247; 327].

В последние годы диагностические критерии CSP пересматриваются. Предлагают выделять типы беременности в рубце [99; 188] в зависимости от вектора роста ПЯ: по направлению к перешейку/полости матки (эндогенный или первый тип); в сторону мочевого пузыря и брюшной полости (экзогенный или второй тип). Эндогенный тип предполагает высокий риск кровотечений при прогрессировании, тогда как экзогенный повышает вероятность разрыва матки и ранних кровотечений. Однако имеют место случаи расположения ПЯ и особенности развития, либо остановки в развитии беременности, которые сложно отнести к представленным категориям. Существуют предложения по расширению

градации дополнительными типами, промежуточными типами, либо вариантами в пределах предложенных типов CSP [214; 258].

В 2022 г. опубликовано консенсусное мнение 28 экспертов [136], которые предлагают выделять три типа CSP: первый тип – большая часть ПЯ расположена в полость матки; второй тип – большая часть ПЯ – в миометрии, но не нарушает контур серозной оболочки матки; третий тип – часть ПЯ располагается за пределами контура шейки либо тела матки. Важными примечаниями консенсуса являются: возможность изменения типа с прогрессированием беременности, а также отнесение к CSP только случаев с наличием ниши в миометрии. Рекомендовано оценивать размеры ПЯ, васкуляризацию, положение ПЯ относительно маточных сосудов, толщину остаточного миометрия и положение ПЯ относительно полости матки и серозной оболочки матки. Мнение консенсуса не является общепринятым и официально признанным.

УЗД демонстрирует высокую точность в определении ВП в первом триместре. Метаанализ [182] на 551 беременных группы риска обнаружил, что не менее одного ультразвукового признака имели 91,4% (95% ДИ: 85,8–95,7%) пациенток с подтвержденным ВП в первом триместре, а в сроке до 11 недель – 95,1% (95% ДИ: 75,3–99,5%). Чаще всего встретились низкая имплантация ПЯ в области рубца – 82,4% (95% ДИ: 46,6–99,8%) случаев. Нарушение границы между маткой и мочевым пузырем встретилось в 51,8% (95% ДИ: 0,2–100,0%). Обращает внимание очень большой доверительный интервал для последнего маркера. Лакуны встретились в 46,0% (95% ДИ: 10,9–83,7%), истончение миометрия – в 66,8% (95% ДИ: 45,2–85,2%) случаев. Пациентки с низкой имплантацией ПЯ имели высокий риск ВП (ОШ = 19,6; 95% ДИ: 6,7–57,3), с чувствительностью и специфичностью, равной 44,4% (95% ДИ: 21,5–69,2%) и 93,4% (95% ДИ: 90,5–95,7%) соответственно. Однако индивидуальная прогностическая точность была невысока [182]. Попытки стратифицировать риск ВП в зависимости от данных раннего УЗИ предпринимались неоднократно: [154; 161; 182; 183; 184; 252]. Учитывали положение ПЯ в полости матки, глубину протрузии ПЯ в «нишу» в области рубца, наличие сердцебиения эмбриона, раннее формирование лакун,

толщину остаточного миометрия, усиленную васкуляризацию области между рубцом и формирующейся плацентой по данным ЦДК. Однако остается проблемой прогнозирование успешного исхода беременности по данным УЗИ в первом триместре [182]. Нет единой точки зрения о пороговом значении толщины остаточного миометрия в зоне рубца для прогноза ВП; многие публикации не указывают точного критерия, по которым оценивалась низкая имплантация ПЯ.

Сроки диагностики CSP не определены. I. Timor- Tritsch et al. [154] предложили дифференцировать CSP с маточной беременностью между 5 и 10 неделями, определяя положение центра ПЯ по отношению к середине расстояния от дна матки до наружного зева шейки матки. При прогрессировании беременности оценка низкого положения ПЯ неинформативна, поскольку оно уже полностью заполняет полость матки. Тремя годами позже те же авторы предложили выполнять первый ультразвуковой скан беременным с рубцом на матке в 5–7 недель беременности [153]. Консенсус экспертов [136] рекомендует выполнять трансвагинальную эхографию в 6–7 недель гестации. По данным E. Jauniaux et al. [142] показатели ЦДК более информативны для поиска признаков патологической имплантации в 6–10 недель беременности, чем в 11–14 недель. Согласно Практическим рекомендациям (Practice Guideline) ISUOG трансвагинальная эхография для оценки взаиморасположения формирующейся плаценты и рубца на матке во время УЗИ в 11–14 недель беременности может выполняться опционально в зависимости от локальных ресурсов [208].

Большинство экспертов считают раннее УЗИ перспективным неинвазивным методом предикции инвазивных форм ВП в первом триместре, однако нет согласия, какой из признаков является определяющим для ранней диагностики ВП [182]. Оптимальные сроки УЗД, количество и тип ультразвуковых критериев для повышения точности пренатального диагноза ВП не определены. Требуется стандартизация протоколов УЗИ с детализацией особенностей в зависимости от срока беременности, а также признаков CSP, характерных для последующего ВП при прогрессировании [135]. Раннее определение высокого риска осложнений у

беременных с рубцом на матке позволит активизировать усилия по предотвращению неблагоприятных исходов [19].

1.5 Магнитно-резонансная томография в диагностике вставания плаценты

Хотя согласно выводам многочисленных метаанализов [87; 143; 145; 262] и систематических обзоров [220] УЗИ и МРТ малого таза одинаково эффективны в диагностике ВП, международные и национальные гайдлайны не рекомендуют МРТ как первую линию диагностики ВП. При этом точность и современные прогностические возможности метода в антенатальной диагностике ВП в более поздних исследованиях оказались ниже, чем в ранее выполненных анализах [86; 135]. Если в метаанализе A. Familiari et al. [145] (20 исследований, 1080 пациенток) после выполнения УЗИ в группе риска по ВП МРТ имела чувствительность 94,4% (95% ДИ: 15,8–99,9), 100% (95% ДИ: 75,3–100) и 86,5% (95% ДИ: 74,2–94,4) для выявления *pl. accreta*, *inacreta*, *percreta* соответственно, а специфичность в тех же подгруппах соответствовала 98,8% (95% ДИ: 70,7–100), 97,3% (95% ДИ: 93,3–99,3), 96,8% (95% ДИ: 93,5–98,7) соответственно, то в более поздних мета-анализах De Oliveira Carniello M. et al. 2022 г. [143] (17 исследований 1301 женщины) и S. Hong et al, 2022 г. [262] (18 исследований 861 женщины) чувствительность МРТ составила 0,84 (95% ДИ: 0,79–0,88) и 0,89 (95% ДИ: 0,85–0,92), соответственно, а специфичность – 0,83 (95% ДИ: 0,77–0,88) и 0,87 (95% ДИ: 0,83–0,89) соответственно.

Достоинствами МРТ является высокая разрешающая способность независимо от глубины расположения исследуемой области, включая заднюю стенку матки, широкое окно опроса, возможность повторной экспертизы исследования [81]. Метод рекомендуется как вторая линия диагностики (после УЗИ) без использования контрастирования, также имеются ограничения по мощности поля не более 1,5 Тесла [81].

Исходы беременности, осложненной ВП, зависят не только от глубины, но и от распространенности зоны инвазии. Исследование F. Finazzo et al. [209]

подтвердило высокий уровень согласия между специалистами в определении наличия и глубины инвазии плаценты по данным МРТ, однако обнаружило низкую степень совпадения данных при оценке топографии зоны инвазии [209].

Стандартизованные описательные признаки, учитывающие тип последовательности при проведении МРТ, предложенные Международным обществом по аномально инвазивной плаценте (International Society for Abnormally Invasive Placenta - IS-AIP) [81], включают следующее: для T1 и T2 взвешенных последовательностей – неоднородную плаценту; выбухание плаценты; внутриплацентарные ишемические инфаркты, фокальные экзофитные массы; для T2 взвешенных последовательностей – тёмные внутриплацентарные ленты (тяжи); утрату тёмной ретроплацентарной зоны; истончение миометрия; прерывистость стенки мочевого пузыря; абнормальную васкуляризацию плацентарной площадки. Рекомендации консенсуса Society of Abdominal Radiology (SAR) и European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [329] дополняют эти МР-критерии признаками абнормального интраплацентарного кровотока для T2 взвешенных последовательностей и асимметрией формы/толщины плаценты.

Оптимальные сроки выполнения МРТ для диагностики ВП не определены. С увеличением срока гестации более 30 недель некоторые признаки становятся менее очевидными: сглаживается локальное выбухание контура матки, вследствие растяжения нижнего сегмента наблюдается уменьшение толщины стенки, включая интактный миометрий, появление неоднородной интенсивности МР-сигнала плаценты, участков инфарктов могут свидетельствовать о процессе «физиологического старения» органа. В то же время возможно отсроченное появление экзофитных масс в просвете мочевого пузыря, с прогрессированием инвазии. МРТ выполняется, как правило, однократно, и, вероятно, этим обстоятельством можно объяснить меньшую чувствительность МРТ в выявлении *pl. percreta* в сравнении с *pl. accreta*.

Диагностическая точность МРТ в антенатальной диагностике ВП значительно варьирует между центрами вследствие неравноценной осведомленности радиологов об особенностях интерпретации акушерской

патологии [215]. Следует учитывать, что на МРТ не отправляют пациенток группы низкого риска, что сужает возможности дифференциальной диагностики для специалиста. Следует четко формулировать показания к выполнению МРТ у пациенток с подозрением на ВП, иначе существует опасность ошибочной диагностики, особенно в отсутствие специалиста, подготовленного для таких исследований [135]. Согласно исследованию B.D. Einerson et al. заключение МРТ имело расхождение с заключением УЗИ более чем в 1/3 случаев, зачастую изменяя диагноз (и тактику ведения пациентки) в неправильную сторону [230].

Зарубежные национальные гайдлайны (ACOG [330], RCOG [276], SOGC [318]) отмечают, что МРТ следует использовать селективно, среди пациенток с подозрением на ВП в отсутствие ПП, особенно при локализации по задней стенке и в дне матки [318], для дополнения УЗИ в оценке глубины и распространенности инвазии [276]. Однако, чувствительность метода при расположении плаценты по задней стенке матки составила всего 42,9% [351]. Самостоятельная ценность МРТ неясна, исследование не рекомендуется как метод первичной диагностики ВП [330]. По мнению А.Ю. Ральниковой и соавт. [10] данный метод имеет преимущества в сравнении с УЗИ для оценки аномалий кровоснабжения матки и топографии инвазии плаценты. Указанные достоинства определяют включение данных МРТ в модели прогнозирования осложнений, а именно массивной кровопотери при родоразрешении беременных с ВП [98; 119; 156; 213; 307; 348; 353]. В протоколе FIGO [176] отмечается, что МРТ не является обязательным исследованием в диагностике ВП, но может быть полезна в сложных ситуациях. В отечественных клинических рекомендациях «Патологическое прикрепление плаценты (врастание плаценты)» (2023 г.) [27] с учетом данных метаанализа и рекомендаций Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [329] МРТ рекомендована беременным с ПП по задней стенке матки, при подозрении на pl. percreta и неудовлетворительной ультразвуковой визуализации. Исследования возможностей радиомики для стандартизации в интерпретации данных МРТ при диагностике ВП, несмотря на

большой интерес, к настоящему времени находятся на стадии научного поиска [245; 269; 288].

1.6 Скрининг и мультипараметрические модели диагностики

Врастание плаценты является серьёзной акушерской проблемой и соответствует всем требованиям, предъявляемым к скринируемым заболеваниям, сформулированным J.M.G. Wilson и G. Jungner еще в 1968 г. [366]. Быстрый рост числа КС и других операций на матке ведут к тому, что свыше 6% беременных женщин имеют сочетание низкого расположения хориона и рубца на матке к моменту скринингового исследования в 12 недель беременности [315]. Используя 6 признаков, включая ранние плацентарные лакуны, толщину миометрия менее 1 мм, ретроплацентарный артериальный трофобластический кровоток, неупорядоченную плацентарную васкуляризацию в режиме трехмерного энергетического доплеровского сканирования, отсутствие визуализации области рубца после КС и прерывистость стенки мочевого пузыря, J. Panaiotova et al. [315] прогнозировали ВП при прогрессировании беременности по данным УЗИ в 12–16 недель беременности с частотой ложноположительных результатов равной 0,01%. Это позволяет рекомендовать скрининг с последующим экспертным консультированием пациенток высокого риска уже в конце первого триместра беременности [115]. Но по-прежнему распространено мнение о том, что ввиду относительно редко встречающейся патологии, отсутствуют бесспорные доказательства целесообразности скрининга пациенток с рубцом на матке в первом триместре [182]. В то же время учет значимых факторов вместе с данными УЗИ от первого до третьего триместра может повысить точность диагноза и оценки распространенности ВП [182, 53].

Ведущие эксперты полагают, что акушерский риск патологической плацентации должен быть определен уже при первом антенатальном визите и включен в программу обследования второго триместра во время скрининга пороков развития плода с использованием стандартизированных протоколов [220;

222]. Однако, поскольку группа высокого риска с предлежанием по рубцу формируется только во втором триместре беременности, в большинстве случаев УЗД проводится во 2–3 триместрах. [176; 182; 276; 330].

Согласно опросу экспертов FIGO, работающих в странах Европы и Азии [111], 92% специалистов выполняли ультразвуковой скрининг на ВП у беременных группы риска (рубец на матке, ПП, низкая плацентация) в середине второго триместра, 86% применяли трансвагинальную эхографию (ТВЭ); МРТ как вторую линию диагностики использовали 61% респондентов. Современное двухцентровое немецко-бельгийское исследование показывает, что средний возраст на момент установления диагноза ВП составил 27 недель (95% ДИ, 25–29 недель) [238].

К настоящему моменту нет единого мнения как об оптимальном сроке беременности, так и о кратности исследований при подозрении на аномальную инвазию [182]. ACOG/SMFM [330] рекомендует трёхкратное исследование у асимптомных пациенток, начиная со второго триместра (18–20, 28–30 и 32–34 недели), гайдлайн Великобритании [276] акцентирует необходимость выполнения УЗД экспертом и обязательное применение ТВЭ.

Метаанализ [222] обнаружил высокую точность исследования, выполненного уже во втором триместре опытным оператором при наличии факторов риска (ПП у пациентки с рубцом на матке после КС). В данном мета-анализе чувствительность и специфичность проспективных исследований оказалась выше, чем ретроспективных: 97% (95% ДИ: 93,0–99,0%) против 88% (95% ДИ: 81,0–93,0%) и 97% (95% ДИ: 97,0–98,0%) против 90% (95% ДИ: 88,0–93,0%) соответственно. При этом авторы анализа не нашли опубликованных данных об эффективности ультразвукового скрининга ВП во втором триместре беременности в неспециализированных центрах. Также авторы предположили, что включение в анализ пациенток с рубцом на матке не после КС, а в результате иных гинекологических операций снизит точность пренатальной ультразвуковой диагностики ВП, поскольку положение рубца на матке будет варьировать, занимать меньший объем и глубину, чем рубец после кесарева сечения [222]. Таким образом, разработка протокола пренатального скрининга

необходима с учетом все большей распространенности патологии с высоким риском акушерских осложнений [222].

Точность антенатальной диагностики ВП выше при совместной оценке клинических и инструментальных данных [287; 289; 290; 314]. Но существующие системы пренатальной оценки риска ВП имеют ряд недостатков. Так, К. Tanimura et al. [80] из клинических критериев, наряду с КС и абортами в анамнезе, включали в шкалу все вмешательства на матке с потенциальной травмой эндометрия, а также данные МРТ в режиме скрининга, в результате чувствительность достигла 91,30%; а специфичность – 98,0%. Однако в большинстве гайдлайнов МРТ не рассматривается как скрининговая методика для ВП, а только как дополнение к УЗИ при подозрении на инвазию в параметрии и/или локализации по задней стенке (ACOG [330]; RCOG [276]; FIGO [176]), либо в дне матки (SOGC [318]). Из ультразвуковых признаков большинство авторов включали в оценку как сосудистые лакуны, нечеткую границу плаценты с миометрием, так и утрату границы между серозой матки и задней стенкой мочевого пузыря, субплацентарную гиперваскуляризацию [80; 128; 141; 282]. Другие критерии (число и размеры лакун, толщина миометрия, прерывистость миометрия и вовлечение шейки матки) также рассматривались как полезные для диагностической модели [80; 146]. Но следует помнить, что большинство из этих признаков может встречаться у женщин из группы низкого риска по ВП.

Внедрение технологии искусственного интеллекта на основе машинного обучения может помочь преодолеть недостатки оценки множественных факторов риска и выявленных дополнительных параметров в «ручном режиме» с объективизацией расчета индивидуального риска программой для ЭВМ и уменьшением количества диагностических ошибок. Эти технологии находят все более широкое применение в различных отраслях медицины, включая акушерство. Их целью является совершенствование процесса принятия решений. Данные разработки представляются перспективным направлением для преодоления имеющихся сложностей в антенатальной диагностике ВП [3; 23; 56; 60; 112; 207; 285; 291; 368].

1.7 Потенциальные серологические биомаркеры вrastания плаценты

К настоящему времени изучено большое количество соединений, имеющих предиктивный потенциал для ВП, но результаты исследований чаще ограничиваются научными выводами и не используется в клинической практике.

С этой точки зрения понятен интерес к исследованию информативности для ранней предикции аномальной инвазии плаценты уровня белков в сыворотке крови, используемых рутинно для скрининга хромосомных аномалий в первом и втором триместрах беременности [свободной β -единице человеческого хорионического гонадотропина (β -ХГЧ), белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A) и альфа-фетопротеина (АФП)] [11; 108; 159; 179].

PAPP-A – это белок семейства металлопротеиназ, вырабатываемый преимущественно в синцитиотрофобласте. PAPP-A отвечает за расщепление белков (IGFBP-4 и IGFBP-5), связывающих инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor - IGF). Таким образом, PAPP-A увеличивает биодоступность IGF. Низкий уровень PAPP-A ведет к понижению уровня свободного IGF, который контролирует поглощение и транспортировку глюкозы и аминокислот в трофобластах и играет роль в аутокринной и паракринной регуляции инвазии клеток трофобластов в децидуальную оболочку [273]. Биомаркер входит в скрининговые программы для раннего выявления хромосомных аномалий плода, риска ранней преэклампсии и задержки роста плода [43].

β -ХГЧ (free beta hCG) – гликопротеин, продуцируемый в основном синцитиотрофобластом. Помимо стимуляции продукции прогестерона жёлтым телом беременности β -ХГЧ также влияет на ангиогенез, дифференцировку цитотрофобластов, апоптоз стромальных клеток эндометрия, иммуносупрессию и блокаду фагоцитоза клеток инвазивного трофобласта [224]. Повышение уровня β -ХГЧ в сыворотке крови во втором триместре связано с пролиферацией цитотрофобласта в условиях гипоксии на фоне сниженной перфузии плаценты.

Повышение уровня β -ХГЧ ассоциировано с различными осложнениями, включая плацентомегалию, ретроплацентарные гематомы [273].

РАРР-А и β -ХГЧ рассматриваются как маркеры плацентации и используется в мультипараметрических тестах, прогнозирующих функцию плаценты. Повышение сывороточного уровня РАРР-А в 11–14 недель беременности у пациенток с ВП подтверждено рядом работ [7; 159; 179; 180; 242; 303]. По данным В.А. Боровкова [7] вероятность ВП повышается при уровне РАРР-А не менее 1,41 МоМ; [ОШ = 4,6 (95% ДИ: 2,4–8,8), $p < 0,0001$].

Относительно уровня β -ХГЧ у пациенток с ВП данные разноречивы. Ряд авторов [7; 303] при исследовании пациенток в первом триместре обнаружили повышение уровня белка в сыворотке крови у беременных с ВП. Другие [179] показали снижение уровня β -ХГЧ в первом триместре в сравнении с нормально расположенной плацентой и случаями с предлежанием плаценты у беременных с ВП. Также опубликованы данные [159; 261], в которых не отмечено значимых отличий по сывороточному уровню β -ХГЧ в первом триместре у пациенток с ВП в сравнении с предлежанием плаценты.

Альфа-фетопроtein (АФП) – гликопротеин, который синтезируется в желточном мешке, печени и кишечном эпителии плода, является аналогом сывороточного альбумина [273]. Сывороточная концентрация АФП зависит от состояния плода (повышается при врожденных пороках развития плода, особенно нервной трубки) и плацентарного барьера [239]. Уровень АФП используется как неспецифический маркер состояния плода и акушерской патологии [199]. О. Thompson et al. [179] указывают на значимость нормального уровня АФП для прогноза отсутствия ВП.

Согласно данным ретроспективного исследования «случай-контроль» сывороточного уровня биомаркеров у 301 пациентки [319] выявлено статистически значимое повышение уровня β -ХГЧ и АФП во втором триместре у беременных с патологической плацентацией (ПП и ВП) без дифференцировки между ними, однако чувствительность и специфичность невысоки. Для АФП с порогом более 0.99 МоМ чувствительность составила 71% и специфичность – 46%. Для β -ХГЧ с

порогом более 1.25 МоМ чувствительность составила 53% и специфичность – 68%. В данном исследовании не все случаи ВП имели гистологическую верификацию.

На когорте из 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения В.А. Боровков [7] обнаружил, что уровень АФП во втором триместре не менее 1,64 МоМ повышает шансы ВП в 4 раза: ОШ=4,0 (95% ДИ: 1,1–14,1); чувствительность – 41,2%, специфичность – 85,1%; β -ХГЧ $\geq 1,41$ МоМ – почти в 2,5 раза: ОШ = 2,5 (95% ДИ: 1,4–4,4), чувствительность – 47,9%, специфичность – 66,9%. Далее автор показал, что порог значения АФП в 20–25 недель беременности, равный 97,8 МЕ/мл, повышает риск ВП (при наличии рубца на матке и одноплодной беременности без врожденных пороков развития плода) более чем в 5 раз, относительный риск равен 5,3 (95% ДИ: 1,8–15,6), чувствительность – 80,0%, специфичность – 85,0%. Следует учитывать, что абсолютные значения показателя имеют вариабельность, связанную как с используемыми тест-системами, так и с региональными особенностями. Отсутствие стандартизации затрудняет применение полученных данных в практике, в том числе с учётом потенциального влияния и других осложнений беременности.

Таким образом, обнаруженные изменения в сывороточном уровне биомаркеров, определяемых в биохимическом скрининге в первом и втором триместрах беременности, требуют дальнейшего изучения для возможности интеграции в модели прогнозирования и ранней диагностики ВП.

Несомненный интерес представляют белки семейства сосудистого эндотелиального фактора роста, с учетом значимости ангиогенеза в развитии аномальной инвазии плаценты. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor A– VEGF-A) и плацентарный фактор роста (placental growth factor – PlGF) – члены семейства VEGF; они обладают синергичным эффектом на процесс ангиогенеза [72]. Координация между PlGF, VEGF-A и растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 - sFlt-1) чрезвычайно важна для нормального развития плаценты и

физиологической инвазии трофобласта [359]. Растворимый эндоглин и sFlt-1 являются антагонистами PlGF и VEGF-A в их воздействии на рецепторы клеток эндотелия, их чрезмерный антиангиогенный эффект может вести к эндотелиальной дисфункции [333].

Плацентарный фактор роста (PlGF) – протеин, участвующий в плацентарном ангиогенезе и в ремоделировании спиральных артерий эндометрия [78; 333]. Этот белок также обладает иммуномодулирующей активностью, необходимой для процессов имплантации и формирования плаценты [278]. При физиологическом течении беременности его уровень растет в сроки от 11 до 30–33 недель беременности, а далее значительно снижается [16; 78].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) – протеин, относящийся к стимуляторам ангиогенеза, также способствует пролиферации и миграции клеток эндотелия, участвует в регуляции вазодилатации [78; 150]. Он экспрессируется эпителием плодных оболочек и синцитиотрофобластом [72; 359]. Снижение уровня VEGF-A ведёт к гибели эндотелия и регрессии кровеносных сосудов. VEGF-A обнаруживается как в клетках децидуальной оболочки, так и в ворсинах хориона. Но концентрация VEGF-A в крови беременных очень мала. В исследовании M. Palm et al. [78] плазменный уровень VEGF-A превышал порог детекции (9 пг/мл) лишь в 8% образцов и был достоверно ниже, чем у небеременных, что указывает на депрессию его выработки во время беременности. В исследовании M. Wehrum et al. [85] сывороточный уровень VEGF также оказался ниже порога детекции у 35% пациенток с ВП и у 22% беременных контрольной группы.

Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1 - sFlt-1) – вариант сплайсинга рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, действует как мощный антагонист VEGF-A и PlGF через блокирование их связи с соответствующими рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2) [72; 150]. sFlt-1 продуцируется многими тканями, включая плаценту. Рост концентрации sFlt-1 начиная с 30–34 недель беременности, вероятно, связан с перестройкой материнских сосудов для предотвращения массивной кровопотери в родах [16; 78].

Сывороточный уровень sFlt-1 возрастает к моменту родов в 50 раз при нормальной беременности в сравнении с небеременными женщинами [150]. Однако физиологическая роль этого феномена до конца не ясна, возможно, это необходимо для нормального отделения плаценты в родах.

При физиологическом течении беременности соотношение концентрации sFlt-1 к PlGF снижается после 9–12 недели беременности и остается достаточно постоянным в сроках от 19–20 до 30 недель, далее отмечается незначительное повышение к 37–38 неделям, после чего – значительный рост отношения [78]. В других исследованиях получены сходные результаты по динамике показателя со стартом роста отношения sFlt-1/PlGF после 33-й недели беременности [16]. Возможно, это связано с частотой забора крови в разных исследованиях. Соотношение концентрации sFlt-1 к PlGF используют в диагностике преэклампсии [62; 186; 333; 359], поскольку значительное повышение концентрации sFlt-1 в сочетании со снижением уровня PlGF предшествует клиническим проявлениям преэклампсии. Работы по изучению динамики факторов ангиогенеза в крови матери при ВП единичны.

В исследовании «случай-контроль» E. Biberoglu et al. [321] не выявили различий в сывороточном уровне факторов ангиогенеза (VEGF, sFlt-1 и PlGF) у пациенток с ВП, ПП и нормальной плацентацией в третьем триместре беременности, однако группы не были стандартизированы по сроку беременности (35 недель в группе с патологической плацентацией и 38 недель в контрольной, $p < 0,001$).

Между тем, известно, что концентрация sFlt-1 и отношение уровней sFlt-1/PlGF возрастают во второй половине беременности и достигают максимума после 37 недель [16]. При сравнении тех же биомаркеров у пациенток с нормальной плацентацией и pl. percreta H. Uyanikoğlu et al. [320] получили высоко значимую разницу по концентрации VEGF и PlGF ($39,18 \pm 11,98$ и $39,94 \pm 12,00$ пг/мл в группе pl. percreta против $85,87 \pm 18,05$ и $76,65 \pm 21,49$ пг/мл в контроле соответственно, $p < 0,001$), и значимую разницу, но с пересечением границ значений между группами, для sFlt-1 ($236,28 \pm 48,44$ в группе pl. percreta против $276,30 \pm 77,72$ нг/мл

в контроле соответственно, $p < 0,05$). При этом группы сравнения не отличались по гестационному возрасту ($34,59 \pm 2,70$ недель в группе *pl. percreta* против $35,36 \pm 1,86$ недель в контроле, $p = 0,276$). В ретроспективном исследовании «случай-контроль» у пациенток с гистологически верифицированным диагнозом M. Wehrum et al. [85] при сравнении тех же показателей в группах с нормальной плацентацией, с предлежанием плаценты и ВП, не отличающихся по сроку гестации, не нашли различий, за исключением более низкого уровня VEGF у пациенток с ВП [$Me=0,8$ (Q_1-Q_3 : $0,02-3,4$) против контроля – $Me=6,5$ (Q_1-Q_3 : $2,7-10,5$) пг/мл, $p = 0,02$]. На первый взгляд, этот факт противоречит ожиданиям повышенной экспрессии проангиогенных агентов в ответ на сниженную концентрацию кислорода при низком положении плаценты и рубцовых изменениях миометрия в области плацентарной площадки. Авторами высказана гипотеза о возможном повышении уровня проангиогенной активности в ответ на локальную гипоксию на ранних этапах плацентации, вслед за чем при достижении адекватного поступления кислорода могут включаться механизмы отрицательной регуляции экспрессии гена VEGF для предотвращения избыточной инвазии [85]. Эту точку зрения разделяют A. Schwickert et al. [238].

Мультицентровое исследование A. Schwickert et al. [238] подтвердило снижение сывороточного уровня VEGF при ВП в сравнении с контролем [285 пг/мл (95% ДИ: $248-322$) против 391 пг/мл (95% ДИ: $356-426$), $p < 0,01$], которое позволяет прогнозировать вращение до родов как самостоятельно [площадь под ROC-кривой (AUC) = $0,729$ (95% ДИ: $0,622-0,836$), $p < 0,001$], так и в сочетании с данными анамнеза: VEGF + число предыдущих кесаревых сечений [$AUC = 0,915$ (95% ДИ: $0,853-0,977$), $p < 0,001$]. Кроме того, согласно данным авторов, снижение сывороточного уровня VEGF в крови матери коррелирует с глубиной инвазии плаценты ($r=0,32$, $p<0,01$). Также сывороточный уровень VEGF позволял прогнозировать гистерэктомию в родах [$AUC = 0,698$, (95% ДИ: $0,564-0,832$), $p=0,004$]. Особенностью данного исследования явилось то, что не учитывался срок беременности при взятии образца крови (от 33 до 37 недель в группе контроля). Хотя известно, что в эти сроки имеет место физиологическое изменение

концентрации факторов ангиогенеза в крови беременной женщины [16]. Также при формировании групп не учитывалось наличие рубца на матке и ПП. ПП имело место как в группе с ВП (86%), так и в контроле (9%). Большинство специалистов согласно с тем, что ПП не влияет на сывороточный уровень VEGF [85; 321].

В своей работе В.А. Боровков [7] определял концентрацию PlGF в разные сроки беременности и обнаружил, что максимальные различия имеют место у пациенток с ВП и с нормальной плацентацией в сроки 26–30 недель беременности [Me=560,7 (Q₁–Q₃: 476,8–745,1) против 344,3 (Q₁–Q₃: 259,0–386,5) пкг/мл, p=0,006], далее, в сроки 35–37 недель беременности, разница становится менее выраженной [Me=85,8 (Q₁–Q₃: 55,3–303,0) против 46,4 (Q₁–Q₃: 33,4–171,1) пкг/мл, p=0,051].

В метаанализе О. Alzoubi et al. [102], включившим 366 случаев беременностей с ВП и 518 случаев – без ВП, обнаружено статистически значимое снижение сывороточного уровня sFlt-1 при отсутствии различий в уровне VEGF и PlGF. При этом отмечены противоречивые результаты в разных исследованиях, включенных в анализ.

При сравнительном анализе активности факторов роста и ангиогенеза на локальном уровне и в сыворотке крови матери С.М. Duzyj et al. [169] обнаружили статистически значимое снижение сывороточного уровня эндоглина у пациенток с ВП в сравнении как с контролем, так и с ПП (p<0,05) без убедительной разницы в зависимости от глубины инвазии. Потеря эндоглина связана с повышенной инвазивной способностью эндоваскулярного вневорсинчатого трофобласта. А. Schwickert et al. изучали предиктивные возможности для ВП уровня натрий-уретического белка (N-terminal pro B-type natriuretic peptide - NT-proBNP), но они оказались ниже, чем у VEGF [238].

Таким образом, обнаружены изменения сывороточного уровня биомаркеров ангиогенеза у женщин с вращанием плаценты в третьем триместре беременности, однако роль этого феномена в патогенезе ВП и возможности применения в клинической практике требуют дальнейшего изучения.

Изменения потенциальных молекулярно-биологических маркеров ВП на системном уровне не ограничиваются только описанными выше белками. При анализе плазмы в 35 недель беременности с использованием протеомной платформы S.A. Shainker et al. [274] показали диагностическую значимость в сравнении с контролем для антитромбина-III, ингибитора активатора плазминогена, растворимого Tie2 и растворимого VEGFR2 в качестве биомаркеров ВП. D. Wertaschnigg et al. [203] описали единичный случай повышения фетальной ДНК у пациентки с ВП при выполнении теста в 12 недель беременности. В исследовании «случай-контроль», выполненном до 20 недель беременности, M. Rodriguez et al. [344] не обнаружили предиктивных возможностей фетальной ДНК для прогноза наличия и глубины ВП. Возможно, информативность данного теста зависит от срока беременности, который определяет различный уровень апоптоза и величину свободной фетальной ДНК в крови матери, что требует дальнейшего изучения [273].

Плаценти-специфичные матричные РНК. Возможен вклад этих биомаркеров в поддержание гомеостаза между плацентой и материнской циркуляцией в условиях дефицита децидуальной оболочки при ВП. J. Li et al. [196] опубликовали данные о повышении плазменного уровня внеклеточной мРНК плацентарного лактогена у пациенток с ВП; в то время как А.А. Виницкий [9] выявил более низкий уровень внеклеточной мРНК плацентарного лактогена у пациенток с ВП в сравнении с беременными с нормальной плацентацией. Исследования свободно клеточной фракции β -hCG мРНК указывают на связь не только с ВП, но и с риском неблагоприятных исходов и серьезных осложнений [369]. Необходимы дальнейшие исследования возможностей клинического применения этих биомаркеров.

МикроРНК модулируют процессы дифференцировки клеток, эмбриогенеза, миграции и апоптоза клеток, ангиогенеза, экспрессию факторов, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход, как и активность матриксных металлопротеиназ [50; 198; 244]. Нарушение экспрессии микроРНК связано с различными осложнениями беременности [369]. К настоящему времени из

плаценты выделено порядка 20 000 микроРНК, но лишь немногие из них ассоциированы с ВП. Хотя опубликован ряд исследований экспрессии микроРНК у беременных с ВП как в сыворотке крови, так и на локальном уровне [126; 140; 151; 206; 244; 322; 360;], но каждое из них изучает конкретные типы микроРНК, которые не повторяются в разных работах, что указывает на недостаточную воспроизводимость данных. В то же время, это направление может стать важным инструментом в решении проблемы ранней диагностики ВП в долгосрочной перспективе.

Протеолиз как один из ключевых факторов плацентации определяется балансом ферментов группы желатиназ – матриксных металлопротеиназ (MMPs), их тканевых ингибиторов (TIMPs) и кисспептина 1 [58; 76]. В ряде работ показано, что уровень MMP-2 и MMP-9 типов и TIMPs значительно выше в сыворотке женщин с ВП по сравнению с небеременными и при физиологически протекающей беременности [58]. В работе А.А. Лукашевича и соавт. [58] установлены пороговые значения наиболее значимых сывороточных маркеров повышенного протеолиза во втором триместре у беременных, коррелирующие с ВП. Комплексное определение MMP-2, MMP-9, ТИМП-1, ТИМП-2 и кисспептина-1 показало, что уровень всех перечисленных маркеров при ВП повышается, что расширило диагностические возможности прогнозирования патологии (чувствительность – 78,8%, специфичность – 84,0%, точность – 81,4%). Но указанные показатели не используются в рутинной клинической практике, и результаты параметров могут отличаться при использовании разных анализаторов.

Несмотря на большое количество исследований, обнаруживших изменения в концентрации тех или иных маркеров, связанных с ВП, сведений недостаточно для использования в клинической практике. Проанализированные выше данные указывают на значительную вариабельность показателей в зависимости от срока гестации. Отсутствие нормативов либо стандартных кривых в соответствии со сроком беременности не позволяют применять отношение правдоподобия (multiples of the median – MoM) для определения соответствия показателя норме для большинства описанных биомаркеров. Кроме того, полученные значения

зависят от специфики иммуноферментного анализа. Учитывая недостаточную прогностическую ценность определенных к настоящему биомаркеров, наиболее перспективным представляется разработка программы, включающей данные как биомаркеров, так и лучевых методов диагностики (по аналогии со скринингом анеуплоидий и преэклампсии) [273; 155]. При этом неясными к настоящему времени остаются как составляющие подобной программы, так и оптимальные временные критерии её выполнения [21; 49; 176; 273; 369; 189].

1.8 Ведение беременных с вращением плаценты на разных сроках гестации

Основные задачи акушера-гинеколога при определении у беременной высокого риска вращающейся плаценты и последующем наблюдении – это обеспечение максимально быстрого доступа к специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, определение срока родоразрешения, планирование наиболее приемлемого вмешательства при родоразрешении с целью снижения рисков осложнений и неблагоприятных исходов [192]. Составные части медицинского менеджмента как стратегии сохранения репродуктивного здоровья женщины определяются результатами антенатального скрининга и диагностики с индивидуализированной оценкой рисков.

Следует выделить этапы:

- определение группы высокого риска;
- ведение беременности, осложнившейся ВП;
- родоразрешение беременных с ВП.

Определение группы риска включает следующие составляющие: тщательный анализ анамнестических факторов риска [54; 276], ультразвуковой скрининг положения плаценты относительно рубца на матке в середине второго триместра во время «анатомического» скана плода [318], маршрутизацию беременных с подозрением на ВП в центр 3 уровня, специализирующийся на данной патологии, для экспертного консультирования, как только возникнет

подозрение на ВП [330]. Одной из отличительных особенностей такого центра является доступность препаратов крови, а также систем Cell Saver [165; 174].

Ведение беременных включает коррекцию имеющейся анемии [318]; информирование пациентки о нежелательности поездок в места, удаленные от специализированных центров; снабжение пациентки документом, подтверждающим диагноз, для упрощения логистики транспортировки в случае неотложной ситуации [318]. Кратность наблюдения: частое наблюдение не улучшает материнские и неонатальные исходы [330]. Большинство гайдлайнов (FIGO [176], RCOG [276], SOGC [318]) не дает рекомендаций по кратности наблюдения после уточнения диагноза ВП на экспертном уровне в специализированном центре. ACOG рекомендует при подозрении на ВП три УЗИ (18–20; 28–30 и 32–34 нед.) у асимптомных женщин. Это позволяет отследить потенциальную миграцию плаценты для определения срока родоразрешения и возможную инвазию в мочевой пузырь [330].

Срок дородовой госпитализации варьирует в разных центрах, однако имеет тенденцию к смещению к началу третьего триместра в современных исследованиях до 30 нед. [7; 9].

Оптимальный срок планового родоразрешения определяется с учетом как состояния матери и плода, так и предпочтения пациентки [165]. Имеются отличия в рекомендованных сроках планового родоразрешения при ВП между странами. Американские эксперты определяют оптимальный срок, равный 34 неделям гестации [330]. «Окно возможностей» может быть расширено до 36+0 недель [330], с этим согласны эксперты Канады и международного общества по аномально инвазивной плаценте (IS-AIP) [164; 318]. В Великобритании срок планового родоразрешения определен в границах 35+0–36+6 недель [276]. Проанализировав девять руководств по клинической практике, G. Carannolo, et al. [271] заключили, что в восьми из них имелись рекомендации по родоразрешению в 34–37 недель беременности. FIGO отмечает преимущества выжидательной тактики до 37 нед. и определяет этот срок как оптимальный для женщин с низким риском дородового кровотечения (без эпизодов выделений крови, сократительной активности матки и

подтекания околоплодных вод) [174]. Кандидатами на более поздние роды могут быть беременные при отсутствии инвазивных форм ВП и рубца на матке. Профилактика респираторного дистресс-синдрома за неделю до родов рекомендована при сроке беременности не более 34+6 недель [318].

Планирование способа родоразрешения включает консультацию беременной членами мультидисциплинарной команды с обсуждением оперативного доступа, объема операции (органосохраняющая/ГЭ), возможность интраоперационной конверсии (акушер-гинеколог, хирург), риски возможных осложнений, способ обеспечения временного интраоперационного гемостаза (рентген-хирург при необходимости), методы восполнения кровопотери (трансфузиолог), методы анестезии, возможность конверсии методов анестезии (анестезиолог) [165; 276; 330].

Национальные и международные гайдлайны [174; 176; 215; 276; 318; 330], обновленные в последние годы, единодушны относительно принципов родоразрешения пациенток высокого риска ВП:

- мультидисциплинарный подход в специализированном центре;
- предоперационная координация всех участников «команды»;
- предоперационное консультирование пациентки с обсуждением возможных сценариев и исходов.

Такой подход в специализированном центре снижает материнскую заболеваемость и смертность в сравнении со стандартным объемом помощи [216]. В результате смертность при родоразрешении женщин с ВП в течение 20 лет снизилась в 10 раз [с 7% в 1998 г. до 7/1000 (0,7%) в 2017 г.] [194; 202]. Согласно данным мультицентрового международного исследования [90] все случаи материнских смертей у женщин с ВП были потенциально предотвратимы, 76,9% смертей можно было избежать с помощью вмешательств низкой и средней степени сложности.

Пренатальная диагностика ВП, как этап планирования объема операции, также влечет снижение числа кровотечений в родах и послеродовом периоде [130]. По данным метаанализа среди антенатально диагностированных случаев

преобладают инвазивные формы, в связи с чем среди них выше риск ранения мочевыводящих путей (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,3–4,6) [204]. По мере уменьшения глубины инвазии клинические факторы риска и ультразвуковая оценка становятся менее надежными в антенатальном прогнозировании ВП [275]. Нестандартизированная терминология и отсутствие корреляций с гистологическими исследованиями не позволяют к настоящему времени по данным УЗД дифференцировать инвазивные формы ВП от pl. creta [147; 160; 182; 216]. Но согласно данным мультицентрового исследования 452 пациенток на объем интраоперационной кровопотери и технические сложности операции влияет площадь инвазии, а не её глубина [272].

1.9 Родоразрешение беременных с вращением плаценты

К настоящему времени разработаны четыре основные стратегии родоразрешения пациенток с ВП [215]:

1. ГЭ, выполняемая немедленно после КС и извлечения ребенка;
2. Отсроченная ГЭ, спустя от 3 дней до 12 недель после родов;
3. Выжидательная тактика с оставлением плаценты в матке до её рождения (резорбции) после кесарева сечения;
4. Резекция стенки матки с плацентарной площадкой после КС.

Эти стратегии могут реализовываться самостоятельно либо сочетаться с техниками временной деваскуляризации малого таза (хирургическими методами либо методами интервенционной радиологии). Во всех случаях кесарево сечение следует выполнять вне зоны плацентации.

Приоритет той или иной стратегии родоразрешения варьирует между странами и даже между отдельными центрами. Так, в Италии, Бельгии и Германии ГЭ в родах выполняются большинству женщин с ВП (68% в клиниках Берлина и Льежа) [238; 295]. Согласно опросу экспертов FIGO, работающих в странах Европы и Азии, в 2018 г. [111] большинство (61%) экспертов также предпочли радикальную ГЭ, только 28% отдают предпочтение методике резекции стенки

матки с плацентой. Половина опрошенных при родоразрешении пациенток с ВП применяет управляемую баллонную тампонаду матки и/или ЭМА. Одним из путей минимизации кровопотери и потребности в переливании крови является отсроченная ГЭ спустя 4–6 недель после оперативных родов [240; 255]. FIGO рекомендует ГЭ как стандартную процедуру, особенно при распространенных формах ВП [177]. Возможно этим можно объяснить результаты метаанализа 2023 года [130], определившие, что пренатальная диагностика ВП повышает шансы на ГЭ в родах (ОШ = 2,0; 95% ДИ: 1,0–3,8). Анализ оперативной активности крупных центров обнаруживает значительный рост ВП в структуре показаний к ГЭ за последние десятилетия [365]. В то же время, учитывая сложности антенатальной диагностики, частота избыточной ГЭ при отсутствии ВП, по данным гистологического исследования, варьирует от 2% до 15 % [123; 282].

Органосохраняющие методики требуют создания команд и приобретения ими опыта таких операций [73]. Ряд отечественных центров как приоритетную методику рассматривает донное КС с метропластикой. Но способы достижения временного интраоперационного гемостаза отличаются следующими составляющими: перевязка магистральных сосудов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных артерий) [46]; интраоперационное применение автономных баллонных катетеров Жуковского (вагинального и маточного), билатеральная перевязка маточных сосудов, наложение надплацентарного серозно-мышечного гемостатического шва [57]; двухуровневый турникетный гемостаз [9; 65; 91]; внутрисосудистую баллонную окклюзию (ВБО) общих подвздошных артерий при любой глубине ВП [5; 75]. Выжидательная тактика является успешной только при условии детального консультирования, возможности для дальнейшего наблюдения и готовности к оказанию экстренной помощи в случае осложнений [178; 267]. При этом снижается потребность в массивной гемотрансфузии в течение 6 мес после родов [131]. Однако, необходимо учитывать, что при сравнении исходов следует учитывать национальные особенности организации медицинской помощи [236; 246].

При патологической плацентации имеет место перерастяжение нижнего сегмента матки за счёт располагающейся здесь плаценты, часто утолщенной, в сочетании со структурными изменениями миометрия в зоне рубцовой ткани (при наличии рубца после КС). При сочетании этих факторов риска повышена частота гипотонических кровотечений в послеродовом периоде (ПРК). Наряду с патологической плацентацией, факторами риска ПРК являются многоплодная беременность, не менее 4 родов в анамнезе, операции на матке, миома матки больших размеров, ПРК в анамнезе, хориоамнионит [66; 132; 191; 226; 249; 297; 308]. Однако значение отдельных факторов риска ПРК в прогнозировании исхода беременности остается спорным [226], а оценка риска, основанная на клинических и анамнестических данных, недостаточно специфична для индивидуализированного прогноза ПРК [283].

Актуальна разработка более точных прогностических моделей риска послеродового кровотечения у беременных с рубцом на матке после предшествующих операций, включая КС, поскольку антенатальное прогнозирование ПРК определяет своевременную дородовую маршрутизацию пациенток в акушерские стационары 3 уровня, выбор метода родоразрешения и адекватную риску профилактику кровопотери. Комплекс перечисленных мер снижает риск развития послеродовых кровотечений и связанных с ними осложнений [356].

Ведение беременности в рубце/с высоким риском ВП в первом триместре. Единого мнения об оптимальном методе лечения беременности в рубце после КС нет. Y. Tang et al. [335] ссылаются на 5 стратегий, связанных с хирургическим лечением: 1) резекция трансвагинальным доступом; 2) лапароскопия; 3) ЭМА в сочетании с гистероскопией и выскабливанием стенок полости матки; 4) ЭМА в сочетании с выскабливанием без гистероскопии; 5) только гистероскопия.

Ряд исследований по стратификации рисков ВП у пациенток с CSP рекомендуют консультирование пациенток с возможностью предоставить им выбор между прерыванием беременности в первом триместре и пролонгированием

с повышенным риском преждевременных родов, утраты матки и последующей детородной функции [20; 153; 182; 183].

В канадском гайдлайне, посвященном ВП, рекомендовано малоинвазивное хирургическое лечение CSP в первом триместре [318]. Society for Maternal-Fetal Medicine [328] подтверждает использование хирургического, медикаментозного и малоинвазивного методов лечения и их комбинации, не указывая, какой из методов является оптимальным. Основной рекомендацией является избегание выжидательной тактики.

В отечественных клинических рекомендация «Внематочная (эктопическая) беременность» (2021 г.) [25], в которые включена беременность в рубце после КС, рекомендуется только оперативное лечение CSP. Допускается как органосохраняющий объем (гистерорезектоскопия, удаление ПЯ, метропластика – при необходимости сохранения фертильности и выраженных деструктивных изменениях стенки матки) с мониторингом β -ХГЧ после операции, так и гистерэктомия.

Отличия беременности «в рубце» и «на рубце»: беременность «на рубце» определяется как имплантировавшаяся на хорошо сформированном рубце (без ниши), и имеет более благоприятные акушерские исходы в сравнении со случаями эктопической имплантации беременности «в рубце/нише» при дефиците ткани миометрия. Толщина миометрия менее двух мм в первом триместре ассоциирована с *pl. percreta* в третьем триместре [183]. Но остается проблемой выявление тех случаев CSP, которые завершатся успешным деторождением без серьезных осложнений [182]. Следует иметь в виду, что возможность завершения деторождением не позволяет исключить CSP из эктопических вариантов беременности, так как та же брюшная беременность также может завершиться получением живого ребенка [258]. Оба этих варианта связаны с очень высоким риском при прогрессировании и требуют соответствующего менеджмента при антенатальной диагностике.

Выжидательная тактика используется как по решению пациентки, желающей пролонгировать беременность принимая во внимание риски, так и в случае

пропущенного диагноза эктопической локализации ПЯ в рубце на матке [115]. При этом растут риски материнских осложнений (массивной кровопотери в родах и послеродовом периоде, внутрибрюшного кровотечения, геморрагического шока, потребности в массивной трансфузии, разрыва матки с потерей плода и необходимостью в большинстве случаев выполнения ГЭ). Однако часть беременностей при тщательном наблюдении может быть доношена до срока жизнеспособности плода. Систематический обзор [113] обнаружил, что живорождение возможно в 57% случаев выжидательной тактики, однако 63% пациенток подверглись ГЭ (включая случаи патологической имплантации в первом триместре и разрывы матки – во втором триместре). Это доказывает высокий риск серьезных осложнений при выборе такой опции. По мнению авторов, распространенная инвазия плаценты у этих пациенток в большинстве случаев потребует ГЭ с необратимой утратой последующей фертильности. Но возможности применения современных органосберегающих технологий родоразрешения, описанных выше, указывают на то, что этот вывод требует переосмысления.

Хирургические методы лечения включают дилатацию цервикального канала и вакуум-аспирацию с УЗ-навигацией, резектоскопию, иссечение плодовместилища при лапароскопии [166; 193], а также лапаротомическим доступом при недоступности лапароскопической методики и в случае массивной кровопотери, требующей выполнения гистерэктомии [248]. Использование вакуум-аспирации и кюретажа возможно лишь при эндогенном типе локализации CSP и сопряжено с высокой частотой неудач и осложнений [258]. Не рекомендовано выскабливание стенок полости матки как самостоятельный метод лечения [328]. В национальном когортном исследовании в Великобритании [110] хирургическое лечение отличалось более высокой частотой успешных исходов, более низкой частотой осложнений и более коротким периодом наблюдения после лечения в сравнении с медикаментозным лечением и выжидательной тактикой. В последние годы появляются работы об органосохраняющем лечении лапароскопическим доступом с использованием роботизированной техники

Да Винчи. Описанный метод позволяет пролонгировать беременность в рубце, диагностированную в ранних сроках гестации [227].

Консервативные методы предусматривают введение метотрексата (MTX) локально, а также в сочетании с системной терапией [163; 167; 231; 253], применение двойного баллонного катетера [243]. ЭМА применяется как самостоятельный метод и как дополнение к вышеперечисленным хирургическим и консервативным методам [116; 312]. Не рекомендована системная терапия MTX как самостоятельный метод лечения [328].

В настоящее время чрезвычайно актуальна разработка программы скрининга и оптимизации менеджмента CSP [37; 39; 40; 70; 115], одним из путей решения проблемы явилось создание международного регистра CSP csp-registry.com для набора проспективных данных о диагностике, течении, методе лечения, осложнениях и исходах случаев CSP.

1.10 Особенности репродуктивной функции у женщин после завершения беременности, осложнившейся вращением плаценты

Репродуктивный прогноз после органосохраняющего родоразрешения в случае беременности, осложнившейся ВП, в основном благоприятный. Однако женщины нуждаются в тщательном консультировании для предотвращения серьезных осложнений, поскольку риск рецидива ВП достигает 30% [82; 336].

Согласно данным французского исследования, после консервативного ведения послеродового периода с оставлением плаценты в матке при наблюдении 96 женщин у 8 была зафиксирована аменорея, причиной которой явились внутриматочные синехии [172]. При этом не обнаружено отличий в частоте их обнаружения в зависимости от метода временного интраоперационного гемостаза (компрессионные швы на матку, ЭМА или перевязка магистральных артерий). Этой же группой авторов сделан вывод об отсутствии значительного влияния консервативной тактики на последующую фертильность, в то же время и о высоком риске рецидива ВП при последующей беременности. Более позднее исследование

отмечает повышенные риски антенатальных и послеродовых кровотечений, ручного отделения/выделения последа [257]. Не отмечено негативного влияния ВП на частоту внутриутробной гибели плода и многоплодия при последующей беременности; данные по риску ПР при последующей беременности противоречивы: от отсутствия риска, до умеренного повышения – скорректированный относительный риск равен 1,4 (95% ДИ: 1,0–2,0), отмечено снижение риска рождения маловесного плода: скорректированный относительный риск равен 0,6 (95% ДИ: 0,4–1,0) [82]. В метаанализе A. Javinani et al. [138] (5 исследований, 1458 случаев консервативного лечения ВП) частота рецидивов составила 11,7%, но частота серьёзных осложнений – 22,7%, в том числе ГЭ при повторной беременности – 1,9%.

Риск рецидива. К настоящему моменту нет согласия относительно факторов риска рецидива CSP. Обнаружены связи между выполнением первого КС в учреждении низкого уровня оказания помощи (сельской больнице), толщиной миометрия в нижнем сегменте матки не более 5 мм, пролабированием ПЯ в пузырно-маточную складку брюшины, наличием болей и кровомазаний при первой CSP, а также ранним прерыванием (сроком не более 56 дней) первой CSP [302].

По данным Y. Tang et al. [335], частота рецидива CSP составила от 5 до 40%. При этом уровень β -ХГЧ, размер ПЯ и гестационный возраст при постановке диагноза предыдущей CSP не были связаны с риском повторной эктопической имплантации. Согласно данным автора, в течение трех лет после лечения CSP повторно забеременели 15,2% пациенток, из которых завершили беременность живорождением 62,5%, а рецидив CSP имел место у 2 (8,3%). I. Timor-Tritsch et al. [302] указывали на частоту рецидива в собственной серии, равную 34,3%, и по данным литературы – 20,5%. Авторы отмечали отсутствие связи метода лечения CSP с риском рецидива. В мета-анализе M. Morlando et al. [305], включавшем 3598 пациенток после CSP, частота рецидива составила 17,6% (21% среди пациенток после хирургического лечения и 15,2% – после консервативного), однако разнообразие методик и малое количество наблюдений в разных группах пациенток диктуют настороженное отношение к выводам. В случае последующей

маточной беременности неосложненные беременности, завершившиеся срочными родами, составили 67%, 19% – окончились выкидышам, 10% – преждевременными родами, 4% – осложнились ВП.

Частота рецидива при завершении беременности, осложнившейся ВП, родами согласно популяционному исследованию Н. Baldwin et al. [257] составила для второй беременности 4,7% (95% ДИ: 3,0–6,5%) и для третьей беременности 7,6% (95% ДИ: 2,8–12,3%), с общей частотой рецидивов 5,5% (95% ДИ: 3,9–7,5%), по сравнению с распространенностью в популяции. Крупные исследования, учитывающие особенности отечественной популяции женщин, отсутствуют.

1.11 Профилактика вращения плаценты

Серьезные последствия для жизни и здоровья матери и плода определяют необходимость разработки мер профилактики развития ВП и его осложнений [232].

Первичная профилактика связана с анализом и устранением (ослаблением влияния) модифицируемых факторов риска. Она включает работу по снижению числа абдоминальных родоразрешений, в особенности у первородящих женщин, и, прежде всего, элективных КС без медицинских показаний [232; 276]. Вторичная профилактика ВП состоит из предупреждения серьезных осложнений для жизни, здоровья и последующей репродукции у женщин с ранней диагностикой данного осложнения при текущей беременности. Сложности вторичной профилактики связаны с отсутствием к настоящему времени надежных критериев степени риска формирования инвазивных форм ВП у асимптомных пациенток с ультразвуковыми признаками патологической имплантации в первом триместре [118; 153; 182; 234; 251; 276]. В то же время в отсутствие кровотечения такая беременность может прогрессировать до периода жизнеспособности плода, что для многих семей имеет ключевое значение [118; 154; 251].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке более точных прогностических моделей, способных дифференцировать женщин с более высоким риском клинически значимых симптомов в первом триместре от тех, у

которых более вероятно прогрессирование беременности до жизнеспособности плода [153; 176]. Жизненно необходимыми представляются модели, применимые с ранних сроков беременности и объединяющие доступные антенатальному исследованию данные клинических, биохимических и ультразвуковых исследований для лучшего понимания прогрессирования ВП, повышения точности диагноза и выбора оптимальной лечебной тактики при этом все более распространенном серьезном акушерском осложнении [218; 332]. Селективный скрининг в первом триместре может стать основой для вторичной профилактики осложнений при пролонгировании беременности. Ранняя диагностика и маршрутизация в специализированный центр будут способствовать снижению материнской заболеваемости.

1.12 Резюме

В настоящее время достоверно установленным можно считать следующее:

- наиболее значимыми факторами риска ВП являются наличие, а также число КС и предлежание плаценты при текущей беременности; в то же время у женщин, не имеющих указанный ФР, частота ВП крайне низка;
- рост оперативных родов во всем мире ведет к повсеместному росту распространенности ВП, что актуализирует разработку программ скрининга с учётом серьезных последствий для жизни и здоровья женщины при развитии осложнений патологической плацентации;
- основным осложнением ВП является кровотечение с массивной кровопотерей, предотвратить которое возможно в случае оказания высокотехнологичной медицинской помощи в специализированном центре третьего уровня;
- основным методом антенатальной диагностики ВП является УЗИ, однако его специфичность недостаточна для надежного исключения патологии у беременных группы высокого риска, что может приводить к неоправданным гистерэктомиям; МРТ рассматривается как вторая линия диагностики.

Разобщены, несистематизированы, контраверсионны сведения по следующим направлениям:

- выявление ценности дополнительных факторов риска по отношению к вышеперечисленным с учетом национальных и региональных особенностей;
- определение необходимого и достаточного сочетания ультразвуковых признаков для диагностики ВП,
- определение оптимального срока выполнения УЗИ в группе риска; исследование прогностической и диагностической значимости потенциальных сывороточных биомаркеров ВП в разных сроках беременности;
- исследование вклада экспрессии сосудистых эндотелиальных факторов роста в патогенез ВП для оценки реального инвазивного потенциала плаценты;
- выявление возможностей прогнозирования и профилактики осложнений при родоразрешении беременных с ВП на основе комплекса методов визуализации и данных биомаркеров;
- определение особенностей репродуктивной функции пациенток после завершения беременности, осложнившейся вращанием плаценты.

Практически не исследованы и не разработаны следующие аспекты проблемы:

- возможности ранней (до старта второй волны инвазии хориона) диагностики инвазивных форм ВП и оптимальная тактика при выявлении этой патологии у асимптомных женщин;
- надёжные критерии дифференциальной диагностики pl. percreta и «расползания матки по рубцу» при предлежании плаценты.

ГЛАВА 2. КОНТИНГЕНТ, БАЗА, ПРОГРАММА, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Контингент, база, программа исследования

Представленное наблюдательное сравнительное исследование выполнено в период 2018–2022 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Г.А. Пенжоян) на клинических базах ГБУЗ «ККБ № 2» (гл. врач – д.м.н., профессор С.А. Габриэль), ГБУЗ ДККБ (гл. врач – д.м.н., профессор Е.И. Клещенко), ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодар» МЗ КК (гл. врач – к.м.н. В.В. Курносенков). Перинатальный центр в структуре ГБУЗ «ККБ № 2», где выполнялся основной объем исследования, концентрирует пациенток с вращением плаценты в пределах Краснодарского края согласно Приказу министерства здравоохранения Краснодарского края от 29 апреля 2014 года № 1994 «Об оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» в Краснодарском крае» и далее - Приказу министерства здравоохранения Краснодарского края от 17 декабря 2020 года № 6252 «Об оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в Краснодарском крае».

Исследование состояло из трех этапов.

На первом этапе для решения поставленных задач была выполнена стратификация пациенток с высоким риском вращающейся плаценты (предлежание плаценты, подозрение на вращение по данным УЗИ и/или МРТ), родоразрешенных в Перинатальном центре (ПЦ) ГБУЗ «ККБ № 2» в 2014–2020 гг., на группы: основная группа – вращение плаценты (ВП); группа сравнения – предлежание без вращающейся (ПП). Группу контроля формировали из числа беременных с факторами риска (рубец на матке) и нормальной плацентацией без ВП или предлежания плаценты, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2017–2019 гг. Размер контрольной группы определяли с учетом размеров выборки, сопоставимых по

объему и основным демографическим показателям (раса, возраст) групп согласно требованиям к достоверности данных статистического анализа [266].

Для сравнения исходов беременности с патологической имплантацией/плацентацией, завершившейся в разные сроки беременности, была сформирована группа сравнения 1, в которую включали случаи беременностей, осложнившихся патологической имплантацией/беременностью в рубце в первом триместре, вращением плаценты и завершившихся прерыванием ранее 22+0 недель в ГБУЗ «ККБ № 2», ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК в 2009–2020 гг. У всех пациенток, включенных в ретроспективный этап исследования, на основе экспертного анализа медицинской документации из архива и электронной базы данных (медицинских карт беременных, историй болезней, родов), исследовали данные анамнеза, течения беременности, результаты клинического и инструментального обследования (УЗИ, МРТ), лабораторные данные, включая результаты серологического скрининга первого и второго триместров (РАРР-А, β -ХГЧ, АФП), сроки и методы диагностики ВП, сроки, методы, порядок родоразрешения/прерывания беременности, осложнения, акушерские исходы.

На втором этапе на основании анализа данных ретроспективного этапа исследования разрабатывали математические модели и алгоритмы прогнозирования и ранней диагностики ВП и его осложнений.

Третий этап включал апробацию и внедрение разработок в клиническую практику. Эффективность снижения акушерского риска вследствие внедрения в Краснодарском крае разработанных технологий оценивали по результатам анализа акушерских исходов у беременных с ВП, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2021–2022 гг. (проспективная группа), и при сравнительном анализе статистических данных согласно форме 32 и вкладышу к ней из отчетов ГБУЗ «ККБ № 2» и оргметодотдела по акушерско-гинекологической службе МЗ КК за 2014–2022 гг. с выделением этапов 2014–2020 гг. (до внедрения) и 2021–2022 гг. (после внедрения). Также проспективно исследовали данные о планировании и исходах последующих беременностей у женщин после завершения

беременности, осложнившейся патологической имплантацией/врастанием плаценты с сохранением детородной функции (группа наблюдения) (Рисунок 2.1).

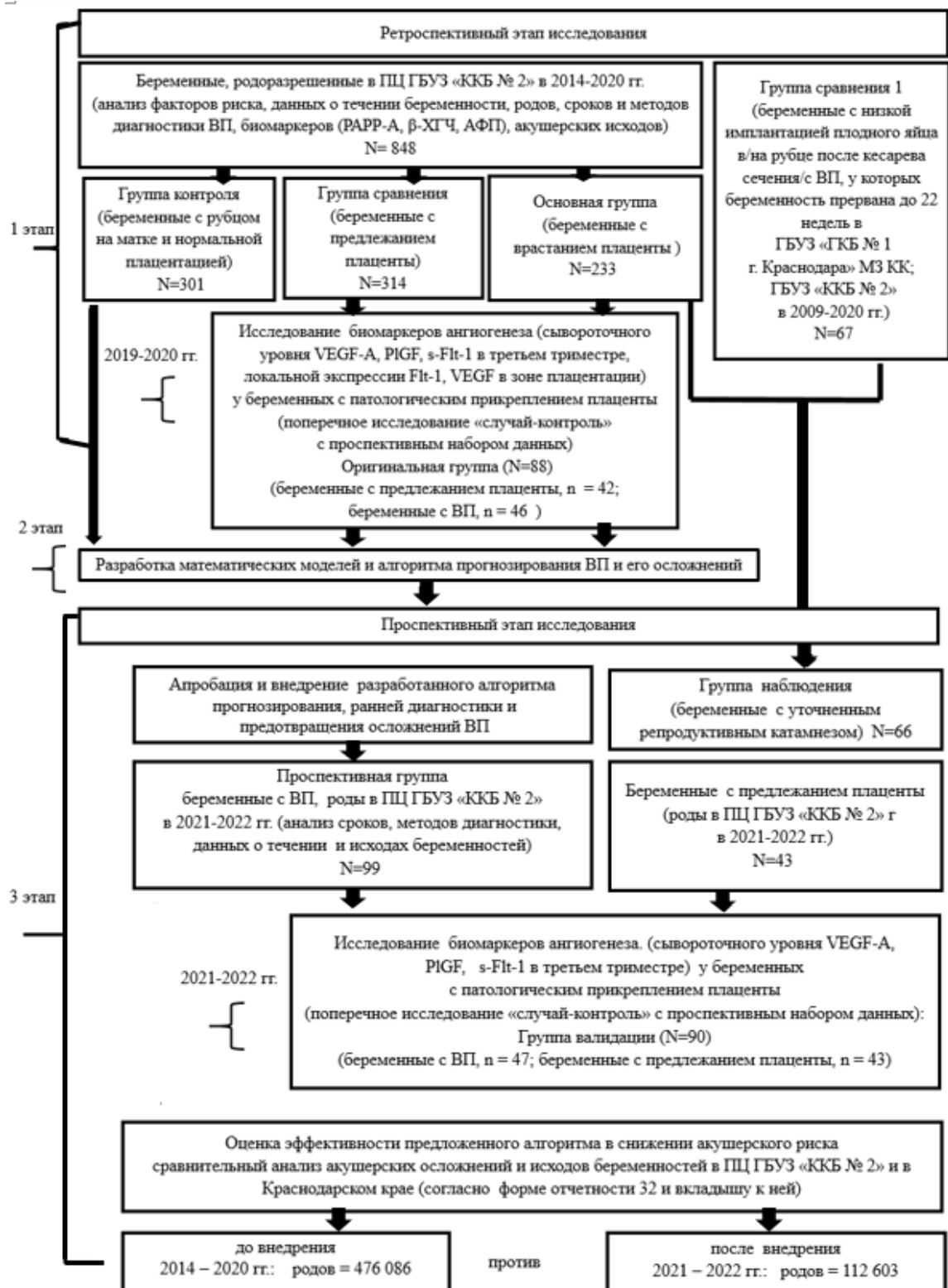


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

Критерии включения в основную группу, в проспективную группу: родоразрешение после 22+0 недель беременности, ВП (код МКБ-10 О43.2), верифицированное клинически при родоразрешении и/или при гистологическом исследовании операционного материала; в группу сравнения – родоразрешение после 22+0 недель беременности, предлежание плаценты и/или плацентация по рубцу (коды МКБ-10 О44.0, О44.1), исключение ВП клинически и/или гистологически; в группу сравнения 1 – патологическая имплантация плодного яйца в рубце/в области перешейка матки, врастание плаценты, подтвержденные данными УЗИ и/или клинически/гистологически (коды МКБ-10 О00.8, О43.2), прерывание беременности до 22+0 недель; в контрольную группу – рубец на матке (код МКБ-10 О34.2), нормальная плацентация, факт выполнения биохимического скрининга в первом триместре (РАРР-А, β -ХГЧ, МоМ), роды после 22+0 недель; в группу наблюдения – известные данные репродуктивного анамнеза после завершения беременности с патологической имплантацией/врастанием с сохранением детородной функции.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелая ранняя преэклампсия, наличие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, явившихся показанием к досрочному завершению беременности.

Для исследования значения факторов ангиогенеза в патогенезе ВП и возможностей их использования в прогнозировании и диагностике ВП программа диссертационного исследования предусматривала поперечное исследование «случай–контроль» с проспективным набором данных биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре беременности (Рисунок 2.1).

Пациенток, включенных в исследование с определением биомаркеров в третьем триместре, разделяли на группы в зависимости от этапов основного исследования: оригинальную группу (n=88) формировали из числа беременных первого этапа исследования (основной группы и группы сравнения). Группу валидации (n=90) создавали последовательно с оригинальной из числа пациенток с врастанием плаценты третьего проспективного этапа исследования, а также из беременных с предлежанием плаценты, не вошедших в исследование в

соответствии с дизайном, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2021–2022 гг. и соответствовавших критериям включения/исключения.

Мощность исследования и объемы выборок, в том числе для валидации данных, рассчитывали программой R версии 4.2.2 (пакет «rwt») с использованием t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) (для нескольких независимых выборок). С помощью средств ANOVA изучали статистические параметры выборок с применением анализа мощности по алгоритмам, описанным в методологии J. Cohen [127]. Параметрами расчетов выступали: k – число когорт, f – величина эффекта (априори заданная равной 0.4 для нескольких независимых групп), уровень значимости $p = 0,05$. Объемы выборок определялся, исходя из мощности, равной 80%.

Критерии включения: срок беременности 26–38 недель; антенатальный диагноз патологического прикрепления плаценты (предлежание и вращение плаценты) – коды МКБ-10 O.44.0-O44.1 и/или O43.2; информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность; преэклампсия; наличие острых воспалительных процессов (либо стадия обострения хронических); системные аутоиммунные заболевания; пороки/хромосомные аномалии плода; прием лекарственных препаратов, влияющих на ангиогенез; родоразрешение в другом лечебном учреждении при невозможности получить данные о гистологической верификации диагноза «приращения плаценты» (O43.2 согласно МКБ-10).

Забор биологического материала проводился после получения письменного информированного согласия пациентки на участие в исследовании. Исследование одобрено Комитетом по этике ГБУЗ «ККБ № 2» (протокол № 90 от 13.11.2019 г.).

В рамках исследования биомаркеров с проспективным набором данных выполняли анализ образцов крови, взятых антенатально, на сывороточные маркеры ангиогенеза (PlGF, sFlt-1, VEGF-A). Биохимический анализ биомаркеров осуществляли у всех пациенток оригинальной группы одновременно после достижения необходимого для исследования объема выборки. В дополнение к

стандартному гистологическому исследованию тканей, полученных при оперативном родоразрешении пациенток оригинальной группы, в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ДККБ (зав. отделением - главный внештатный детский специалист по патологической анатомии МЗ РК Морозова Р.В.) выполняли иммуногистохимическое исследование плаценты, миометрия в области плацентации. Оценивали локальную экспрессию биомаркеров ангиогенеза, сопоставляли полученные данные с сывороточным уровнем биомаркеров. В группе валидации определяли сывороточный уровень биомаркеров с соблюдением правил, описанных для оригинальной группы, иммуногистохимическое исследование операционного материала не проводили.

Полученные при исследовании оригинальной группы данные использовали для разработки математических моделей диагностики вращающейся плаценты и его осложнений с учетом сывороточного уровня биомаркеров. Результаты, полученные в группы валидации, использовали для проверки воспроизводимости результатов.

2.2 Клинические методы

У всех пациенток исследованной выборки анализировали клинические характеристики: возраст, акушерско-гинекологический анамнез [менструальную функцию, гинекологические заболевания, операции на матке, бесплодие, попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), количество беременностей, число родов, число кесаревых сечений (КС), осложнения при предыдущих беременностях и в послеродовом периоде; др.], индекс массы тела (ИМТ), соматическую и акушерскую коморбидность, наличие никотиновой зависимости, сроки взятия на учет и течение беременности; показатели объективного исследования в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве (Приказ МЗ РФ от 1.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [44], далее Приказ

МЗ РФ от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [43], Клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность», 2020 г. [26]) Учитывали особенности течения беременности; срок беременности на момент родоразрешения; экстренный/неотложный порядок родоразрешения, показания к экстренному родоразрешению, методы интраоперационного гемостаза, объем операции при родоразрешении; объем интраоперационной кровопотери; наличие массивной кровопотери; потребность в гемотрансфузии, потребность в трансфузии свежезамороженной плазмы крови; использование аутогемотрансфузии (аппарат Cell Saver), наличие и структуру интра- и послеоперационных осложнений; длительность пребывания в стационаре после завершения беременности; необходимость повторных хирургических вмешательств, повторных госпитализаций.

Критерием экстренного родоразрешения считали выполнение операции кесарева сечения при наличии угрозы жизни женщины или плода [31]. Кровопотерю в родах оценивали визуально и гравиметрическим методом, использовали данные абсолютной кровопотери и в мл/кг веса роженицы, массивной считали кровопотерю не менее 1,5 литра (25–30% объема циркулирующей крови) одномоментно, либо не менее 2,5 литров (50% объема циркулирующей крови) за 3 часа [29; 63].

2.3 Методы визуализации

2.3.1 Ультразвуковые методы исследования

У всех пациенток, включенных в исследование, антенатально выполняли ультразвуковые исследования (УЗИ). При ретроспективном анализе данных УЗИ учитывали срок беременности на момент исследования, уровень медицинской организации в которой выполнялось исследование, количество УЗИ во время беременности, срок гестации, в котором впервые было заподозрено ВП, совпадение

заключения УЗИ о вероятности ВП с заключением МРТ (при наличии), с клиническим диагнозом и гистологическим (при наличии) заключением.

В анализе протоколов УЗИ и изображений (при их наличии) в первом триместре беременности учитывали данные о положении плодного яйца (ПЯ) в полости матки, локализации, структуре ветвистого хориона/плаценты, толщине, структуре миометрия в области плацентарной площадки, длине шейки матки, взаиморасположении плаценты и внутреннего зева шейки матки. Ультразвуковыми признаками патологической плацентации в первом триместре беременности считали: локализацию ПЯ/трофобласта в нижней половине полости матки при расположении центра ПЯ дистальнее середины отрезка, соединяющего дно тела матки и наружный зев шейки матки в средне-сагиттальном сечении (Рисунок 2.2) согласно методике, предложенной I. Timor-Tritsch et al. [154], в области рубца/перешейка либо в нише, окруженной миометрием, отдельно от полости матки (Рисунок 2.3); истончение (менее 3 мм), отсутствие миометрия между плодным яйцом и стенкой мочевого пузыря (Рисунок 2.4); присутствие гиперваскулярного паттерна в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) с низкорезистентным трофобластическим типом кровотока (пульсационный индекс менее 1,0 при спектральной доплерометрии) (Рисунок 2.5) в области рубца/перешейка при положительном тесте β -ХГЧ, отрицательный признак соскальзывания (sliding-sign); деформация (выбухание в сторону мочевого пузыря) контура матки в области имплантации (Рисунок 2.6); наличие эхонегативных зон в трофобласте (Рисунок 2.7) [176; 328]. Для оценки степени васкуляризации патологического паттерна по данным ЦДК использовали балльную оценку согласно рекомендациям консенсуса MUSA (1 балл – нет цветовых локусов; 2 балла – единичные локусы; 3 балла – умеренный кровоток; 4 балла – обильный кровоток) [340]. При наличии ретрохориальных гематом, других признаков, их также учитывали.

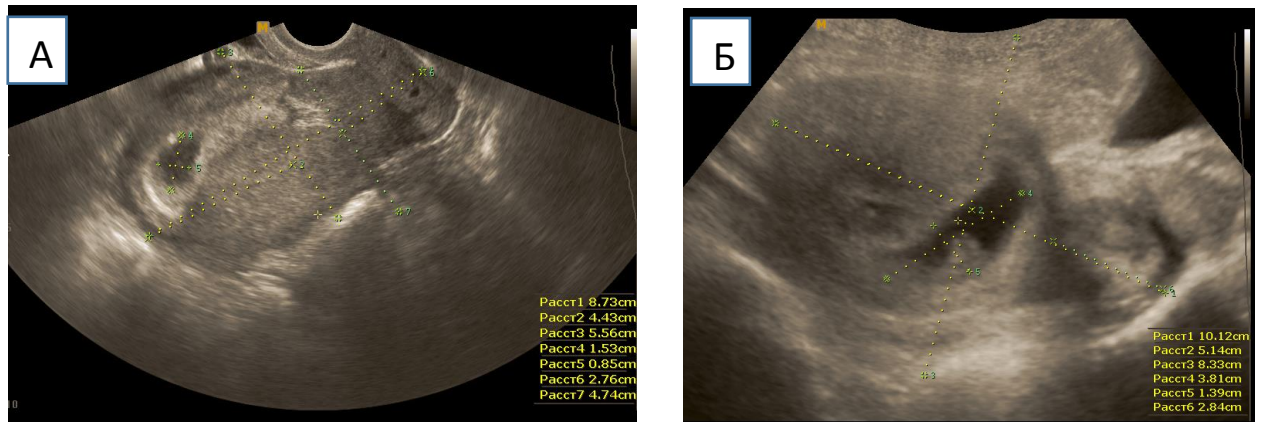


Рисунок 2.2 – Определение положения плодного яйца в полости матки:
А – нормальное положение ПЯ в полости матки; Б – низкое положение ПЯ в
полости матки (пояснение в тексте)



Рисунок 2.3 – Плодное яйцо расположено в нише, окруженной миометрием,
отдельно от полости матки



Рисунок 2.4 – Отсутствие визуализации миометрия между плодным яйцом и
стенкой мочевого пузыря

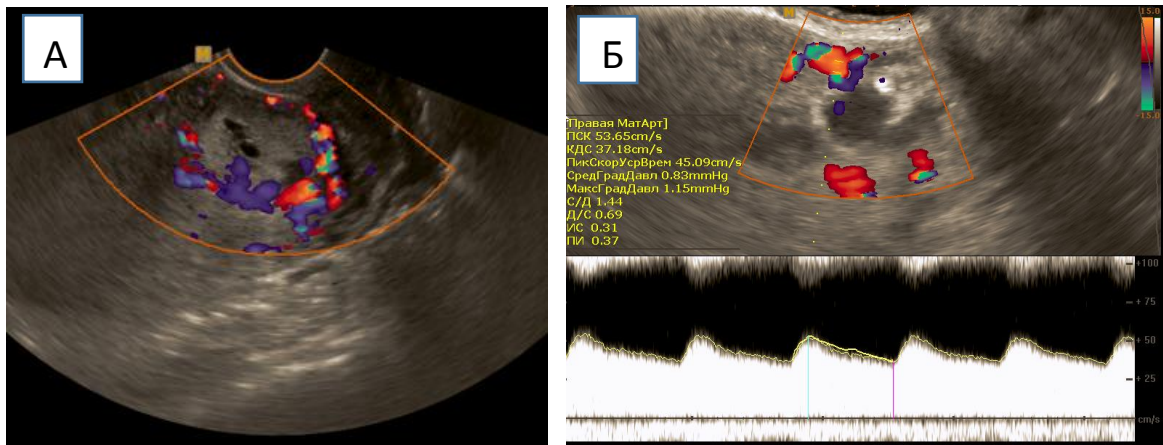


Рисунок 2.5 – Гиперваскулярный паттерн в режиме ЦДК: А – режим ЦДК; Б – сочетание режимов ЦДК и спектральной доплерографии

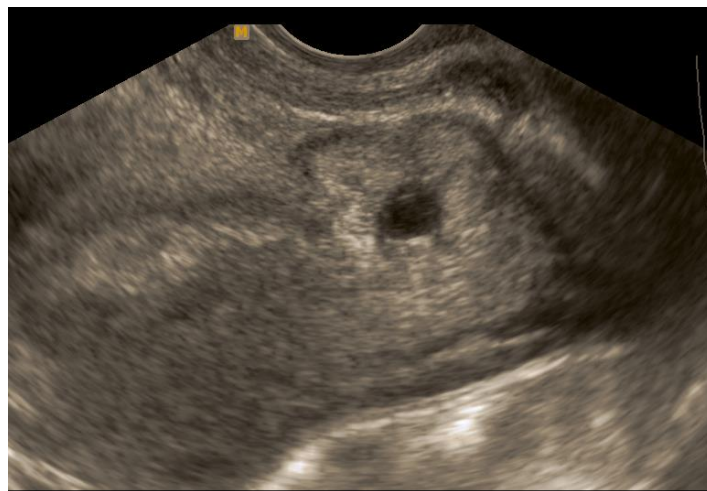


Рисунок 2.6 – Выбухание контура матки в сторону мочевого пузыря в области имплантации

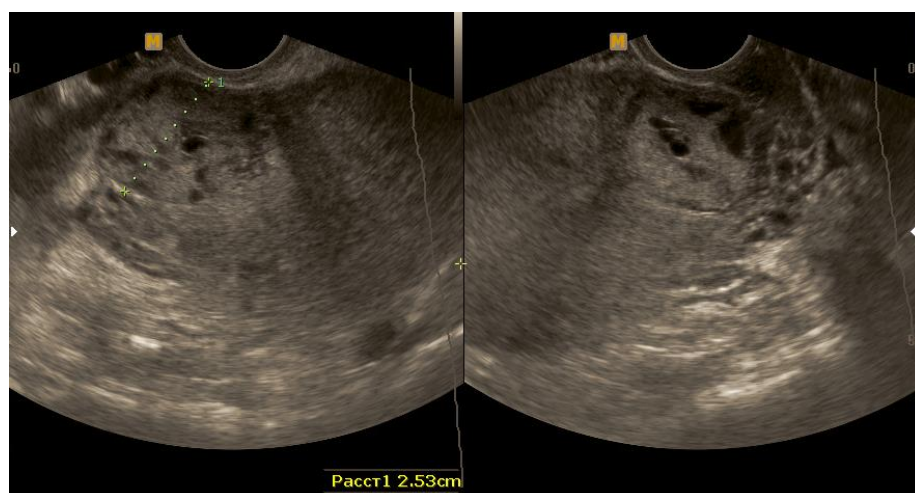


Рисунок 2.7 – Эхонегативные зоны в трофобласте

Признаки врастания плаценты классифицировали и учитывали в соответствии с рекомендациями консенсуса FIGO по пренатальной диагностике и скринингу врастания плаценты [176] и Европейской рабочей группой по аномально инвазивной плаценте (EW-AIP) [299; 300], дополнительно учитывали длину и структурные особенности шейки матки, толщину плаценты. Известно, что асимметричное утолщение плаценты в нижнем сегменте матки повышает вероятность ВП [229; 329]. При асимметрии в толщине плаценты, определяли показатели толщины для верхней и нижней её третей.

Определяли:

- отсутствие гипоэхогенной ретроплацентарной зоны (Рисунок 2.8);

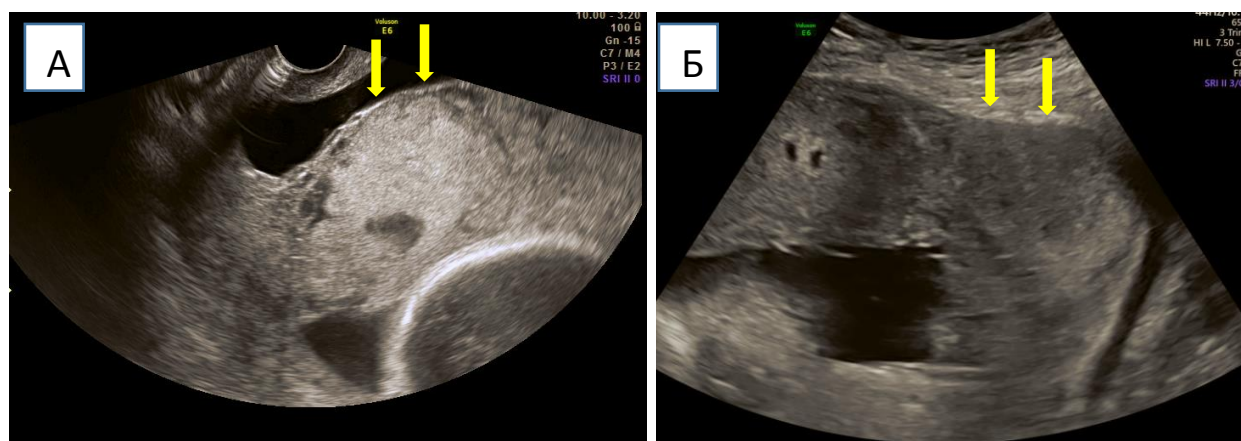


Рисунок 2.8 – Визуализация гипоэхогенной ретроплацентарной зоны

А – гипоэхогенная ретроплацентарная зона сохранена; Б – гипоэхогенная ретроплацентарная зона утрачена на значительном протяжении (стрелки)

- прерывистость задней стенки мочевого пузыря (утрата, неоднородность гиперэхогенной линии между серозой передней стенки матки и слизистой мочевого пузыря) (Рисунок 2.9), фокальные экзофитные массы;

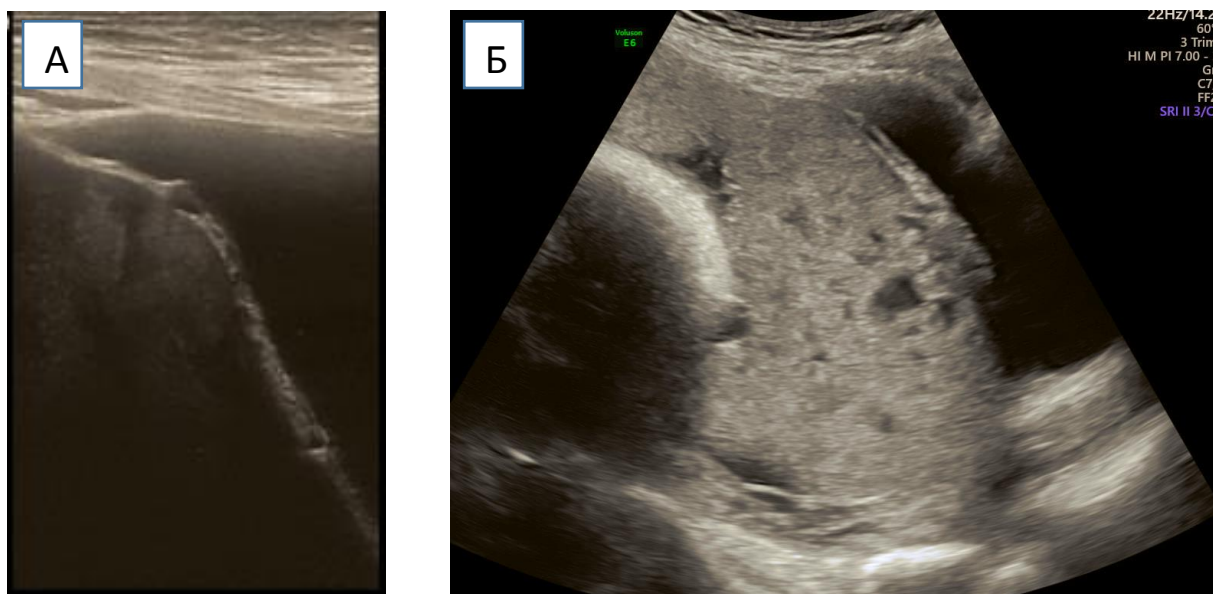


Рисунок 2.9 – Неоднородность линии между передней стенкой матки и слизистой мочевого пузыря в области плацентарной площадки: А – при исследовании линейным датчиком; Б – при исследовании конвексным датчиком

- истончение миометрия в ретроплацентарной зоне (Рисунок 2.10);

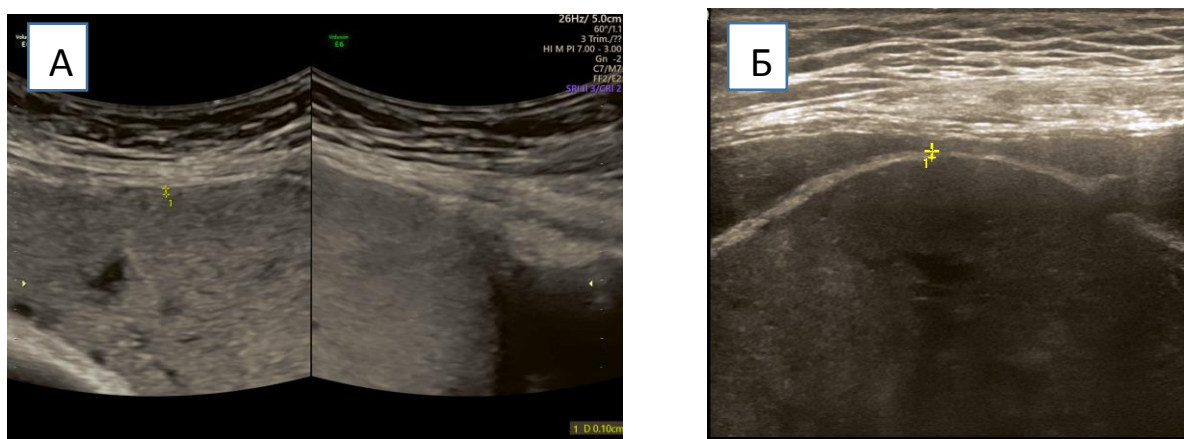


Рисунок 2.10 – Истончение, отсутствие визуализации миометрия в области плацентарной площадки: А – продольное сканирование области контакта стенки матки с париетальной брюшиной; Б – поперечное сканирование при умеренно наполненном мочевом пузыре

- взбухание стенки матки в области плацентации (Рисунок 2.11);

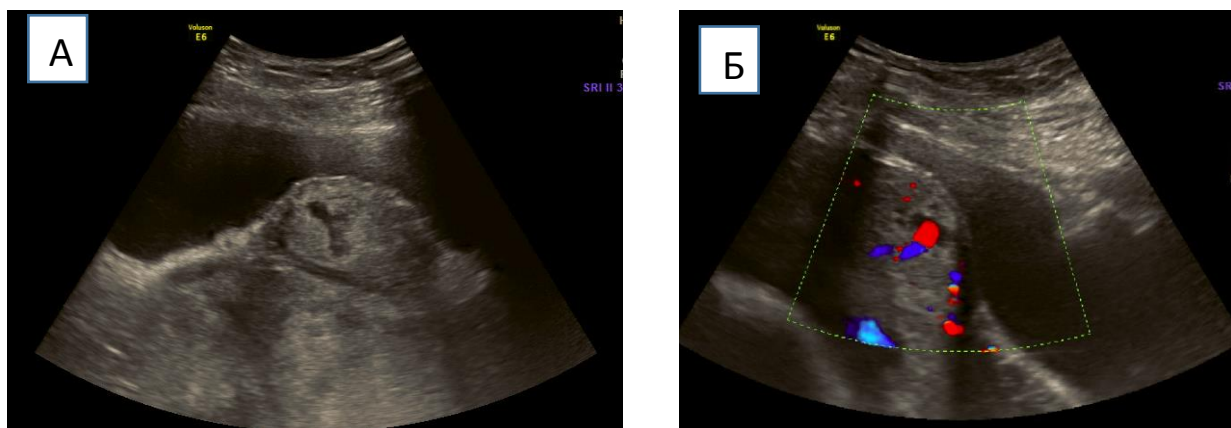


Рисунок 2.11 – Сочетание локального выбухания стенки матки в зоне плацентации, множественных лакун: А – поперечное сканирование; Б – продольное сканирование

- дополнительно учитывали толщину плаценты в зоне плацентации (Рисунок 2.12);



Рисунок 2.12 – Утолщение плаценты в нижнем сегменте матки (зоне врастания): А – верхняя трети плаценты; Б – нижняя треть плаценты

- при оценке данных ЦДК фиксировали сосуды, питающие лакуны; признаки субплацентарной гиперваскуляризации; утеро-везикальной гиперваскуляризации; сосудистые «мостики» (Рисунок 2.13);

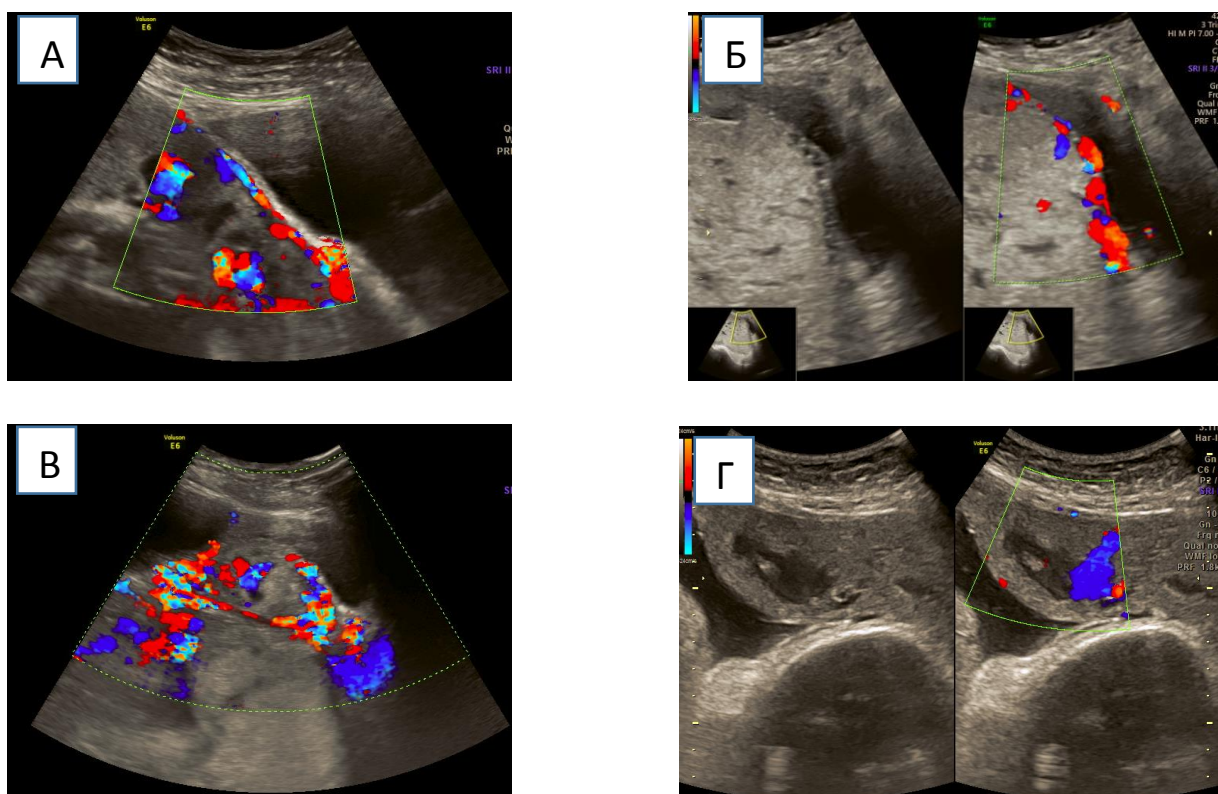


Рисунок 2.13 – Признаки врастания плаценты в режиме ЦДК: А – субплацентарная гиперваскуляризация; Б – сосудистые «мостики»; В – утеровезикальная гиперваскуляризация; Г – сосуды, «питающие» лакуны

- наличие множественных лакун с турбулентным кровотоком по данным В-режима и доплерографии (Рисунок 2.14);

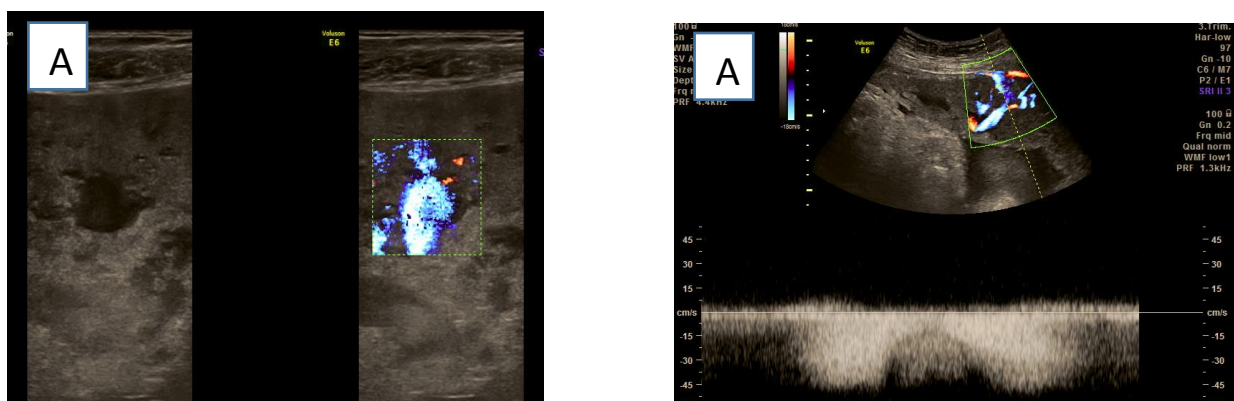


Рисунок 2.14 – Крупные лакуны с «питающими» сосудами в плаценте:
А – дуплексное сканирование; Б – триплексное сканирование

- при трансвагинальной эхографии уточняли положение нижнего края плаценты относительно внутреннего зева шейки матки, определяли длину шейки матки согласно рекомендациям Фонда медицины плода (<https://fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>), структуру шейки матки, наличие сосудов, пенетрирующих из плаценты в шейку матки (Рисунок 2.15);

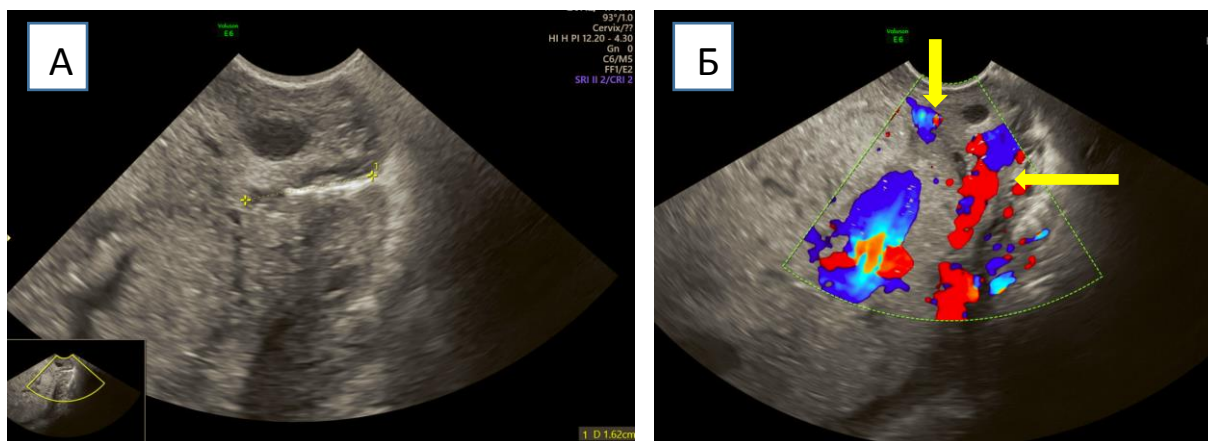


Рисунок 2.15 – Определение длины шейки матки: А – в режиме ЦДК; Б – пенетрации сосудов плаценты (стрелка) в строуму шейки матки при трансвагинальной эхографии

- внутриплацентарную гиперваскуляризацию в режиме 3Д определяли по наличию разнокалиберных извилистых сосудов с неравномерным распределением в толще плаценты (Рисунок 2.16).

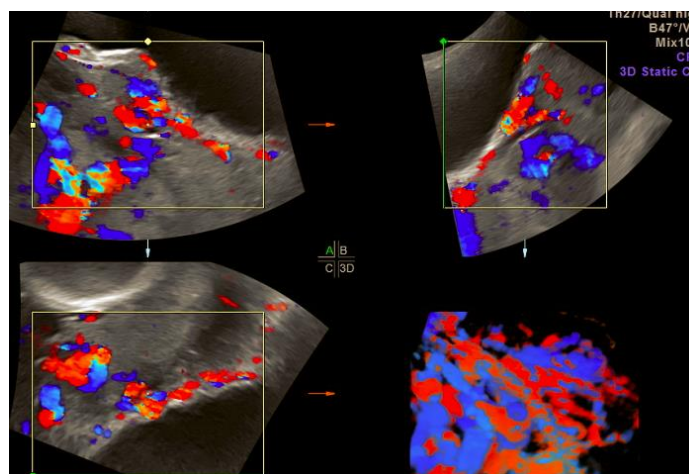


Рисунок 2.16 – Интраплацентарная гиперваскуляризация в режиме 3Д реконструкции

- при наличии других особенностей (нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, ретроплацентарная гематома, др.) их также учитывали.

В ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК УЗИ выполняли на сканерах SonoAce 8000 и Accuvix AV10 (Medison, Южная Корея). В центре перинатальной диагностики ПЦ в структуре ГБУЗ «ККБ № 2» УЗИ выполняли на сканерах Accuvix AV10 (Samsung Medison, Южная Корея), Voluson S8, Voluson E6, Voluson E8 (GE Medical Systems, Zipf, Австрия), оснащенных мультимодальными датчиками для абдоминальных и эндокавитальных исследований.

2.3.2 Магнитно-резонансная томография

В анализ включали данные МРТ, выполненные в отделении лучевой диагностики ГБУЗ «ККБ № 2» (аппарат Vantage TITAN, Toshiba;), с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла с использованием T1, T1(FS); T2; T2-SSFP взвешенных изображений и толщине срезов 3,0 мм; 4,0 мм. Анализировали срок беременности на момент выполнения МРТ, признаки ВП, согласно рекомендациям консенсуса Society of Abdominal Radiology (SAR) и European Society of Urogenital Radiology (ESUR) [329], совпадение/расхождение с данными УЗИ, с данными ПГИ о наличии врастания плаценты. Как критерии ВП в третьем триместре беременности учитывали: утрату непрерывности внутреннего слоя миометрия (утрату низкоинтенсивной по T2 изображению ретроплацентарной линии), выбухание в области плацентации, сигнал неоднородной интенсивности в проекции плаценты, гипоинтенсивные внутриплацентарные зоны/тяги на T2-взвешенном изображении, патологически извитые плацентарные сосуды (абнормальный кровоток плацентарной площадки); расширенные лакуны (абнормальный интраплацентарный кровоток) (Рисунок 2.17); истончение миометрия; отсутствие границы между маткой и задней стенкой мочевого пузыря (прерывистость задней стенки мочевого пузыря); фокальные экзофитные массы в просвете мочевого пузыря; плацентарные ишемические инфаркты. Также отмечали прерывистость контура миометрия в зоне патологической плацентации.

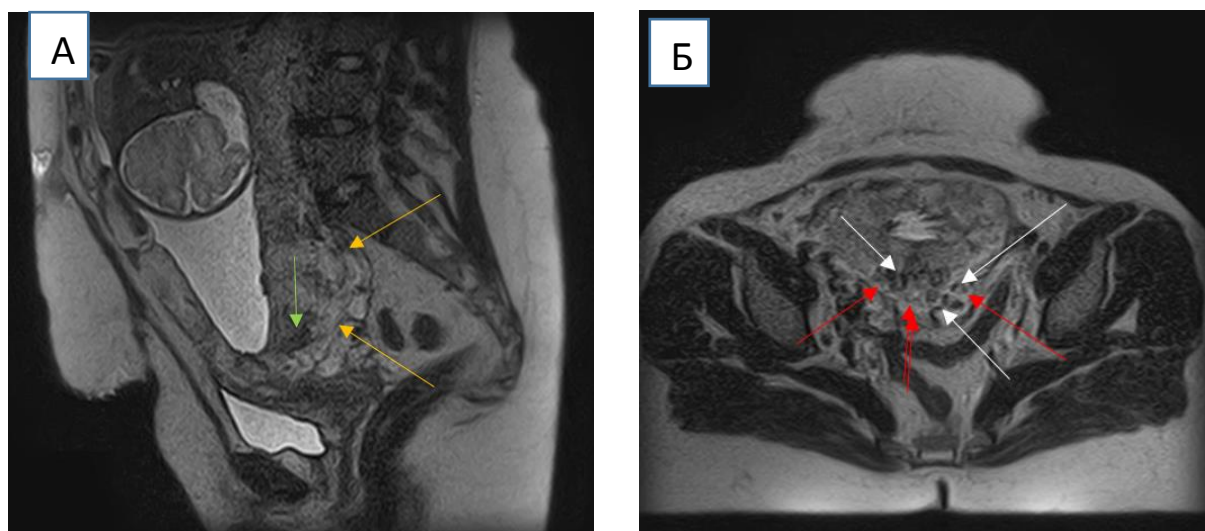


Рисунок 2.17 – МРТ признаки врастания плаценты при её локализации по задней стенке матки: выбухание в области плацентации с утратой непрерывности внутреннего слоя миометрия (желтые стрелки); сигнал неоднородной интенсивности в проекции плаценты (белые стрелки); гипоинтенсивные внутриплацентарные зоны/тяжи на T2-взвешенном изображении (зеленые стрелки); патологически извитые плацентарные сосуды (красные стрелки):
А – сагиттальное сечение; Б – аксиальное сечение

Формализованные данные признаков визуализирующих методов исследования каждой пациентки вносили в таблицу Excel и подвергали статистической обработке наряду с клиническими, анамнестическими, лабораторными данными и проч.

2.4 Потенциальные серологические биомаркеры врастания плаценты

2.4.1 Биомаркеры, определяемые в первом и втором триместрах беременности

Определение уровня белка, ассоциированного с беременностью (pregnancy-associated plasma protein A - PAPP-A) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (human chorionic gonadotropin, free beta-subunit - β -ХГЧ) в сыворотке крови в сроке беременности

11 недель+0 дней–13 недель+6 дней выполняли в рамках биохимического скрининга хромосомных аномалий и нарушений развития плода в соответствии с Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н [44], далее в соответствии с Приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н [43], у беременных, состоящих на учете в государственных медицинских организациях на территории Краснодарского края, в Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации в структуре ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» в соответствии с Приказом МЗ КК от 22 мая 2014 года № 2408 «О проведении пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребёнка в Краснодарском крае», далее – с Приказом МЗ КК от 01 февраля 2021 года № 363 «Об организации проведения оценки антенатального развития плода в Краснодарском крае».

Данные уровня PAPP-A и β -ХГЧ рассчитывали в кратных медиане (multiples of median – MoM) программой Astraia (Astraia FMF – First Trimester Screening for Trisomy 21. Version 3.0, Germany) с помощью иммунофлуориметрического анализатора AutoDELFIA («Wallac Oy» Финляндия). Автономное программное обеспечение AutoDelfia32 Номер версии - 2.1 Rev.3 и выше; набор реагентов AutoDELFIA PAPP-A kit и Free hCGb kit («Wallac Oy» Финляндия). В случае взятия на учет по беременности позже регламентированных сроков комбинированного скрининга первого триместра в Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации выполняли биохимический скрининг второго триместра (анализ сывороточных маркеров в 16–18 недель беременности). Данные уровней α -фетопротейна (АФП) и β -ХГЧ рассчитывали в MoM программой Life Cycle (Финляндия) с помощью иммунофлуориметрического анализатора VICTOR (Wallac 1420, Финляндия); набор реагентов «DELFIA hAFP/Free hCGb Dual kit» («Wallac Oy» Финляндия).

2.4.2 Биомаркеры, исследованные в третьем триместре беременности

У пациенток группы с проспективным набором материала при сроке беременности 26–38 недель выполняли дополнительный анализ уровня биохимических маркеров ангиогенеза (плацентарного фактора роста – PlGF; растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 – sFlt-1; сосудистого эндотелиального фактора роста А – VEGF-A) в периферической крови. После забора образца крови из периферической вены в вакуумную пробирку с активатором свертывания и экспозиции при комнатной температуре в течение 30 мин. проводили центрифугирование образца в течение 15 мин. при частоте оборотов 2,5 тыс./мин. с центробежным ускорением RCF 1100 G (центрифуга «Liston» C2202 (www.liston.ru). Далее образцы сыворотки немедленно замораживали и хранили при температуре минус 80 град. С до выполнения анализа. Измерения и обработку результатов иммуноферментного анализа выполняли с использованием автоматического фотометра для микропланшетов INVITROLOGIC (ООО «Медико-биологический Союз», Россия). Количественный анализ сывороточных маркеров ангиогенеза выполняли с использованием иммуноферментного набора для количественного определения рецептора 1 человеческого васкулоэндотелиального фактора роста (sFlt-1) (Bender MedSystems Австрия, BMS268/3 h VEGF-R1), кат. № BMS268/3; иммуноферментного набора для количественного определения человеческого плацентарного фактора роста (PlGF) в супернатантах клеточных культур, сыворотке, плазме и моче (R&D Systems США, Inc., Quantikine® Human PlGF Immunoassay), кат. № DPG00 и иммуноферментного набора для количественного определения человеческого васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) (Bender MedSystems Австрия, BMS277/2 h VEGF-A), кат. № BMS277/2.

Предел измерений на фотометре INVITROLOGIC составлял для PlGF: 7-1000 пг/мл; для VEGF-A: 7,9-1000 пг/мл; для sFlt-1: 0,03-10,0 нг/мл. Коэффициент вариации воспроизводимости для sFlt-1 внутри одной серии составлял 5,5%, между сериями – 5,1%; для PlGF – 5,4% и 11,2%; для VEGF-A – 6,2% и 4,3%,

соответственно. Сравнение результатов sFlt-1/PlGF проводили с референсными значениями, рекомендованными к использованию в качестве нормативов, полученными для беременных женщин, проживающих в Российской Федерации [16].

2.5 Методы родоразрешения беременных с вращением плаценты

Выбор метода родоразрешения пациенток определяли в соответствии с антенатальным диагнозом, техническими возможностями ПЦ, локальным клиническим протоколом. Пациенткам с рубцом на матке и нормальной плацентацией в отсутствие коморбидности, определяющей показания к КС, предлагали попытку вагинальных родов. В случае отказа пациентки с рубцом на матке от вагинальных родов и с учетом коморбидности выполняли плановое КС. При наличии истончения миометрия в области рубца на матке производили метропластику с гистологическим исследованием иссеченного участка миометрия. При предлежании плаценты выполняли плановое абдоминальное родоразрешение с разрезом на матке выше края плаценты для исключения трансплацентарного извлечения плода.

До внедрения рентгенхирургических методов лечения в ГБУЗ «ККБ № 2» в 2015 году пациенткам с подозрением на ВП выполняли нижне-срединную лапаротомию, донное КС. После извлечения плода и пересечения пуповины при визуальных признаках прорастания плаценты до серозной оболочки матки и за её пределы выполняли гистерэктомию. В отсутствие визуальных признаков рl. percreta и при частичном отделении последа выполняли метропластику с иссечением рубца после предшествующего КС в области плацентарной площадки. В качестве дополнительной меры хирургического гемостаза выполняли двустороннюю перевязку восходящих ветвей маточных артерий, в единичных случаях – внутренних подвздошных артерий. При неэффективности гемостаза производили гистерэктомию.

С 2015 г. (после апробации и освоения методики) локальный протокол ПЦ в структуре ГБУЗ «ККБ № 2», на базе которого выполнялось исследование, предусматривает плановое оперативное абдоминальное родоразрешение пациенток с антенатальным диагнозом ВП (по данным УЗИ и/или МРТ) в рентгенооперационной с соблюдением этапности. Первый этап включает двустороннюю катетеризацию общих бедренных артерий по методу Сельдингера с установкой баллонных катетеров в проксимальные и приустьевые отделы общих подвздошных артерий с перекрытием проксимальных отделов внутренних подвздошных артерий и общих подвздошных (выполняет рентгенэндоваскулярный хирург). После флюороскопического контроля положения баллонов хирург (акушер-гинеколог) производит нижнесрединную лапаротомию, донное КС (при предлежании плаценты). После извлечения ребенка и пересечения пуповины при наличии признаков ВП донный разрез на матке ушивается отдельными узловыми швами с погружением культи пуповины в полость матки. Следующим этапом рентгенэндоваскулярный хирург проводит прерывистую внутрисосудистую баллонную окклюзию с манометрическим контролем внутрипросветного давления, а акушер-гинеколог выполняет метропластику с иссечением миометрия в области рубца после ранее выполненного КС и плацентарной площадки. После удаления плаценты с иссеченной стенкой матки с участком ВП с целью профилактики послеродового кровотечения (ПРК) вводится карбетоцин. При технических сложностях отделения стенки матки от мочевого пузыря, наличии спаек, инвазии плаценты за пределы матки к операции привлекаются профильные смежные специалисты. Трансфузиолог выполняет восполнение кровопотери, в том числе аппаратной реинфузией аутологичной взвеси эритроцитов с использованием системы «Cell Saver». Гистерэктомия выполняется при большой площади вставания, обуславливающей невозможность эффективной метропластики сразу после КС, распространении инвазии в строму шейки матки, либо при неэффективности гемостаза с массивной кровопотерей в случае метропластики. В случае развития гипотонического кровотечения на этапе метропластики используются дополнительные методы гемостаза:

медикаментозные (транексамовая кислота, мизопропрост), управляемая внутриматочная баллонная тампонада, компрессионные швы на матку, эмболизация маточных артерий.

С 2019 года в ПЦ внедрена методика временного турникетного гемостаза, разработанная в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, включающая компрессию сосудов с помощью билатеральных турникетных жгутов на основания широких связок и шеечно-перешеечную область матки, в том числе в сочетании с баллонной тампонадой влагалища вагинальным катетером Жуковского [74; 91].

Срок родоразрешения определяли согласно анамнестическим и клиническими данными. У пациенток с рубцом на матке при отсутствии признаков ВП плановое родоразрешение выполняли в сроке доношенной беременности (при нормальной плацентации не менее 38+0 недель; при предлежании плаценты не менее 37+0 недель). У пациенток с антенатальным диагнозом ВП с учетом рекомендации FIGO [174] при отсутствии в анамнезе повторных эпизодов кровянистых выделений из половых путей, подтекания околоплодных вод, сократительной активности матки и удовлетворительном состоянии плода по данным физикального обследования, кардиотокографии, доплерометрии плодово-плацентарного кровотока плановое родоразрешение выполняли в 36–37 недель гестации.

2.6 Морфологические и иммуногистохимические методы

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе операции (резецированная стенка матки с неотделившимся участком плаценты при выполнении метропластики, матка в случаях гистерэктомии, плацента) осуществляли в соответствии с приказом МЗ РФ от 24 марта 2016 г. № 179н «О правилах проведения патологоанатомических исследований» [42]. Полученный во время операции материал [плацента, фрагменты миометрия (при метропластике) или матка в случаях ГЭ] немедленно фиксировали в 10% нейтральном

забуференном формалине. Далее выполняли вырезку с учётом необходимого для исследования объема тканей с обязательным забором материала из зоны плацентарной площадки с подлежащей стенкой матки на всю глубину, которые проводили через вакуумный гистологический процессор, с заливкой в парафин и последующей окраской гематоксилин-эозином. Использовали прибор для гистологической проводки закрытого типа Tissue-Tek VIP™5Jr, прямой светооптический микроскоп Nikon Eclipse 80i. Гистологические критерии вставания плаценты определяли в соответствии с рекомендациями FIGO [216].

Иммуногистохимический анализ (ИГХ) выполняли в случаях наличия письменного информированного согласия на исследования в научных целях у пациенток, включенных в группу исследования уровня маркеров ангиогенеза.

Для ИГХ исследования использовали иммуногистостейнер Ventana BenchMark XT, антитела: FLT-1/VEGFR1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1) кроличий поликлональный; VEGF (Vascular endothelial growth factor) мышинный моноклональный; CD34 (QB End/10) мышинный моноклональный, Cytokeratin 7 (SP52) кроличий моноклональный; Desmin (DE-R-11) мышинный моноклональный.

Методика: ИГХ выполняли на депарафинированных срезах толщиной 3 мкм после антигенного демаскирования (метод высокотемпературной обработки в кислой среде pH 6.0) с применением авидино-биотиновых ферментных систем детекции. Использовали хромогенные субстраты двух цветов Ventana Medical Systems набор UltraView Universal DAB Detection Kit и систему детекции XT UltraView RED v3 с гистологическим контрастированием гематоксилином Майера. Результаты иммунопероксидазного связывания оценивали на прямом светооптическом микроскопе Nikon Eclips 80i.

Для исследования экспрессии Flt-1 (Flt-1/VEGFR1 Rabbit Polyclonal Antibody) использовали систему детекции Ultra View Universal DAB Detection Kit. Подготовка образцов включала разведение первичных антител 1:50 (без учета принадлежности образца к клинической группе). Выполняли депарафинизацию среза, кондиционирование среза (демаскировка антигена) Cell Conditioning 1 увеличенное (60 минут), первичную инкубацию в течение 120 минут при 37°C,

контрастное окрашивание Hematoxylin II – 16 минут, последующее окрашивание Bluing Reagent – 8 минут. Ручную микрофотографию использовали для стадирования зон нормальной и избыточной фиксации реактива. Из оценки исключали ворсины с перивиллезным фибриноидом и патологическими изменениями (например, инфаркты).

Для исследования экспрессии VEGF (anti-VEGF Primary Antibody) использовали систему детекции UltraView Universal DAB Detection Kit. Выполняли депарафинизацию среза, кондиционирование среза (демаскировку антигена) Cell Conditionning 2 стандартное (60 минут), первичную инкубацию в течение 120 минут при 37°C, контрастное окрашивание Hematoxylin II – 20 минут, последующее окрашивание Bluing Reagent – 4 минуты.

Для исследования экспрессии CD34 [anti-CD34 (QEnd/10) Primary Antibody], использовали систему детекции UltraView Universal DAB Detection Kit. Выполняли депарафинизацию среза, первичную инкубацию в течение 16 минут при 37°C, контрастное окрашивание HematoxylinII – 16 минут, последующее окрашивание Bluing Reagent – 4 минуты.

Для исследования экспрессии Cytokeratin 7 [anti-Cytokeratin 7 (SP52)) + Desmin (anti-Desmin (DE-R-11)] применяли двойное окрашивание. Использовали систему детекции UltraView Universal DAB Detection Kit и XT UltraView RED v3. Применяли процедуру: XT IHC DS uDAB-uRed v3. Выполняли депарафинизацию среза, кондиционирование среза (демаскировку антигена) Cell Conditionning 2 стандартное (60 минут), первичную инкубацию антитела Desmin в течение 120 минут при 37°C, денатурацию антитела – 4 минуты при 90°C, первичную инкубацию антитела Cytokeratin 7 – 16 минут при 37°C, контрастное окрашивание HematoxylinII – 20 минут, последующее окрашивание Bluing Reagent – 4 минуты.

Полуколичественную оценку интенсивности фиксации Flt-1 ворсинами хориона и децидуальными клетками проводили по оригинальной порядковой шкале, которая включала следующие категории: интенсивная фиксация более 70% (3 балла); умеренная фиксация от 30 до 70% (2 балла); слабая фиксация менее 30%

(1 балл), (Рисунок 2.18) с которой далее сравнивали исследуемые образцы. Средние значения для показателей, согласно балльной оценке по предложенной шкале представляли как Me (Q_1 – Q_3).



Рисунок 2.18 – Шкала выраженности окраски к анти-Flt-1 при ИГХ исследовании (x 100)

2.7 Методы ведения беременности в рубце после кесарева сечения

Пациенткам, включенным в группу сравнения 1 ретроспективного этапа исследования, с диагностированной в первом триместре патологической имплантацией – беременностью в рубце после кесарева сечения, имплантацией на рубце/в области перешейка матки при наличии медицинских показаний (неразвивающаяся беременность, кровотечение, беременность в рубце после кесарева сечения), либо в случае отказа пациентки после консультирования от вынашивания беременности с высоким риском акушерских осложнений, с целью прерывания беременности использовали как консервативные, так и хирургические методы лечения:

- выскабливание стенок полости матки, либо вакуум-аспирацию полости матки с ультразвуковым контролем хирургического вмешательства;
- выскабливание стенок полости матки, либо вакуум-аспирацию полости матки с УЗ-контролем хирургического вмешательства с предварительной

эмболизацией маточных артерий (ЭМА) под Rh-телевизионным контролем с целью обеспечения временного гемостаза. ЭМА выполняли на рентген-диагностической хирургической передвижной установке РТС-612 (Рентгенпром, Россия). В качестве эмболизирующего агента использовали склерозирующие сферы «Эмбокс-С» 500–700 мкм;

- локальное введение метотрексата в плодное яйцо с трансвагинальной ультразвуковой навигацией по методике I. Timor-Tritsch et al. [337]. Условиями введения метотрексата являлись: гемодинамическая стабильность; готовность и доступность пациентки к последующему наблюдению; отсутствие повышенной чувствительности к метотрексату [24, 25]. Противопоказаниями к применению метотрексата являлись: нестабильная гемодинамика, хронические заболевания печени, легких, почек, иммунодефицит, язвенная болезнь, заболевания крови (тяжелая анемия, лейкопения, тромбоцитопения), период после вакцинации [инструкция к препарату «Метотрексат» - https://www.vidal.ru/drugs/methotrexate__13437]. Методика предусматривала введение в ПЯ метотрексата в разовой дозе из расчета 50 мг/м^2 поверхности тела пациентки. Для введения использовали портативный УЗ-сканер Logiq-100 (GE Healthcare) с насадкой для инвазивных вмешательств для трансвагинального датчика и пункционные иглы G18; системное внутримышечное введение метотрексата – как дополнение к вышеописанным методикам в разовой дозе 50 мг/м^2 площади поверхности тела пациентки. При сочетании локального и системного введения метотрексата локально вводили не более 50 мг препарата, остальную часть разовой дозы (в зависимости от площади поверхности тела пациентки) вводили внутримышечно. Эффективность оценивали по динамике сывороточного уровня β -ХГЧ на 4 и 7 дни от введения. При снижении уровня β -ХГЧ $\geq 15\%$ от исходного к 7 дню продолжали наблюдение с еженедельным динамическим контролем снижения до уровня менее 5 МЕ/л, при недостаточном снижении/росте β -ХГЧ препарат вводили повторно в той же дозе. Перед введением метотрексата проводили оценку всех возможных противопоказаний к его

применению. Мониторинг состояния пациентки, получающей терапию, соответствовал рекомендациям в соответствии с инструкцией к препарату.

- гистерэктомию лапаротомическим доступом, в том числе с применением ЭМА (при наличии возможности).

Выбор метода лечения определяли в соответствии с клиническим состоянием – при нестабильной гемодинамике, профузном кровотечении методом выбора являлся хирургический гемостаз. При стабильном состоянии, отсутствии кровотечения, противопоказаний и возможности для последующего динамического наблюдения пациенткам, отказавшимся от вынашивания беременности, предлагали как хирургические, так и консервативные методы. Во всех случаях оформляли письменное информированное добровольное согласие пациентки на выбранный метод лечения.

2.8 Методы исследования репродуктивного катамнеза

Для выяснения особенностей репродуктивного катамнеза пациенток с вращением плаценты/беременностью в рубце после КС использовали данные о повторных обращениях в стационар, историй болезней/родов при последующих беременностях, либо гинекологических заболеваниях, а также приглашения для профилактического осмотра с уточнением особенностей репродуктивной функции пациенток, которые проживали на территории обслуживания ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодар» МЗ КК и ГБУЗ «ККБ № 2», телефонный опрос.

2.9 Характеристика использованных статистических методов

Основной объем статистической обработки данных выполняли с помощью статистического пакета SPSS Version 26 (IBM Analytics, Chicago, США).

Сведения о каждой пациентке, включенной в исследование, заносили в базу данных персонального компьютера в виде таблиц в соответствии с описанными выше группами исследования, выполненных в стандартной форме программного

приложения Excel (версия: Microsoft Office Excel 2016). Оценивали средние арифметические показателей (M) и их стандартных отклонений ($\pm SD$) для одномерных нормально распределенных данных, для не подчиняющихся нормальному закону распределения данных – медианы (Me) и межквартильные интервалы (Q_1-Q_3) (модуль программы SPSS Version 26: Описательная статистика → Частоты или Разведочный анализ). Соответствие распределения нормальному закону проверяли тестом Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test) при выборках более 50 наблюдений и тестом Шапиро-Уилка (Shapiro–Wilk test) – при выборках не более 50 наблюдений (модуль программы SPSS Version 26: Описательная статистика → Разведочный анализ, в закладке «Графики» выбирали опцию «Графики и критерии для проверки нормальности»). Для статистического сравнения средних нормально распределенных данных использовали параметрический двусторонний t-критерий (Student's t-test) для сравнения двух независимых выборок и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для сравнения более 2-х независимых выборок (модуль программы SPSS Version 26: Сравнение средних → Т-критерий для независимых выборок / Однофакторный дисперсионный анализ); при отличии данных от критерия нормальности использовали непараметрические критерии: U-теста Манна-Уитни (Manna–Whitney's U-test) (для двух независимых выборок); H-тест Краскала-Уоллиса (Kruskal—Wallis test) (для трех и более независимых выборок) и тест Вилкоксона (Wilcoxon test) (для двух связанных выборок) (модуль программы SPSS Version 26: Непараметрические критерии → Для независимых выборок / Для связанных выборок).

Категориальные данные представляли в виде abs. (%). Для проверки гипотезы о независимости частот в многопольных таблицах сопряженности использовали тест χ^2 (Chi-square test). Для четырехпольных таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера (Fisher's exact test) (с применением on-line калькулятора MedCalc: <https://www.medcalc.org/calc/fisher.php>) и тест χ^2 с поправкой Йейтса (Yates correction for continuity) в случае, если хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности ожидаемая частота составляла менее пяти наблюдений.

При сравнении долей двух независимых выборок использовали Z-тест для пропорций (использовали on-line калькулятор Z score calculator for 2 population proportions <https://www.socscistatistics.com/tests/ztest/default2.aspx>). Для всех статистических тестов представляли двусторонние значения p-уровня со статистической значимостью, не превышающей 0,05 ($p < 0,05$) (модуль программы SPSS Version 26: Описательные статистики → Таблицы сопряженности в закладке «Статистики» выбиралась опция «Хи-квадрат»). В случае множественных сравнений контроль групповой вероятности совершения ошибки первого рода при $\alpha = 0,05$ осуществляли с применением поправки Бонферрони.

Для построения диаграмм и графиков, иллюстрирующих результаты проведенного статистического анализа, использовали графические средства Excel (версия: Microsoft Office Excel 2016), программы с открытым кодом R версии 4.2.2 и SPSS Version 26 (IBM, Chicago, USA): графическое описание признаков, кривые ROC (модуль программы SPSS Version 26: Классификация → ROC-кривые).

Прогностическую значимость изучаемых количественных и категориальных признаков оценивали с помощью логистического регрессионного анализа для бинарного отклика (модуль программы SPSS Version 26: Регрессия → Логистическая). Измеряли отношение шансов (ОШ) по формуле 2.1

$$\text{ОШ} = \frac{A/B}{C/D}, \quad (2.1)$$

где А – число истинноположительных случаев;

В – число ложноположительных случаев;

С – число ложноотрицательных случаев;

Д – истинноотрицательных случаев.

В выводе программы SPSS показатель ОШ обозначен как Exp (B) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). При включении в модель других предикторов применяли обратную пошаговую регрессию с расчетом скорректированного отношения шансов (сОШ), β -коэффициента $\pm$ стандартной ошибки коэффициента (ст. ош.) и статистики Вальда (Wald) и p-значения для предикторов модели. Статистическую значимость модели определяли с помощью

критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая могла быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент детерминации R^2 Найджелкерка (R^2_N by Nagelkerke).

Согласованность регрессионных моделей с исходными данными проверяли с помощью теста Хосмера-Лемешоу (Hosmer–Lemeshow test). Значение $p > 0,05$ теста указывало на наличие согласованности. ОШ для качественных признаков определяли с помощью on-line калькулятора MedCalc(<https://www.medcalc.org/calc/>) по формуле 2.1.

Для определения прогностической точности регрессионной модели определяли показатели чувствительности (sensitivity – Se), специфичности (specificity – Sp), предсказательной ценности положительного и отрицательного тестов (positive predictive value and negative predictive value – PPV, NPV), площади под ROC-кривой (area under ROC-curve – AUC) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для парных сравнения ROC-кривых использовали тест Делонга (DeLong's test). Показатели вычисляли с помощью статистического калькулятора программы MedCalc Version 12.5.0.0 (MedCalc Software Ltd., Belgium) в соответствии с Рисунком 2.19.

	Disease Present	Disease Absent
Test Positive:		
Test Negative:		

Comment:

Clear Test Exit

Рисунок 2.19 – Интерфейс расчета показателей диагностического теста

Эффективность диагностических тестов измеряли параметром точности (ассигасу – Асс) согласно формуле (буквенные обозначения аналогичны обозначениям в формуле 2.1)

$$\text{Асс} = \frac{A+D}{A+B+C+D}. \quad (2.2)$$

Значения чувствительности (sensitivity – Se), специфичности (specificity – Sp), положительной и отрицательной прогностической ценности (positive predictive value – PPV и negative predictive value – NPV) прогноза определяли программой MedCalc Version 12.5.0.0 по «золотому стандарту» расчетов [325] по формулам 2.3–2.6 (буквенные обозначения аналогичны обозначениям в формуле 2.1)

$$\text{Se} = \frac{A}{A+C}, \quad (2.3)$$

$$\text{Sp} = \frac{D}{B+D}, \quad (2.4)$$

$$\text{PPV} = \frac{A}{A+B}, \quad (2.5)$$

$$\text{NPV} = \frac{D}{D+C}. \quad (2.6)$$

Точность прогноза (Асс) определяли программой MedCalc Version 12.5.0.0 по формуле 2.2.

Отношение шансов (ОШ) рассматривали как способ определения вероятности наступления исхода в группе при наличии / отсутствии определенного события и оценивали по формуле 2.1, а также с использованием программных средств. Предиктор считали ассоциированным с исходом при ОШ (95% ДИ) > 1.

Пороговые значения для предикторов (cut-off value), дифференцирующие бинарный исход зависимого признака, определяли с помощью индекса Йондена (Youden's index – J) по формуле

$$J = \text{Se} + \text{Sp} - 1. \quad (2.7)$$

Кроме регрессионных моделей использовали фактические данные об изучаемых состояниях: для диагностированных по данным УЗИ / МРТ и подтвержденных после родов ВП, а также для спрогнозированных по данным УЗИ и подтвержденных после родов гипотонических кровотечений. Определяли Se, Sp, PPV и NPV, Асс, но без построения кривых ROC.

Для определения силы связи между количественными клиническими признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена (Spearman correlation) с оценкой статистической достоверности связи (p). Силу корреляционной связи интерпретировали по шкале Чеддока (Chaddock scale). Считали, что связь отсутствует при $\rho < 0,1$, связь слабая – при ρ в интервале от 0,1 до 0,3, умеренная – в интервале 0,3–0,5, заметная связь – в интервале 0,5–0,7, высокая – в интервале 0,7–0,9 и весьма высокая – в интервале 0,9–0,99. Для определения взаимосвязи между признаками под контролем изучаемых предикторов использовали получастичную корреляцию r (Semi-partial correlation).

Разработку программ ЭВМ, автоматизирующих определение риска ВП, производили с помощью нейросетевого моделирования. Для конструирования нейронной сети использовали программу Automated Neural Networks (SANN), version 2.0 в среде пакета STATISTICA 12.0 (StatSoft Russia 1999–2022) [6]. Программный модуль был разработан в среде программирования Java в визуальной среде разработки IntelliJ idea. Классификацию производили построением двухслойной нейронной сети (тип сети – многослойный персептрон (MLP) с использованием обучающей, тестовой и контрольной выборок, которые формировались случайным образом. Графическую демонстрацию архитектуры нейросети, автоматизирующей определение риска ВП, выполняли в программе SPSS Version 26 (модуль программы: Нейронные сети → Многослойный персептрон).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1 Факторы риска врастания плаценты

Действующая система антенатальной диагностики ВП включает выявление признаков патологической инвазии у пациенток с известными факторами риска: наличием рубца на матке после предшествовавших кесаревых сечений и предлежанием плаценты, в том числе при плацентации в области рубца. Это и определило принцип формирования групп, включенных в выборку для решения задач исследования: первая (контрольная) – с рубцом на матке и нормально расположенной плацентой без ВП (n=301); вторая (группа сравнения) – с предлежанием плаценты (ПП), но без врастания (n=314); третья (основная группа) – с врастанием плаценты (n=233).

Все пациентки, включенные в исследование, принадлежали к европеоидной расе, являлись гражданками Российской Федерации и проживали в Южном макрорегионе (Краснодарский край и близлежащие субъекты РФ).

Анализ клинико-анамнестических данных обнаружил статистически значимую разницу (в некоторых случаях – тенденцию к статистической значимости) по большинству анализируемых параметров между пациентками с патологическим прикреплением плаценты (основной группы и группы сравнения) и беременными контрольной группы. Так, сравнение возраста женщин обнаружило статистическую значимость различий между группой с нормальной плацентацией (контрольной) и группой с ВП в возрастных диапазонах 18–29 лет и 35–39 лет и между контрольной группой и группой с ПП в диапазоне 18–29 лет. Пациенток с нормальной плацентацией в возрасте 25–29 лет было значимо больше, а в возрасте 35–39 лет – меньше в сравнении с группой с ВП. В более старших возрастных диапазонах статистически значимая разница между контрольной группой и группами с патологическим прикреплением плаценты (ПП и ВП) утрачивалась; а между группами с ПП и ВП отсутствовала во всех диапазонах (Таблица 3.1).

Полученные в исследовании данные не противоречат известным сведениям о том, что в старших возрастных диапазонах влияние возраста как фактора риска ВП утрачивает статистическую значимость [309].

Таблица 3.1 – Возраст пациенток в исследованных группах на момент завершения беременности

Группы	Возраст, лет						
	18–24, абс. (%)	25–29, абс. (%)	30–34, абс. (%)	35–39, абс. (%)	40, не менее абс. (%)	Всего, абс. (%)	Средний Me (Q ₁ -Q ₃)
Контрольная (n=301)	5 (1,7%)	84 (27,9%)	119 (39,5%)	75 (24,9%)	18 (6,0%)	301 (100%)	32 (29–35)
Сравнения (n=314)	16 (5,1%)	55 (17,5%)	131 (41,7%)	81 (25,8%)	31 (9,9%)	314 (100%)	33 (30–36)
Основная (n=233)	12 (5,2%)	46 (19,7%)	80 (34,3%)	77 (33,1%)	18 (7,7%)	233 (100%)	34 (29,5–37)
P*: 1 vs 2	0,025	0,003	0,622	0,853	0,101		0,057
P*: 2 vs 3	1,0	0,506	0,091	0,070	0,450		0,639
P*: 1 vs 3	0,026	0,033	0,241	0,043	0,488		0,039

Примечание: * – Для сравнения средних использован U-тест Манна-Уитни, для сравнения частот – точный критерий Фишера

Анализ гинекологического анамнеза обнаружил отсутствие различий между исследованными группами как по возрасту menarche, так и по встречаемости распространённых гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста (миома, аномальные маточные кровотечения, наружный генитальный эндометриоз) (Таблица 3.2). Выявлена статистически значимая разница наличия в анамнезе эндометрита для женщин с ПП в сравнении с беременными с нормальной плацентацией и тенденция к статистической значимости для беременных группы ВП. Также обнаружено, что у женщин с ПП миома матки и аденомиоз в анамнезе

фиксировались чаще, чем в случаях ВП, что противоречит данным, изложенным в литобзоре, об аденомиозе как факторе риска развития ВП. Однако следует иметь в виду малое количество случаев аденомиоза, выявленных в представленной выборке, что в сочетании с ограничениями, обусловленными ретроспективным набором материала, объясняет вероятность ошибки при интерпретации этих результатов.

Таблица 3.2 – Гинекологический анамнез пациенток в исследованных группах

Группы	Возраст menarche, лет			АМК, абс. (%)	Эндо метри т, абс. (%)	Миома матки, абс. (%)	Адено миоз, абс. (%)	НГЭ, абс. (%)	АРМ, абс. (%)
	до 12, абс. (%)	12-15, абс. (%)	16, не менее, абс. (%)						
Контрольная (n=301)	53 (17,6%)	199 (66,1%)	49 (16,3%)	0	0	16 (5,3%)	3 (1,0%)	0	3 (1,0%)
Сравнения (n=314)	66 (21,0%)	193 (61,5%)	55 (17,5%)	3 (1,0%)	7 (2,2%)	21 (6,7%)	6 (1,9%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
Основная (n=233)	57 (24,5%)	140 (60,1%)	36 (15,4%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	6 (2,6%)	0	2 (0,9%)	5 (2,1%)
P*: 1 vs 2	0,308	0,241	0,914	0,249	0,015	0,585	0,505	0,249	0,363
P*: 2 vs 3	0,357	0,791	0,563	0,640	0,313	0,029	0,041	1,0	0,088
P*: 1 vs 3	0,066	0,174	0,813	0,436	0,190	0,174	0,261	0,190	0,305

Примечания: * – Для сравнения частот использован точный критерий Фишера; АМК – аномальные маточные кровотечения, НГЭ – наружный генитальный эндометриоз; АРМ – аномалии развития матки

Сравнительная оценка соматической коморбидности обнаружила однородность пациенток с патологическим прикреплением плаценты (ПП и ВП) по всем нозологиям, включенным в анализ, как и по никотиновой зависимости (лекарственная зависимость среди пациенток не фиксировалась ни в одном случае)

(Таблица 3.3). В тоже время выявлены статистически значимые отличия от контрольной группы по встречаемости, артериальной гипертензии и приверженности курению.

Таблица 3.3 – Соматическая коморбидность и зависимости у пациенток в исследованных группах

Группы	Ожирение, абс. (%)	АГ, абс. (%)	СД, абс. (%)	Хронические инфекции, абс. (%)	Другие болезни, абс. (%)	Курение, абс. (%)
Контрольная (n=301)	29 (9,6%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	14 (4,7%)	3 (1,0%)
Сравнения (n=314)	25 (8,0%)	10 (3,2%)	4 (1,3%)	5 (1,6%)	25 (8,0%)	12 (3,8%)
Основная (n=233)	28 (12,0%)	13 (5,6%)	1 (0,4%)	5 (2,1%)	9 (3,9%)	10 (4,3%)
P*: 1 vs 2	0,480	0,011	0,374	0,217	0,100	0,034
P*: 2 vs 3	0,143	0,198	0,400	0,750	0,051	0,828
P*: 1 vs 3	0,400	< 0,001	1,0	0,091	0,830	0,021

Примечания: *– Для сравнения частот использован точный критерий Фишера;
АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что именно здесь фокусируются проблемы, связанные с формированием изучаемой патологии. Практически любая последующая беременность в анамнезе в сравнении с первой, независимо от исхода, определяла наличие значимых различий между основной группой (с ВП) и контрольной (Таблица 3.4). При этом число беременностей, родов (в т.ч. преждевременных) статистически значимо влияли на вероятность ВП при сопоставлении с пациентками из группы с предлежанием плаценты (группы сравнения). Значимых отличий по частоте беременностей, прервавшихся до срока жизнеспособности плода, между группами с ПП и ВП не выявлено (Таблица 3.4),

что указывает на сходство факторов риска для развития этих осложнений беременности. Сам факт наличия беременности и родов в анамнезе статистически значимо отличал пациенток из группы с ВП от пациенток группы сравнения с предлежанием плаценты.

Таблица 3.4 – Репродуктивный анамнез пациенток в исследованных группах

Группы	Число беременностей*	Число родов*	Преждевременные роды, абс. (%)	Число выкидышей *	Число артифициальных абортов*	Внематочные беременности, абс. (%)	Наличие беременностей, абс. (%)	Наличие родов, абс. (%)
Контрольная (n=301)	2 (1–3)	1 (1–2)	1 (0,3%)	0 (0–0)	0 (0–1)	2 (0,7%)	294 (97,7%)	290 (96,3%)
Сравнения (n=314)	2 (1–3)	1 (1–2)	25 (8,0%)	0 (0–1)	0 (0–1)	11 (3,5%)	290 (92,4%)	269 (85,7%)
Основная (n=233)	3 (2–4)	2 (1–2)	36 (15,5%)	0 (0–1)	0 (0–1)	8 (3,4%)	231 (99,1%)	227 (97,4%)
P**: 1 vs 2	< 0,001	< 0,033	< 0,001	0,003	0,136	0,021	0,003	< 0,001
P**: 2 vs 3	< 0,001	< 0,001	0,009	0,065	0,116	1,0	< 0,001	< 0,001
P**: 1 vs 3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,004	0,024	0,311	0,621

Примечания: *– Данные представлены в формате медиана и межквартильный интервал Me (Q₁-Q₃); **– Для сравнения средних использован U-тест Манна-Уитни, для сравнения частот – точный критерий Фишера

Фертильность в анамнезе у беременных с ПП и ВП определялась отсутствием статистически значимых отличий между группами в частоте бесплодия (первичного и вторичного) и беременностей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (Таблица 3.5). При сравнении соответствующих

параметров в основной и в контрольной группах также значимых различий не выявлено. Среди беременных с ВП отмечено 4 случая беременности в результате ЭКО, что не отличалось как от группы с нормальной плацентацией, так и от группы с предлежанием плаценты.

Таблица 3.5 – Фертильность пациенток в исследованных группах

Группы	Бесплодие первичное, абс. (%)	Бесплодие вторичное, абс. (%)	Мужской фактор бесплодия, абс. (%)	Текущая беременность в результате ЭКО, абс. (%)
Контрольная (n=301)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	0	3 (1,0%)
Сравнения (n=314)	15 (4,8%)	11 (3,5%)	1 (0,3%)	13 (4,1%)
Основная (n=233)	5 (2,1%)	4 (1,7%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)
P*: 1 vs 2	0,001	0,021	1,0	0,020
P*: 2 vs 3	0,114	0,291	1,0	0,136
P*: 1 vs 3	0,091	0,411	0,436	0,705

Примечания: * – Для сравнения частот использован точный критерий Фишера;

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

Анализ гинекологических операций в анамнезе у пациенток, включенных в исследуемую выборку, обнаружил, что при ВП значимо чаще встречались повторные выскабливания стенок полости матки после искусственных абортов (Таблица 3.6). Этот фактор риска не имел значимых отличий между группами с патологическим прикреплением плаценты (с ПП и с ВП). Миомэктомия лапаротомическим доступом чаще встречалась у пациенток с рубцом на матке и нормальной плацентацией. По частоте других оперативных вмешательств на матке в анамнезе значимых различий между группами не было выявлено.

Таблица 3.6 – Гинекологические операции на матке в анамнезе у пациенток в исследованных группах

Группы	Повторные выскабливания стенок полости матки после артифициального. аборта, абс. (%)	Выскабливание стенок полости матки вне беременности, абс. (%)	Миомэктомия лапаротомным доступом, абс. (%)	Миомэктомия влагалищным доступом, абс. (%)	Миомэктомия лапароскопическим доступом, абс. (%)	Гистерорезектоскопия (полипэктомия, рассечение синехий, внутриматочной перегородки), абс. (%)	Ушивание перфорации матки, иссечение трубного угла при внематочной беременности, абс. (%)	Удаление рудиментарного рога матки, абс. (%)	Метропластика при несостоятельности рубца после кесарева сечения, абс. (%)
Контрольная (n=301)	0	18 (6,0%)	21 (7,0%)	1 (0,3%)	4 (1,3%)	2 (0,7%)	4 (1,3%)	0	0
Сравнения (n=314)	5 (1,6%)	11 (3,5%)	8 (2,5%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	9 (2,9%)	1 (0,3%)	0	1 (0,3%)
Основная (n=233)	8 (3,4%)	15 (6,4%)	0	1 (0,4%)	0	4 (1,7%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)
P*: 1 vs 2	0,062	0,183	0,012	1,0	0,720	0,064	0,208	-	1,0
P*: 2 vs 3	0,255	0,154	0,024	1,0	0,265	0,572	0,317	0,181	0,578
P*: 1 vs 3	0,001	0,858	< 0,001	1,0	0,136	0,411	1,0	0,190	0,190

Примечание: *– Для сравнения частот использован точный критерий Фишера

Осложнённое течение предыдущих беременностей, включая кровотечения, предлежание плаценты, перинатальные потери и послеродовую инфекцию, статистически значимо чаще имело место у беременных с ПП и ВП в сравнении с нормальной плацентацией (Таблица 3.7). Полученные результаты подтвердили опубликованные данные об общности факторов риска для ПП и ВП [215]. Для

пациенток из группы с ВП в сравнении с контрольной группой статистическую значимость обнаружило наличие преэклампсии при прошлой беременности. Но этот фактор не имел значимых отличий как между группами с предлежанием плаценты и ее вращением, так и между пациентками контрольной группы и группы с предлежанием плаценты. Наличие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) в анамнезе показало статистическую значимость различий между всеми исследованными группами. Две пациентки (одна из группы с ПП, другая из группы с ВП) указали на то, что при предыдущей беременности у них имелось ВП, однако, в обоих случаях в медицинской документации отсутствовали выписки с гистологической верификацией этого диагноза.

Таблица 3.7 – Осложнения при предыдущих беременностях у пациенток в исследованных группах

Группы	Кровотечения, абс. (%)	Преэклампсия, абс. (%)	ПОНРП, абс. (%)	Предлежание плаценты, абс. (%)	Вращение плаценты, абс. (%)	Перинатальные потери, абс. (%)	Послеродовая инфекция, абс. (%)	Другие, абс. (%)
Контрольная (n=301)	0	7 (2,3%)	0	0	0	1 (0,3%)	0	25 (8,3%)
Сравнения (n=314)	21 (6,7%)	13 (4,1%)	7 (2,2%)	11 (3,5%)	1 (0,3%)	13 (4,1%)	21 (6,7%)	28 (8,9%)
Основная (n=233)	22 (9,4%)	16 (6,9%)	17 (7,3%)	15 (6,4%)	1 (0,4%)	18 (7,7%)	16 (6,9%)	24 (10,3%)
P*: 1 vs 2	< 0,001	0,257	0,015	0,001	1,0	0,002	<0,001	0,886
P*: 2 vs 3	0,262	0,179	0,005	0,154	1,0	0,092	1,0	0,659
P*: 1 vs 3	< 0,001	0,016	< 0,001	< 0,001	0,436	< 0,001	<0,001	0,452

Примечания: *– Для сравнения частот использован точный критерий Фишера;

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

При анализе влияния предшествовавших акушерских операций на риск развития ВП была установлена статистически значимая разница по числу малых КС между контрольной и основной группами, однако, среди беременных с ВП было всего 4 таких случая (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Акушерские операции в анамнезе у пациенток в исследованных группах

Группы	Кесарева сечения			Ручное обследо вание полости матки, абс. (%)	Вакуум- аспира ция полости матки, абс. (%)	Выскаблива ние стенок полости матки после родов, абс. (%)	УБТ, абс. (%)
	наличие, абс. (%)	в том числе малые, абс. (%)	число Ме (Q ₁ - Q ₃)				
Контрольная (n=301)	283 (94,0%)	0	1 (1–1)	0	0	0	0
Сравнения (n=314)	189 (60,2%)	3 (1,0%)	1 (0–1)	3 (1,0%)	29 (9,2%)	5 (1,6%)	28 (8,9%)
Основная (n=233)	213 (91,4%)	4 (1,7%)	2 (1–2)	1 (0,4%)	14 (6,0%)	8 (3,4%)	13 (5,6%)
P*: 1 vs 2	< 0,001	0,249	< 0,001	0,249	< 0,001	0,062	< 0,001
P*: 2 vs 3	< 0,001	0,466	< 0,001	0,640	0,199	0,255	0,188
P*: 1 vs 3	0,309	0,036	< 0,001	0,436	< 0,001	0,001	< 0,001

Примечания: * – Для сравнения средних использован U-тест Манна-Уитни, для сравнения частот – точный критерий Фишера; УБТ – управляемая баллонная тампонада матки

На первый взгляд может вызвать недоумение отсутствие значимого влияния наличия КС в анамнезе на риск ВП при сравнении основной и контрольной групп, но при интерпретации данного факта следует учесть принцип формирования выборки: группу контроля отбирали из пациенток с рубцом на матке. Таким

образом, этот фактор риска (ФР) не мог проявить себя при сравнении контрольной и основной групп. В то же время он обнаружил высоко значимую разницу как между группами с ПП и нормальной плацентацией, так и между группами с ПП и ВП. Повторные КС по данным показателя «число кесаревых сечений» обнаружили высокий уровень статистических различий ($p < 0,001$) между контрольной и основной группами, равно как и между основной и группой сравнения. Иные инвазивные вмешательства уже в послеродовом периоде (управляемая баллонная тампонада матки, вакуум-аспирация полости матки) также демонстрировали значимость для формирования патологического прикрепления плаценты при последующих беременностях, а выскабливание стенок полости матки после родов – для последующего ВП (Таблица 3.8).

Учитывая влияние КС в анамнезе на формирование врастания плаценты, был проведен анализ различных аспектов выполнения этой операции. Выявлена высокая статистическая значимость ($p < 0,001$) выполнения этой операции до активной фазы родов как для основной группы (с ВП), так и для группы сравнения (с ПП) в сравнении с контрольной группой, а также между группами с ВП и с ПП (Таблица 3.9). Повторные КС выполнялись 52 пациенткам контрольной группы. При этом у 23 женщин в анамнезе имелись операции, выполненные как в активной фазе родов, так и до нее, а у 29 – только один вид операций. Повторные КС выполнялись 52 пациенткам в группе с ПП при текущей беременности, в том числе разных типов (до начала активной фазы родов и в активной фазе) – у 31 пациентки. В группе беременных с врастанием плаценты повторные КС имелись у 95, в том числе разных типов – в 47 случаях. Обнаружены статистически значимые отличия по возрасту, в котором было выполнено первое КС, между группами с нормальной плацентацией (контрольная) и группой с ПП (сравнения), а также между группами с предлежанием плаценты и с врастанием плаценты (основная), однако большой диапазон данных не позволяет рассчитывать на определение надежных порогов для использования этого ФР в практике. Срок от последнего КС до текущей беременности не имел значимых различий при парном сравнении исследованных групп (Таблица 3.9). Осложненное заживление рубца после КС ожидаемо чаще

встречалось в группе с ВП в сравнении с контрольной. У пациенток из группы с ПП чаще отсутствовали кесарева сечения в анамнезе (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Особенности кесарева сечения в анамнезе у пациенток в исследованных группах

Группы	Возраст, в котором выполнено первое КС, лет, Ме (Q ₁ -Q ₃)	Срок от последнего КС до текущей беременности, лет, Ме (Q ₁ -Q ₃)	КС до активной фазы родов, абс. (%)	КС в активной фазе родов, абс. (%)	Осложненное заживление рубца на матке после КС, абс. (%)	Без КС в анамнезе, абс. (%)
Контрольная (n=301)	24 (20–27)	5 (4–8)	97 (32,2%)	209 (69,4%)	1 (0,7%)	18 (6,0%)
Сравнения (n=314)	28 (24–33)	5 (3–7)	147 (46,8%)	73 (23,2%)	7 (2,2%)	125 (39,8%)
Основная (n=233)	24 (21–29)	4 (3–6)	191 (82,0%)	69 (29,6%)	10 (4,3%)	20 (8,6%)
P*: 1 vs 2	0,027	0,355	< 0,001	< 0,001	0,069	< 0,001
P*: 2 vs 3	< 0,001	0,287	< 0,001	0,095	0,214	< 0,001
P*: 1 vs 3	0,196	0,195	< 0,001	< 0,001	0,002	0,309

Примечания: * – Для сравнения средних использован U-тест Манна-Уитни, для сравнения частот – точный критерий Фишера

Отсутствие беременностей в анамнезе преобладало у пациенток из группы с предлежанием плаценты, лишь у двух пациенток с ВП текущая беременность являлась первой (Таблица 3.10). Срок от последней беременности до текущей в группах с патологической плацентацией не отличался от показателя в контрольной группе, но был значимо меньше в группе с ВП в сравнении с пациентками в группе с предлежанием плаценты.

Вагинальные срочные роды значимо чаще ($p < 0,001$) отмечались у женщин в группе с ПП в сравнении с основной группой. В контрольной группе предыдущие беременности либо завершались КС, либо имели абортивный исход, за исключением одного случая преждевременных вагинальных родов.

Таблица 3.10 – Особенности завершения предыдущей беременности у пациенток в исследованных группах

Группы	Срочные вагинальные роды, абс. (%)	Преждевременные вагинальные роды, абс. (%)	Кесарево сечение, абс. (%)	Внематочная беременность, абс. (%)	Самопроизвольный выкидыш с выскабливанием стенок полости матки, абс. (%)	Артифициальный аборт, абс. (%)	Медикаментозный аборт, абс. (%)	Срок от последней беременности до текущей, лет*	Отсутствие беременностей в анамнезе, абс. (%)
Контрольная (n=301)	0	1 (0,3%)	280 (93,0)	1 (0,3%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	8 (2,7%)	4 (2–5)	7 (2,3%)
Сравнения (n=314)	51 (16,2%)	5 (1,6%)	145 (46,2%)	5 (1,6%)	41 (13,1%)	40 (12,5%)	3 (1,0%)	4 (2–7)	24 (7,6%)
Основная (n=233)	7 (3,0%)	2 (0,9%)	146 (62,7%)	5 (2,1%)	23 (9,9%)	37 (12,9%)	11 (4,7%)	3 (2–5)	2 (0,9%)
P** : 1 vs 2	< 0,001	0,217	< 0,001	0,217	< 0,001	< 0,001	0,135	0,336	0,003
P** : 2 vs 3	< 0,001	0,794	< 0,001	0,750	0,283	0,321	0,011	0,023	< 0,001
P** : 1 vs 3	0,003	0,583	< 0,001	0,091	< 0,001	< 0,001	0,242	0,066	0,311

Примечания: * – данные представлены в формате медиана и межквартильный интервал Me (Q_1 - Q_3); ** – для сравнения средних использован U-тест Манна-Уитни, в остальных случаях – точный критерий Фишера

Различий по частоте внематочной беременности между группами не было выявлено. Также отсутствовали различия по частоте медикаментозных абортов

между контрольной группой и группами с патологическим прикреплением плаценты. Наличие выскабливания стенок полости матки при абортном исходе предыдущей беременности значимо ($p < 0,001$) отличало группы с патологическим прикреплением плаценты (основную и сравнения) от контрольной (Таблица 3.10).

При анализе наиболее часто встретившихся на исследованной выборке осложнений текущей беременности обнаружено, что гестационный сахарный диабет чаще осложнял течение беременности в группах с патологическим прикреплением плаценты в сравнении с нормальной плацентацией (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Осложнения текущей беременности у пациенток в исследованных группах

Группы	Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	Преэклампсия, абс. (%)	Маловесный плод/задержка роста плода, абс. (%)	Наличие анемии, абс. (%)	Неправильные положения плода, абс. (%)	Другие, абс. (%)
Контрольная (n=301)	1 (0,3%)	10 (3,3%)	7 (2,3%)	32 (10,6%)	52 (17,3%)	1 (0,3%)	20 (6,6%)
Сравнения (n=314)	55 (17,5%)	9 (2,9%)	4 (1,3%)	42 (13,4%)	86 (27,4%)	28 (8,9%)	18 (5,7%)
Основная (n=233)	41 (17,6%)	7 (3,0%)	5 (2,1%)	38 (16,3%)	95 (40,8%)	58 (24,9%)	25 (10,7%)
P*: 1 vs 2	< 0,001	0,818	1,0	0,323	0,003	< 0,001	0,738
P*: 2 vs 3	1,0	1,0	0,506	0,392	0,001	< 0,001	0,037
P*: 1 vs 3	< 0,001	1,0	1,0	0,070	< 0,001	< 0,001	0,116

Примечание: *– Для сравнения частот использован точный критерий Фишера

Несмотря на повышенную частоту артериальной гипертензии до беременности у пациенток с патологическим прикреплением плаценты (Таблица 3.3), не было отмечено значимых различий между группами по

гипертензивным расстройствам и преэклампсии при текущей беременности (Таблица 3.11). Но следует учитывать, что согласно дизайну исследования из выборки исключались случаи с тяжелой ранней преэклампсией, являвшейся показанием к досрочному завершению беременности. Критерии маловесности в историях новорожденных определялись согласно номограммам T.R. Fenton et al. [171]. Дополнительно оценивали соответствие массы плода при рождении номограммам на основе процентильных норм Фонда медицины плода [173]. Статистическая обработка не обнаружила разницы между исследованными группами по частоте маловесных новорожденных ($p>0,05$) (Таблица 3.11). Текущая беременность при патологическом прикреплении плаценты имела значимые статистические отличия по частоте встречаемости анемии и неправильных положений плода между всеми исследованными группами (Таблица 3.11).

Эпизоды антенатальных кровотечений отличали течение беременности в группах с патологическим прикреплением плаценты от контрольной, в том числе в первом триместре ($p<0,01$) (Таблица 3.12). Обнаружены значимые отличия по частоте повторных антенатальных кровотечений, в том числе в первом триместре ($p<0,001$) между основной группой и группой сравнения.

Таблица 3.12 - Антенатальные кровотечения у пациенток в исследованных группах

Группы	Срок гестации на момент кровотечения			
	менее 14 недель, абс. (%)		14 и более недель, абс. (%)	
	однократное	повторные	однократное	повторные
Контрольная (n=301)	9 (3,0%)	0	9 (3,0%)	0
Сравнения (n=314)	27 (8,6%)	19 (6,1%)	55 (17,5%)	29 (9,2%)
Основная (n=233)	27 (11,6%)	41 (17,6%)	45 (19,3%)	42 (18,0%)
P*: 1 vs 2	0,003	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P*: 2 vs 3	0,250	< 0,001	0,655	0,003
P*: 1 vs 3	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: *— Для сравнения частот использован точный критерий Фишера

Таким образом, на исследованной выборке пациенток отягощенный акушерско-гинекологический анамнез указывал на повышенный риск патологического прикрепления плаценты, включая ПП и ВП, при последующих беременностях. Учитывая, что в соответствии с дизайном работы, исходя из размеров выборки основной группы, формировались сопоставимые по объему группы сравнения и контроля, значение предлежания плаценты при текущей беременности как фактора риска ВП на исследованной выборке не рассчитывалось.

3.2 Прогностические модели оценки риска вращения плаценты, основанные на клинических и анамнестических данных

На первом этапе разработки прогностических мультифакторных моделей оценки риска выполнялась проверка влияния отдельных анамнестических и клинических факторов риска на вероятность ВП среди пациенток, включенных в выборку и вставших на учет в первом триместре ($n=745$). Из них 179 пациенток были отнесены к группе с вращением плаценты и 566 беременных – к группам сравнения и контроля. Результаты расчета прогностической значимости отдельных признаков представлены в Таблице 3.13.

Полученные данные подтвердили выводы выполненных ранее исследований [309], согласно которым основными анамнестическими ФР, влияющими на формирование ВП, является число кесаревых сечений в анамнезе.

Высокую значимость ($ОШ>5,0$; $p<0,001$) обнаружили: «ПОНРП в анамнезе», «КС до активной фазы родов в анамнезе», «преждевременные роды в анамнезе»; а также «повторные выскабливания стенок полости матки после прерывания беременности» ($ОШ=5,3$; $p=0,004$) (Таблица 3.13). Высокая значимость была определена для клинического признака «антенатальное кровотечение» в первом триместре беременности (как однократного, так и повторных) (Таблица 3.13).

Выявлена статистическая значимость ($ОШ>1,0$; $p<0,05$) для таких ФР, как «перинатальные потери», «предлежание плаценты в анамнезе», осложненное течение послеродового периода («заживление рубца на матке», «послеродовая

инфекция», «инвазивные вмешательства после родов»), «кровотечения при предыдущих беременностях», «наличие родов» и «число родов», «число выкидышей», «число искусственных абортов», «число беременностей», также «преэклампсия в анамнезе».

Таблица 3.13 – Прогностическая значимость анамнестических и клинических факторов риска для прогнозирования врастания плаценты в первом триместре беременности

Факторы риска	ОШ (95% ДИ)*	p
Анамнестические факторы риска		
Число кесаревых сечений в анамнезе (против 0)		< 0,001
1	1,5 (0,9–2,7)	0,156
2	6,4 (3,6–11,6)	< 0,001
3, не менее	9,5 (4,1–22,2)	< 0,001
ПОНРП в анамнезе	6,7 (2,5–18,1)	< 0,001
Кесарево сечение до активной фазы родов в анамнезе	5,5 (3,8–7,9)	< 0,001
Преждевременные роды в анамнезе	5,5 (3,0–10,0)	< 0,001
Повторные выскабливания стенок полости матки после прерывания беременности	5,3 (1,7–16,3)	0,004
Перинатальные потери	4,3 (1,9–9,6)	< 0,001
Предлежание плаценты в анамнезе	4,1 (1,7–9,9)	0,002
Осложненное заживление послеоперационного рубца на матке	3,7 (1,3–10,5)	0,012
Кровотечения при предыдущей беременности	3,1 (1,5–6,5)	0,002
Наличие родов в анамнезе	3,0 (1,3–7,1)	0,013
Наличие послеродовой инфекции в анамнезе	2,4 (1,1–5,0)	0,020
Наличие инвазивных вмешательств после родов**	2,2 (1,2–4,0)	0,011
Курение	2,2 (0,8–6,1)	0,153
Преэклампсия в анамнезе	2,1 (1,0–4,4)	0,038
Число родов	1,7 (1,4–2,1)	< 0,001

Факторы риска	ОШ (95% ДИ)*	p
Число выкидышей	1,4 (1,2–1,8)	0,001
Число беременностей	1,3 (1,2–1,5)	< 0,001
Наличие гинекологических операций на матке в анамнезе	1,2 (0,4–3,3)	0,721
Количество искусственных абортов	1,17 (1,03–1,34)	0,016
Наличие внематочной беременности в анамнезе	1,1 (0,3–3,3)	0,927
Возраст	1,03 (0,99–1,07)	0,144
Выскабливание стенок полости матки вне беременности	1,5 (0,7–2,9)	0,282
Наличие миомы матки	0,5 (0,2–1,2)	0,135
Бесплодие в анамнезе	0,84 (0,4–1,9)	0,660
Возраст на момент выполнения первого кесарева сечения	0,9 (0,9–1,0)	< 0,001
Срок от последней беременности до текущей	0,9 (0,9–1,0)	0,032
Отсутствие кесаревых сечений в анамнезе	0,4 (0,2–0,6)	< 0,001
Клинические факторы риска в первом триместре беременности		
Аntenатальное кровотечение до 14 недель гестации	5,4 (3,5–8,2)	< 0,001
Повторные антенатальные кровотечения до 14 недель гестации	7,8 (4,3–13,9)	< 0,001

Примечания: *– Расчет ОШ (95% ДИ) выполнен методом бинарной логистической регрессии для каждого фактора по отдельности; **– Вакуум-аспирация/ручное обследование/выскабливание стенок матки после родов/управляемая баллонная тампонада матки; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Такие ФР как «возраст», «курение», «наличие гинекологических операций на матке», «внематочная беременность», «бесплодие», «миома матки», на исследованной выборке не имели прогностического значения ($p > 0,05$) для последующего развития ВП. В то же время, «отсутствие КС в анамнезе», «возраст на момент выполнения первого КС», «срок от последней беременности до текущей» снижали риск ВП при последующей беременности (Таблица 3.13).

Далее в регрессионную модель отбирали наиболее значимые анамнестические факторы риска. Ряд признаков даже при наличии высокого ОШ в

модель не были включены, поскольку их присутствие негативно сказалось на качестве прогнозирования. В модель вошли: «число КС в анамнезе», «число беременностей», «число выкидышей», «наличие родов на матке в анамнезе», «предлежание плаценты в анамнезе» (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Результаты регрессионной модели прогнозирования риска вращаения плаценты на основе анамнестических предикторов

Факторы риска (анамнез)	β -коэфф. $\pm$ ст.ош. *	Статистика Вальда	p	сОШ**	95% ДИ	
					нижний	верхний
Число кесаревых сечений	0,89 $\pm$ 0,14	43,24	<0,001	2,4	1,9	3,2
Число беременностей	0,13 $\pm$ 0,06	5,03	0,025	1,1	1,0	1,3
Число выкидышей	0,27 $\pm$ 0,13	4,27	0,039	1,3	1,0	1,7
Наличие родов	0,12 $\pm$ 0,52	0,05	0,821	1,1	0,4	3,1
Предлежание плаценты	1,05 $\pm$ 0,49	4,72	0,030	2,9	1,1	7,4
Константа	- 2,890 $\pm$ 0,505	32,79	<0,001	0,06		

Примечания: *– β -коэффициент предиктора $\pm$ стандартная ошибка коэффициента;
** — отношение шансов, скорректированное с учетом влияния других предикторов модели логистической регрессии

Разработанная модель прогнозирования вероятности ВП на основе оценки анамнестических ФР при первой явке беременной для постановки на учет в раннем сроке беременности имела чувствительность 16,9% (95% ДИ: 11,7–23,2); специфичность – 95,2% (95% ДИ: 93,1–96,8), прогностическую ценность положительного теста – 52,6% (95% ДИ: 39,0–66,0), прогностическую ценность отрицательного теста – 78,4% (95% ДИ: 75,2–81,5), AUC = 0,734 (95% ДИ: 0,691–0,778), $p < 0,001$.

Для повышения эффективности прогноза риска ВП в первом триместре в регрессионную модель был включен клинический предиктор, который может быть оценен и использован при наблюдении пациентки после взятия на учет в ранних

сроках беременности – «повторные антенатальные кровотечения в первом триместре» (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Результаты регрессионной модели прогнозирования риска вращения плаценты на основе анамнестических и клинических факторов риска в первом триместре

Факторы риска	β -коэфф. $\pm$ ст.ош. *	Статистика Вальда	р	сОШ**	95% ДИ	
					нижний	верхний
Число кесаревых сечений	0,88 $\pm$ 0,14	40,32	< 0,001	2,4	1,8	3,2
Число беременностей	0,13 $\pm$ 0,06	4,77	0,029	1,1	1,0	1,3
Число выкидышей	0,16 $\pm$ 0,14	1,30	0,254	1,2	0,9	1,5
Наличие родов в анамнезе	0,004 $\pm$ 0,53	< 0,01	0,994	1,00	0,4	2,8
Повторные антенатальные кровотечения до 14 недель беременности	1,95 $\pm$ 0,32	36,78	< 0,001	7,0	3,7	13,2
Предлежание плаценты в анамнезе	1,23 $\pm$ 0,50	6,20	0,013	3,4	1,3	9,1
Константа	-2,924 $\pm$ 0,505	33,55	< 0,001	0,05		

Примечания: * – β -коэффициент предиктора $\pm$ стандартная ошибка коэффициента; **— отношение шансов, скорректированное с учетом влияния других предикторов модели логистической регрессии

Но и эта модель прогнозирования отличалась низкой чувствительностью – 30,9% (95% ДИ: 24,2–38,3), специфичностью – 93,8% (95% ДИ: 91,5–95,7), прогностической ценностью положительного теста – 61,1% (95% ДИ: 50,3–71,2), прогностической ценностью отрицательного теста – 81,2% (95% ДИ: 78,0–84,1). AUC = 0,763 (95% ДИ: 0,721–0,806), $p < 0,001$.

Далее исследовали эффективность регрессионной модели прогноза вероятности ВП по данным клинико-анамнестических ФР при прогрессировании беременности с патологическим прикреплении плаценты [основная группа (ВП),

n = 233; группа сравнения (ПП), n = 314]. Из признаков, отражающих особенности течения беременности, прогностическую значимость определили для «повторных эпизодов антенатальных кровотечений после 14 недель», а также для «неправильного положения плода» и «анемии у беременной». (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Прогностическая значимость клинико-анамнестических факторов риска для диагностики вставания плаценты у беременных с её предлежанием

Анамнестические и клинические факторы риска	ОШ (95% ДИ)	p
Число кесаревых сечений в анамнезе (против 0)		
1	4,5 (2,6–7,8)	< 0,001
2	11,4 (6,4–20,4)	< 0,001
3, не менее	13,1 (7,4–23,4)	< 0,001
Отсутствие кесаревых сечений в анамнезе	0,1 (0,1–0,2)	< 0,001
Наличие родов в анамнезе	6,3 (2,7–15,1)	< 0,001
Неправильное положение плода	3,4 (2,1–5,5)	< 0,001
Повторные эпизоды антенатальных кровотечений после 14 недель	2,2 (1,4–3,7)	0,002
Предлежание плаценты в анамнезе	1,9 (0,9–4,2)	0,116
Анемия у беременной	1,8 (1,3–2,6)	0,001
Число родов	1,5 (1,2–1,7)	< 0,001
Число выкидышей	1,3 (1,0–1,6)	0,046
Число беременностей	1,2 (1,1–1,4)	< 0,001
Число искусственных абортов	1,1 (1,0–1,3)	0,154
Преэклампсия	1,7 (0,5–6,4)	0,433
Маловесность/задержка роста плода	1,5 (1,0–2,4)	0,070
Антенатальное кровотечение после 14 недель однократно	1,1 (0,7–1,7)	0,591
Гестационная артериальная гипертензия	1,1 (0,4–2,9)	0,925
Гестационный сахарный диабет	1,0 (0,6–1,6)	0,980

Хотя самостоятельная прогностическая значимость анамнестического ФР «наличие родов в анамнезе» на выборке пациенток с патологическим прикреплением плаценты оказалась выше, чем на выборке, исследованной в первом триместре (ОШ 6,3 против 3,0, соответственно) (Таблицы 3.13, 3.16), из регрессионной модели для оценки риска при наличии предлежания плаценты он был исключен ввиду отсутствия значимого влияния на поведение модели. Прогнозирование риска ВП на основе клинико-анамнестических ФР методом регрессионного моделирования у беременных с патологическим прикреплением плаценты (ПП и ВП) обнаружило, что наиболее значимыми ФР являются: «число КС», «неправильное положение плода» и «повторные эпизоды антенатальных кровотечений после 14 недель» (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Результаты прогнозирования риска вставания плаценты при её предлежании у беременных с учетом клинико-анамнестических факторов риска

Факторы риска	β -коэфф. $\pm$ ст.ош.*	Статистика Вальда	p	сОШ**	95% ДИ	
					нижний	верхний
Число кесаревых сечений	0,90 $\pm$ 0,12	56,41	<0,001	2,5	1,9	3,1
Число беременностей	0,05 $\pm$ 0,06	0,67	0,413	1,1	0,9	1,2
Число выкидышей	0,22 $\pm$ 0,14	2,66	0,103	1,3	1,0	1,6
Повторные антенатальные кровотечения после 14 нед.	0,90 $\pm$ 0,28	10,21	0,001	2,5	1,4	4,3
Предлежание плаценты в анамнезе	0,50 $\pm$ 0,44	1,27	0,259	1,6	0,7	3,9
Неправильное положение плода	1,30 $\pm$ 0,27	22,98	<0,001	3,7	2,2	6,2
Константа	- 2,010 $\pm$ 0,228	78,07	<0,001	0,13		

Примечания: *– β -коэффициент предиктора $\pm$ стандартная ошибка коэффициента;
 ** — отношение шансов, скорректированное с учетом влияния других предикторов модели логистической регрессии

Как следует из Таблицы 3.17, при наличии предлежания плаценты при текущей беременности фактор «Предлежание плаценты в анамнезе» терял свою статистическую значимость, но повышал чувствительность модели. Данная модель прогнозировала вероятность ВП с чувствительностью 54,7% (95% ДИ: 48,1–61,3), специфичностью – 79,6% (95% ДИ: 74,7–83,9), прогностической ценностью положительного теста – 66,5% (95% ДИ: 59,3–73,1), прогностической ценностью отрицательного теста – 70,3% (95% ДИ: 65,3–75,1). Площадь под ROC-кривой составила 0,766 (95% ДИ: 0,726–0,805), $p < 0,001$.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что анализ анамнеза пациенток и данных о течении беременностей обнаружил сходство факторов риска для различных вариантов патологического прикрепления плаценты (предлежания и вращения плаценты) и показал, что КС в анамнезе и число КС являются самыми весомыми ФР вращения плаценты. Тем самым была подтверждена обоснованность формирования группы сравнения и контроля на базе этих параметров.

Исследование выявило значимость для формирования ВП наличия следующих факторов риска в анамнезе: выполнения КС до активной фазы родов, осложнённого течения предыдущих беременностей (ПОНРП, предлежания плаценты, акушерских кровотечений), преждевременных родов, перинатальных потерь, осложненного заживления рубца на матке после КС, послеродовой инфекции, инвазивных вмешательств в послеродовом периоде (управляемой баллонной тампонады полости матки, вакуум-аспирации полости матки); повторных выскабливаний стенок полости матки после прерывания беременности как после родов, так и в первом триместре.

Установлено, что для развития ВП имели значение наличие в анамнезе и число родов, число выкидышей, искусственных абортов, число беременностей в целом. Определено, что при ВП текущая беременность значимо чаще осложнялась анемией, неправильными положениями плода и эпизодами антенатальных кровотечений.

Предикторами риска ВП в регрессионной мультипараметрической модели прогноза на базе только анамнестических факторов определены число КС;

предлежание плаценты; число выкидышей; число беременностей. Наличие повторных эпизодов кровотечений до 14 недель текущей беременности повышало чувствительность модели. При наличии предлежания плаценты предикторами риска вставания плаценты являлись: число КС; повторные антенатальные кровотечения после 14 недель и неправильные положения плода. Но чувствительность моделей прогнозирования риска ВП, учитывающих только клинико-анамнестические предикторы, не превышала 54,7%, что не позволило эффективно прогнозировать ВП.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Прогностические возможности методов визуализации

В группе контроля (с нормальной плацентацией) анализировали данные УЗИ, выполненных в первом триместре беременности, в основной группе (с ВП) и в группе сравнения (с ПП) анализировали данные УЗИ в течение всей беременности, данные МРТ, выполненных во втором и третьем триместрах беременности.

4.1.1 Прогностические возможности УЗИ до 11 недель беременности

Для оценки прогностических возможностей УЗИ в раннем сроке беременности (до комбинированного скрининга первого триместра) были проанализированы доступные ретроспективному анализу данные исследований ($n = 181$; из них с ВП = 72, без ВП = 109) из архива и электронной базы центра перинатальной диагностики ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» и обменных карт беременных. Все пациентки имели рубец на матке, из них у 20 в анамнезе присутствовали гинекологические операции на матке, но не было КС. Количество КС у пациенток в анамнезе разделили на 3 категории дихотомизацией: 1) ≤ 1 ; 2) 2; 3) ≥ 3 . Количество УЗ-признаков – также на 3 категории: 1) ни одного; 2) 1; 3) ≥ 2 . Как следует из Таблицы 4.1, обнаружена статистически значимая разница в выявлении таких УЗ-маркеров, как «низкое положение плодного яйца (ПЯ) в полости матки», «расположение ПЯ в проекции рубца на матке» и «наличие ретрохориальной гематомы» между группами беременных с/без ВП. Последний признак имел статистически значимые различия при инвазивных формах врастания плаценты.

Таблица 4.1 – Вероятные ультразвуковые признаки риска врастания плаценты у беременных с рубцом на матке до 11 недель беременности

Группы	Вероятные ультразвуковые маркеры								
	Нормальное положение плодного яйца в полости матки, абс. (%).	Низкое положение плодного яйца, абс. (%).	Имплантация плодного яйца на рубце, абс. (%).	Ретрохориальная гематома, абс. (%).	Перихориальная гиперваскуляризация, абс. (%).	Деформация контура передней стенки матки в области имплантации плодного яйца, абс.	Нет ультразвуковых маркеров врастания плаценты, абс. (%).	Один ультразвуковой маркер врастания плаценты, абс. (%).	2, не менее ультразвуковых маркеров врастания плаценты, абс. (%).
Всего (n = 181)	93 (51,4)	33 (18,2)	12 (6,6)	35 (19,3)	1 (0,6)	1 (0,6)	122 (67,4)	43 (23,8)	16 (8,8)
Нет врастания плаценты (n = 109)	83 (76,1)	4 (3,7)	0	11 (10,1)	0	0	94 (86,2)	15 (13,8)	0
Все случаи врастания плаценты (n = 72)	10 (13,9)	29 (40,3)	12 (16,7)	24 (33,3)	1 (1,4)	1 (1,4)	28 (38,9)	28 (38,9)	16 (22,2)
P*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–	–	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Placenta accreta (n = 22)	4 (18,2)	10 (45,5)	3 (13,6)	5 (22,7)	–	–	9 (40,9)	10 (45,5)	3 (13,6)
P*	< 0,001	< 0,001	0,004	0,145	–	–	< 0,001	0,002	0,004
Placenta increta (n = 39)	6 (15,4)	14 (35,9)	6 (15,4)	15 (38,5)	1 (2,6)	–	16 (41,0)	13 (33,3)	10 (25,5)
P*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	–	–	< 0,001	0,015	0,857
Placenta percreta (n = 11)	0	5 (45,5)	3 (27,3)	4 (36,4)	–	1 (9,1)	3 (27,3)	5 (45,5)	3 (27,3)
P*	< 0,001	< 0,001	0,001	0,031	–	–	< 0,001	0,019	0,01

Примечания: *– Беременные с вращением плаценты (pl. accreta, pl. increta, pl. percreta) против беременных без вращаения плаценты;

P определен тестом χ^2 с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера при наличии ожидаемых частот в таблице сопряженности менее 5

Для определения потенциальных независимых предикторов ВП была применена пошаговая логистическая регрессия (метод исключения на основе отношения правдоподобия). Как предикторы рассматривали клинические факторы риска: возраст, число родов в анамнезе, количество КС, а также другие операции на матке в анамнезе. Оценка риска ВП на основе ультразвуковых маркеров корректировалась с учетом влияния описанных предикторов. После тестирования в окончательную модель были включены только признаки, значимые для одномерного анализа. Согласно логистическому регрессионному анализу увеличение количества родов и КС в анамнезе, как и сочетание (более 1) ультразвуковых маркеров до 11 недель беременности, независимо ассоциировались с наличием ВП при прогрессировании беременности (Таблица 4.2). Наличие (не менее 2) ультразвуковых маркеров, как и имплантация ПЯ на рубце были ассоциировано с ВП во всех случаях, включенных в выборку. В группе без ВП отсутствовали случаи с сочетанием нескольких ультразвуковых маркеров в раннем сроке беременности, что не позволило выполнить статистическую оценку риска для данной категории.

Ценность предиктора «2, не менее ультразвуковых маркеров вращаения плаценты» для ранней диагностики степени последующей инвазии плаценты была определена методом логистической регрессии только в выборке ВП. Не найдено значимых отличий этого предиктора от глубины ВП. Однако следует иметь в виду небольшое число анализируемых случаев с таким сочетанием признаков, что могло влиять на результаты ($n=16$, в том числе *pl. increta* – $n=10$). Признак «наличие ретрохориальной гематомы» чаще указывался в заключениях УЗИ у беременных с инвазивными формами ВП (*pl. increta*, $p<0,001$; *pl. percreta*, $p=0,021$) (Таблица 4.2). Для ранней диагностики *pl. percreta* наибольшую ценность имело присутствие не менее одного ультразвукового маркера ВП (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Прогностическая значимость независимых клинико-анамнестических и ультразвуковых предикторов вращающейся плаценты у беременных группы риска с рубцом на матке до 11 недель беременности

Группы		Потенциальные предикторы вращающейся плаценты								
		Возраст, (+1 год)	Число родов, (+ 1 ед.)	Число кесаревых сечений в анамнезе (+1 ед.)	Другие операции на матке (да/нет)	Число ультразвуковых маркеров (+1 ед.)	Ультразвуковые маркеры отсутствуют	Один ультразвуковой маркер	Низкое положение плодного яйца	Ретрохориальная гематома
Все случаи вращающейся плаценты (n=72)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (0,9–1,1)	1,7 (1,2–2,5)	2,3 (1,5–3,4)	1,1 (0,5–2,4)	7,5 (3,8–14,7)	0,10 (0,1–0,2)	4,0 (1,9–8,2)	17,7 (5,9–53,4)	4,5 (2,0–9,8)
	p	0,584	0,005	< 0,001	0,848	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Placenta accreta (n=22)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (0,9–1,1)	1,4 (0,8–2,3)	1,8 (1,0–3,0)	0,5 (0,1–2,5)	7,7 (2,9–20,4)	0,1 (0,04–0,3)	5,2 (1,9–14,2)	21,9 (5,9–80,6)	2,6 (0,8–8,5)
	p	0,818	0,223	0,036	0,435	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,108
Placenta increta (n=39)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (0,9–1,1)	1,7 (1,1–2,6)	2,0 (1,2–3,2)	1,6 (0,7–4,0)	7,1 (3,4–15,1)	0,1 (0,1–0,3)	3,1 (1,3–7,4)	14,7 (4,5–48,5)	5,6 (2,3–13,7)
	p	0,586	0,015	0,006	0,295	< 0,001	< 0,001	0,009	< 0,001	< 0,001
Placenta percreta (n=11)	ОШ (95% ДИ)	0,9 (0,8–1,1)	1,9 (0,9–3,5)	2,7 (1,3–5,7)	0,5 (0,7–4,5)	14,0 (3,7–53,3)	0,1 (0,01–0,3)	5,2 (1,4–19,3)	21,9 (4,6–103,2)	5,1 (1,3–20,2)
	p	0,360	0,059	0,008	0,570	< 0,001	< 0,001	0,013	< 0,001	0,021

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Далее с использованием многомерного регрессионного моделирования были разработаны экспериментальные модели ранней диагностики ВП с учетом наличия ультразвуковых маркеров ВП по данным УЗИ до 11 недель беременности под контролем влияния возраста пациенток и данных оперативного анамнеза (Таблица 4.3). Из данных таблицы следует, что оптимальное соотношение параметров предсказательной ценности обнаружила модель 4. Эта модель включала два ультразвуковых маркера, таких как «низкое положение ПЯ» и «наличие ретрохориальной гематомы» с учетом влияния количества КС в анамнезе (Таблица 4.3). Такие данные как возраст женщины, число родов и наличие иных гинекологических операций на матке в анамнезе не имели статистически значимого эффекта на диагностические возможности рассматриваемой модели.

Параметры предсказательной ценности моделей диагностики вращения плаценты до 11 недель беременности представлены в Таблице 4.4. Они позволяли верно определить высокий риск ВП при прогрессировании более чем в половине случаев и исключить такой риск практически у 9 из 10 пациенток без ВП (в 88,1%). Прогностические возможности модели для определения как вероятности формирования ВП у конкретной пациентки (PPV), так и исключения данного осложнения беременности (NPV), были примерно равны.

Таблица 4.3 – Модели прогнозирования вращаения плаценты на основе данных анамнеза и УЗИ до 11 недель беременности

Предикторы		Низкое положение плодного яйца	Ретрохориальная гематома	Имплантация плодного яйца на рубце	Возраст (+ 1 год)	Число родов (+ 1)	Другие операции на матке	Число кесаревых сечений (+1)
Модель 1	сОШ (95% ДИ)	16,1 (5,2–49,7)	не включён	не включён	исключены пошаговым методом ввиду низкой статистической значимости			2,1 (1,3–3,4)
	p	< 0,001			0,953	0,856	0,671	0,002
Модель 2	сОШ (95% ДИ)	не включён	не включён	∞ (0– ∞)	исключены пошаговым методом ввиду низкой статистической значимости			2,3 (1,5–3,7)
	p				0,439	0,993	0,615	<0,001
Модель 3	сОШ (95% ДИ)	не включён	3,9 (1,7–9,0)	не включён	исключены пошаговым методом ввиду низкой статистической значимости			2,1 (1,4–3,3)
	p		0,001		0,426	0,989	0,368	0,001
Модель 4	сОШ (95% ДИ)	17,8 (5,6–56,4)	4,5 (1,9–11,1)	исключены пошаговым методом ввиду низкой статистической значимости				2,0 (1,2–3,2)
	p	<0,001	0,001	0,059	0,977	0,986	0,709	0,005

Примечание: сОШ – скорректированное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Таблица 4.4 – Параметры предсказательной ценности моделей прогнозирования вставания плаценты на основе данных анамнеза и ультразвукового исследования до 11 недель беременности

Параметры моделей	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	Точность, % (95% ДИ)	Площадь под ROC- кривой (95% ДИ)	Р для площади под ROC- кривой	Hosmer– Lemeshow test*
Модель 1	45,8 (34,0–58,0)	92,7 (86,1–96,8)	80,5 (66,9–89,4)	72,1 (67,5–76,3)	74,0 (67,0–80,3)	0,780 (0,710– 0,850)	< 0,001	P = 0,564
Модель 2	26,4 (16,7–38,1)	95,4 (89,6–98,5)	79,2 (59,8–90,7)	66,2 (62,9–69,4)	68,0 (60,6–74,7)	0,735 (0,661– 0,809)	< 0,001	P = 0,221
Модель 3	38,9 (27,6–51,1)	88,1 (80,5–93,5)	68,3 (54,5–79,5)	68,6 (64,2–72,7)	68,5 (61,2–75,2)	0,725 (0,649– 0,801)	< 0,001	P = 0,134
Модель 4	61,1 (48,9–72,4)	88,1 (80,5–93,5)	77,2 (66,3–85,3)	77,4 (71,8–82,2)	77,4 (71,6–83,2)	0,816 (0,751– 0,881)	< 0,001	P = 0,284

Примечание: *– Тест отражает точность приближения модели к исходным данным – все модели согласуются с исходными данными

4.1.2 Прогностические возможности УЗИ в сроке 11–14 недель беременности

Для оценки возможностей УЗИ в прогнозировании ВП в сроке комбинированного скрининга первого триместра были проанализированы доступные ретроспективному анализу данные УЗИ ($n = 763$; из них с ВП = 189, без ВП = 574) из архива и электронной базы центра перинатальной диагностики ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» и обменных карт беременных (Таблица 4.5). Гинекологические операции на матке без КС в анамнезе имелись у 47 пациенток.

Учитывая, что в протокол скринингового УЗИ в 11–14 недель беременности не включена обязательная оценка рубца на матке, во многих протоколах описания этой зоны отсутствовали. Для анализа были выделены категории «норма с описанием рубца на матке», «норма без описания рубца на матке» (Таблица 4.5). Обнаружено, что при детализации описания врачом ультразвуковой диагностики рубца на матке, который был оценен как «норма», ВП при прогрессировании беременности встречалось реже ($p < 0,001$), а при указании на «норму» без уточняющих данных – чаще ($p = 0,001$). Признаки, описанные в единичных протоколах («ранние лакуны», «деформация контура матки», «отсутствие границы между хорионом и миометрием»), были объединены в рубрику «подозрение на врастание хориона» (Таблица 4.5).

Признаки «предлежание хориона в конце первого триместра», «истончение миометрия», «гиперваскуляризация рубца по данным ЦДК», как и «наличие ретрохориальной гематомы» в полости матки, статистически значимо указывали на вероятность ВП, а «локализация хориона по задней стенке матки» эту вероятность снижала. При сравнительной оценке ультразвуковых признаков в первом триместре в зависимости от глубины инвазии плаценты обнаружено, что статистическая значимость «нормы с описанием рубца на матке», «истончения миометрия» и «наличия ретрохориальной гематомы» сохранялась, а «норма без описания рубца на матке» имела тенденцию к достоверности для инвазивных форм врастания плаценты.

Таблица 4.5 – Вероятные ультразвуковые маркеры вставания плаценты у беременных группы риска в 11–14 недель беременности

Включённые в исследованную выборку пациентки	Вероятные ультразвуковые маркеры*										
	Норма с описанием рубца на матке	Норма без описания рубца на матке	Предлежание хориона	Подозрение на вставание хориона	Минимальная толщина миометрия в области рубца 3 мм, не более	Гиперваскуляризация рубца по данным цветового доплеровского картирования	Ретрохориальные гематомы	Другая патология	Локализация хориона по передней стенке	Локализация хориона по задней стенке	Край хориона достигает/перекрывает внутренний зев
Всего n=763 (100%)	276 (36,2%)	380 (49,8%)	57 (7,5%)	17 (2,2%)	12 (1,6%)	18 (2,4%)	15 (2,0%)	27 (3,5%)	338 (44,3)	180 (23,6)	232 (30,4)
Беременные без вставания плаценты n=574 (100%)	248 (43,2%)	265 (46,2%)	29 (5,1%)	4 (0,7%)	3 (0,5%)	6 (1,0%)	7 (1,2%)	20 (3,5%)	240 (41,8%)	170 (29,6%)	152 (26,5)
Беременные с вставанием плаценты n=189 (100%)	28 (14,8%)	115 (60,8%)	28 (14,8%)	13 (6,9%)	9 (4,8%)	12 (6,3%)	8 (4,2%)	7 (3,7%)	98 (51,9%)	10 (5,3%)	80 (42,3)
P**	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,015	0,824	0,02	< 0,001	< 0,001

Включённые в исследованную выборку пациентки	Вероятные ультразвуковые маркеры*										
	Норма с описанием рубца на матке	Норма без описания рубца на матке	Предлежание хориона	Подозрение на врастание хориона	Минимальная толщина миометрия в области рубца 3 мм, не более	Гиперваскуляризация рубца по данным цветового доплеровского картирования	Ретрохориальные гематомы	Другая патология	Локализация хориона по передней стенке	Локализация хориона по задней стенке	Край хориона достигает/ перекрывает внутренний зев
в том числе с											
placenta accreta n=50 (100%)	7 (14,0%)	34 (68,0%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)	2 (4,0%)	1 (2,0%)	2 (4,0%)	30 (60,0%)	1 (2,0%)	19 (38,0%)
P**	< 0,001	0,005	0,084	0,077	0,059	0,029	0,489	0,694	0,019	< 0,001	0,113
placenta increta n=110 (100%)	17 (15,5%)	62 (56,4%)	22 (20,0%)	8 (7,3%)	5 (4,5%)	7 (6,4%)	4 (3,6%)	4 (3,6%)	50 (45,4%)	8 (7,3%)	51 (46,4%)
P**	< 0,001	0,063	< 0,001	< 0,001	0,004	0,002	0,152	1	0,547	< 0,001	< 0,001
placenta percreta n=29 (100%)	4 (13,8%)	19 (65,5%)	0	3 (10,3%)	2 (6,9%)	3 (10,3%)	3 (10,3%)	1 (3,4%)	18 (62,1%)	1 (3,4%)	10 (34,5)

Примечания: * – Данные представлены абс. (%);

** – Беременные с врастанием плаценты (pl. accreta, pl. increta, pl. percreta) против беременных без врастания плаценты;

P определен тестом χ^2 с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера при наличии ожидаемых частот в таблице сопряженности менее 5

Интерпретация значимости признаков «предлежание хориона», «признаки врастания хориона» для разной глубины инвазии отличалась. При этом следует учитывать, что «предлежание хориона» не является стабильным признаком с учетом миграции плаценты, а «признаки врастания» не являются строго определенной категорией ввиду разнородности включенных в него данных в отсутствие стандартизированного протокола ультразвукового исследования.

Методом логистической регрессии были проверены прогностические возможности отдельных клинико-анамнестических и ультразвуковых предикторов ВП путем расчета отношения шансов вне связи с другими предикторами (ОШ, 95% ДИ). Установлено, что среди клинико-анамнестических предикторов наибольшую ценность представляло «число КС» (ОШ=2,7; 95% ДИ: 2,1–3,4, $p<0,001$) (Таблица 4.6). Среди ультразвуковых маркеров наибольший вес ожидаемо имело «подозрение на врастание хориона» (ОШ = 10,5; 95% ДИ: 3,4–32,7, $p < 0,001$) (Таблица 4.7).

При разработке комплексной модели прогнозирования ВП с учётом ультразвуковых предикторов в 11–14 недель беременности использовали экспериментальное регрессионное моделирование с применением пошаговой логистической регрессии под контролем влияния возраста пациенток и данных анамнеза (число родов, число КС, другие операции на матке). Возраст пациентки и число родов во всех вариантах моделирования были автоматически исключены из регрессионной модели как не значимые ($p>0,2$). Максимальную значимость на этапе предикции ВП в 11–14 недель среди ФР ожидаемо обнаружили для «числа КС» в анамнезе. Скорректированное отношение шансов (сОШ, 95% ДИ) ультразвуковых маркеров рассчитывали под контролем данного фактора. Также влияние оказывал факт наличия других операций на матке в анамнезе, но он скорее усиливал значимость других признаков во взаимодействии с ним, но не имел собственной ценности. Признаки «толщина рубца не более 3 мм» и «перихориальная гиперваскуляризация» во взаимодействии с другими признаками утратили статистическую значимость и были исключены из модели.

Таблица 4.6 – Прогностическая значимость независимых клинико-анамнестических предикторов и числа ультразвуковых маркеров врастания плаценты в 11–14 недель беременности

Группы		Потенциальные предикторы							
		Возраст, (+1 год)	Число родов, (+ 1 ед.)	Число кесаревых сечений (+1 ед.)	Другие операции на матке	Число ультразвуко вых маркеров (+1 ед.)	Нет ультразвуко вых маркеров	Один ультразву ковой маркер	2, не менее ультразвуко вых маркеров
Все случаи врастания плаценты (n=189)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (1,0–1,1)	1,8 (1,5–2,1)	2,7 (2,1–3,4)	1,3 (0,8–2,0)	3,5 (2,7–4,7)	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	7,3 (4,8–11,0)
	p	0,369	< 0,001	< 0,001	0,291	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
в том числе									
pl. accreta (n=50)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (0,9–1,1)	1,5 (1,1–2,0)	2,6 (1,8–3,7)	0,8 (0,3–2,0)	3,5 (2,3–5,4)	Нет случаев	0,2 (0,1–0,4)	9,5 (4,2–21,4)
	p	0,865	0,010	< 0,001	0,657	< 0,001		< 0,001	< 0,001
pl. increta (n=110)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (1,0–1,1)	1,8 (1,5–2,2)	2,3 (1,8–3,1)	1,3 (0,7–2,2)	3,1 (2,3–4,3)	0,3 (0,1–0,7)	0,2 (0,1–0,3)	6,5 (3,9–10,8)
	p	0,163	< 0,001	< 0,001	0,419	< 0,001	0,010	< 0,001	< 0,001
pl. percreta (n=29)	ОШ (95% ДИ)	1,0 (0,9–1,1)	1,7 (1,2–2,4)	3,6 (2,2–5,9)	2,3 (1,0–5,3)	3,3 (2,1–5,3)	Нет случаев	0,2 (0,1–0,6)	7,4 (2,8–19,7)
	p	0,587	0,005	< 0,001	0,056	< 0,001		0,004	< 0,001

Таблица 4.7 – Прогностическая значимость независимых ультразвуковых предикторов врастания плаценты у беременных группы риска в 11–14 недель беременности

Группы		Потенциальные ультразвуковые предикторы врастания плаценты							
		Норма без описания рубца на матке	Предлежание хориона	Подозрение на врастание хориона	Толщина рубца 3 мм, не более	Перихориальная гиперваскуляризация по данным цветового доплеровского картирования	Ретрохориальные гематомы	Локализация хориона по передней стенке	Край хориона достигает внутреннего зева
Все случаи ВП (n=189),	ОШ (95% ДИ)	1,8 (1,3–2,5)	3,3 (1,9–5,7)	10,5 (3,4–32,7)	9,5 (2,6–35,5)	6,4 (2,4–17,4)	3,6 (1,3–10,0)	1,5 (1,1–2,1)	2,0 (1,5–2,9)
	p	0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	< 0,001	0,015	0,016	< 0,001
в том числе									
pl. accreta (n=50)	ОШ (95% ДИ)	2,5 (1,3–4,6)	2,6 (1,0–6,5)	5,9 (1,1–33,3)	7,9 (1,3–48,6)	6,0 (1,5–24,9)	1,7 (0,2–13,7)	2,1 (1,2–3,8)	1,7 (0,9–3,1)
	p	0,004	0,048	0,043	0,025	0,013	0,641	0,014	0,083
pl. increta (n=110)	ОШ (95% ДИ)	1,5 (1,0–2,3)	4,7 (2,6–8,5)	11,2 (3,3–37,8)	9,1 (2,1–38,5)	6,4 (2,1–19,5)	3,1 (0,9–10,6)	1,2 (0,8–1,8)	2,4 (1,6–3,7)
	p	0,051	< 0,001	< 0,001	0,003	0,001	0,079	0,479	< 0,001
pl. percreta (n=29)	ОШ (95% ДИ)	2,2 (1,0–4,9)	Нет случаев	16,4 (3,5–77,3)	14,1 (2,3–87,9)	7,0 (1,4–36,4)	9,4 (2,3–38,2)	2,3 (1,1–4,9)	1,5 (0,7–3,2)
	p	0,046		< 0,001	0,005	0,020	0,002	0,036	0,345

Среди полученных экспериментальных моделей оптимальные результаты с точки зрения предсказательной ценности предикторов обнаружила модель, включающая данные УЗИ («локализация хориона по передней стенке матки», «предлежание хориона», либо «низкое расположение края хориона вблизи внутреннего зева шейки матки», «подозрение на вращение», «наличие ретрохориальной гематомы»). Наличие «отсутствия описания рубца на матке» также повышало шансы на вероятность патологической плацентации (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Модель прогнозирования вращающейся плаценты на основе данных анамнеза и ультразвукового исследования в 11–14 недель беременности

Предикторы	Число кесаревых сечений (+1)	Другие операции на матке	Норма без описания рубца на матке	Предлежание хориона	Подозрение на вращение хориона	Ретрохориальные гематомы	Локализация хориона по передней стенке	Край хориона достигает внутреннего зева
сОШ	2,8	1,6	3,6	3,6	7,9	4,3	6,0	7,2
(95% ДИ)	(2,2–3,6)	(0,9–2,7)	(2,4–5,5)	(1,8–7,1)	(2,3–27,3)	(1,3–14,7)	(3,0–11,9)	(3,5–14,9)
p	< 0,001	0,093	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,021	< 0,001	< 0,001

Примечание: сОШ – скорректированное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Параметры предсказательной ценности модели представлены в Таблице 4.9. В сравнении с моделью прогноза ВП, разработанной для ранних сроков беременности, предложенную разработку отличала более низкая чувствительность, связанная с отсутствием у специалистов УЗД настороженности на данную патологию (не было описания области рубца в каждом втором протоколе – Таблица 4.5). Интерпретации высоко информативного признака «низкое положение ПЯ» в конце первого триместра препятствовал факт роста ПЯ с полным заполнением полости матки. Другие ультразвуковые признаки аномальной инвазии не всегда

были выражены в полной мере ввиду того, что процесс плацентации еще не завершен. В то же время фокусированная ультразвуковая оценка зоны интереса позволила надёжнее исключить вероятность ВП (специфичность модели для 11–14 недель – выше, чем модели для более ранних сроков гестации) (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Параметры предсказательной ценности модели прогнозирования врастания плаценты на основе данных анамнеза и ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности

Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	Точность, % (95% ДИ)	Площадь под ROC- кривой (95% ДИ)	P для площади под ROC-кривой	Hosmer– Lemeshow test*
47,6 (40,3– 55,0)	93,6 (91,2– 95,4)	70,9 (62,1–78,6)	84,4 (81,4–87,2)	82,2 (79,3– 84,8)	0,815 (0,779– 0,852)	< 0,001	p = 0,114

Примечание: * – Тест отражает точность приближения модели к исходным данным, модель согласуется с исходными данными

4.1.3 Сравнение информативности УЗИ и МРТ во втором и третьем триместрах

Возможности УЗИ и МРТ в антенатальной диагностике ВП после завершения плацентации оценивали у пациенток с верифицированным (интраоперационно и/или гистологически) ВП в сравнении с теми, у кого по данным УЗИ имелось предлежание плаценты и/или плацента локализовалась в области рубца на матке, т.е. имелся высокий риск развития данной патологии. Учитывали факт совпадения заключения исследуемого метода с заключительным диагнозом, поэтому мультипараметрические регрессионные модели не использовали. Доступные анализу данные УЗИ имелись почти у всех пациенток из групп сравнения:

(с ВП = 231, без ВП = 302); данные МРТ – у 256 (с ВП = 164, без ВП = 92). Анализировали данные исследований, выполненных в центре перинатальной диагностики ПЦ и отделении лучевой диагностики ГБУЗ «ККБ №2», из электронных и архивных историй родов.

Одномерный анализ ультразвуковых признаков ВП обнаружил, что наиболее информативными оказались такие признаки, как «прерывистость задней стенки мочевого пузыря»; «субплацентарная гиперваскуляризация»; «наличие асимметрии в толщине плаценты»; «прерывистость стенки матки в зоне плацентации», «утрата гипоэхогенной ретроплацентарной зоны» и «утеро-везикальная гиперваскуляризация» ($OШ \geq 5,0$; $p < 0,05$), а «расположение плаценты по задней стенке матки», отсутствие «полного предлежания плаценты», как и фиксация «не менее двух признаков ВП» статистически значимо ($p < 0,001$) снижали шансы на наличие ВП (Таблица 4.10).

Прогностическая ценность отдельных признаков варьировала в зависимости от глубины инвазии плаценты. Так «толщина плаценты», «утолщение плаценты более 45 мм», «прерывистость задней стенки мочевого пузыря» имели статистически значимые отличия только для инвазивных форм ВП (pl. increta/percreta); напротив, «расширенная сосудистая сеть матки» отличала случаи с pl. accreta (Таблица 4.10).

Несмотря на выявленную статистическую значимость, следует иметь в виду, что утолщение плаценты не является специфичным признаком ВП. Оно возможно при ряде иных осложнений беременности (гемолитической болезни плода, сахарном диабете, включая гестационный сахарный диабет, внутриутробной инфекции, др.). Для стандартизации оценки этого признака нами введено не применявшееся ранее отношение толщины плаценты на уровне верхней её трети в мм (В) к толщине плаценты на уровне нижней её трети в мм (Н) по данным измерений в процессе УЗИ матки - коэффициент асимметрии толщины плаценты (К). Значение $K < 1,0$ объективизирует асимметричное утолщение нижней трети плаценты. Диагностические возможности количественной оценки этого УЗ-признака на нашей выборке пациенток не проявились. Но факт наличия

феномена ($K < 1,0$) был определен как высокоинформативный признак ВП ($p < 0,001$) (Таблица 4.10).

Анализ выявил важность тщательной детализации данных исследования, поскольку даже для сочетания четырёх УЗ-признаков вероятность точного прогноза была невысока (Таблица 4.10). Признаки «утрата гипоэхогенной ретроплацентарной зоны» и «утеро-везикальная гиперваскуляризация» показали статистически значимые различия только в группе с *pl. increta*, но за счет того, что эта группа была самой многочисленной, статистическая значимость в ней оказала влияние на общий показатель среди пациенток с ВП. В то же время такой признак как «отсутствие полного предлежания плаценты» для *pl. percreta* утратил статистическую значимость в отличие от случаев менее глубокой инвазии, но в этой подгруппе проявилась информативность признака «гиперваскуляризация стромы шейки матки» (Таблица 4.10).

Следует учитывать ограничения анализа ретроспективно сохраненных данных. В протоколах УЗИ отсутствовали стандартизированные описания, ряд признаков описывался в единичных случаях. Так, «выбухание стенки матки», «прерывистость стенки мочевого пузыря» часто не указывались ввиду ненаполненного мочевого пузыря, что отмечалось в протоколах исследования; в большинстве заключений использовалось ограниченное количество доплерографических признаков ВП, не уточнялся диаметр лакун и критерий их множественности, не указывалась длина шейки матки.

Таблица 4.10 – Вероятные ультразвуковые маркеры вставания плаценты у беременных с патологическим прикреплением плаценты во 2–3 триместрах

Ультразвуковые маркеры	Всего (n = 533)	Нет ВП (n = 302)	Все случаи ВП (n = 231)	P*	Оценка ОШ		pl. accreta (n = 59)	P*	pl. increta (n = 133)	P*	pl. percreta (n = 39)	P*
					ОШ (95% ДИ)	p						
Толщина плаценты, мм**	39 (36–46)	38 (35–42)	43 (37–50)	< 0,001	1,01 (1,0–1,1)	< 0,001	40 (36–45)	0,152	44 (37–50)	< 0,001	49 (42–54)	< 0,001
Минимальная толщина миометрия в зоне рубца, мм **	1,5 (1,2–2,0)	1,7 (1,2–2,0)	1,5 (1,1–1,8)	0,022	0,7 (0,5–1,0)	0,038	1,5 (1,2–1,8)	0,071	1,5 (1,1–1,9)	0,093	1,4 (1,0–1,95)	0,193
Длина шейки матки, мм **	35 (28–38)	35 (30–38)	35 (26–38)	0,764	1,0 (0,9–1,0)	0,758	36 (26–39)	0,767	35 (26–38)	0,520	35 (28–38)	0,924
Число признаков вставания плаценты у пациентки **	3 (2–5)	2 (2–4)	4 (3–6)	< 0,001	3,2 (2,6–3,9)	< 0,001	4 (3–5)	< 0,001	4 (3–6)	< 0,001	5 (4–7)	< 0,001
Коэффициент асимметрии плаценты **	0,67 (0,62–0,74)	0,68 (0,64–0,73)	0,67 (0,62–0,74)	0,909	0,8 (0–154,5)	0,936	0,72 (0,67–0,74)	0,304	0,67 (0,62–0,73)	0,788	0,64 (0,58–0,75)	0,574
Наличие асимметрии плаценты	99 (18,6)	22 (7,3)	77 (33,3)	< 0,001	6,4 (3,8–10,6)	< 0,001	12 (20,3)	0,003	46 (34,6)	< 0,001	19 (48,7)	< 0,001
Утолщение плаценты (более 45 мм)	117 (22,0)	33 (10,9)	84 (36,4)	< 0,001	4,7 (3,0–7,3)	< 0,001	11 (18,6)	0,150	50 (37,6)	< 0,001	23 (59,0)	< 0,001
Истончение миометрия (менее 1 мм)	34 (6,4)	18 (6,0)	16 (6,9)	0,785	1,2 (0,6–2,4)	0,651	6 (10,2)	0,367	6 (4,5)	0,703	4 (10,3)	0,298
Множественные плацентарные лакуны	243 (45,6)	96 (31,8)	147 (63,6)	< 0,001	3,8 (2,6–5,4)	< 0,001	30 (50,8)	0,008	85 (63,9)	< 0,001	32 (82,1)	< 0,001
Субплацентарная гиперваскуляризация	288 (54,0)	101 (33,4)	187 (81,0)	< 0,001	8,5 (5,6–12,7)	< 0,001	47 (79,7)	<0,001	107 (80,5)	< 0,001	33 (84,6)	< 0,001

Ультразвуковые маркеры	Всего (n = 533)	Нет ВП (n = 302)	Все случаи ВП (n = 231)	P*	Оценка ОШ		pl. accreta (n = 59)	P*	pl. increta (n = 133)	P*	pl. percreta (n = 39)	P*
					ОШ (95% ДИ)	p						
Прерывистость (отсутствие) стенки матки в зоне плацентации	242 (45,4)	82 (27,2)	160 (69,3)	< 0,001	6,1 (4,2–8,8)	< 0,001	39 (66,1)	< 0,001	92 (69,2)	< 0,001	29 (74,4)	< 0,001
Выбухание контура матки в зоне плацентации	11 (2,1)	6 (2,0)	5 (2,2)	1,0	1,1 (0,3–3,6)	0,886	2 (3,4)	0,622	3 (2,3)	1,0	0	1,0
Прерывистость задней стенки мочевого пузыря	29 (5,4)	3 (1,0)	26 (11,3)	< 0,001	12,6 (3,8–42,3)	< 0,001	3 (5,1)	0,058	17 (12,8)	< 0,001	6 (15,4)	< 0,001
Повышение сопротивления в маточных артериях	101 (18,9)	51 (16,9)	50 (21,6)	0,201	1,4 (0,9–2,1)	0,166	11 (18,6)	0,890	29 (21,8)	0,278	10 (25,6)	0,263
Неполное предлежание/ низкое положение плаценты	406 (76,2)	258 (85,4)	148 (64,1)	< 0,001	0,3 (0,2–0,5)	< 0,001	40 (67,8)	0,002	79 (59,4)	< 0,001	29 (74,4)	0,121
Полное предлежание плаценты	110 (20,6)	38 (12,6)	72 (31,2)	< 0,001	3,2 (2,0–4,9)	< 0,001	16 (27,1)	0,008	46 (34,6)	< 0,001	10 (25,6)	0,046
Расположение плаценты по задней стенке матки	137 (25,7)	120 (39,7)	17 (7,4)	< 0,001	0,1 (0,1–0,2)	< 0,001	6 (10,2)	<0,001	10 (7,5)	< 0,001	1 (2,6)	< 0,001
Утеро-везикальная гиперваскуляризация	14 (2,6)	3 (1,0)	11 (4,8)	0,011	5,0 (1,4–18,1)	0,015	2 (3,4)	0,189	9 (6,8)	0,002	0	1,0
Утрата гиповолюметрической ретроплацентарной зоны	20 (3,8)	4 (1,3)	16 (6,9)	0,001	5,5 (1,8–16,8)	0,002	3 (5,1)	0,089	11 (8,3)	0,001	2 (5,1)	0,142
Расширенная сосудистая сеть матки	13 (2,4)	3 (1,0)	10 (4,3)	0,020	4,5 (1,2–16,6)	0,023	4 (6,8)	0,015	5 (3,8)	0,061	1 (2,6)	0,368
Расширенный краевой синус плаценты	18 (3,4)	12 (4,0)	6 (2,6)	0,472	0,6 (0,2–1,7)	0,387	0	0,228	2 (1,5)	0,244	4 (10,3)	0,096
Гиперваскуляризация стромы шейки матки	6 (1,1)	2 (0,7)	4 (1,7)	0,411	2,7 (0,5–14,6)	0,264	1 (1,7)	0,415	0	1,0	3 (7,7)	0,012

Ультразвуковые маркеры	Всего (n = 533)	Нет ВП (n = 302)	Все случаи ВП (n = 231)	P*	Оценка ОШ		pl. accreta (n = 59)	P*	pl. increta (n = 133)	P*	pl. percreta (n = 39)	P*
					ОШ (95% ДИ)	p						
Сосуды, питающие лакуны	4 (0,8)	0	4 (1,7)	0,035	-	-	1 (1,7)	0,163	2 (1,5)	0,093	1 (2,6)	0,114
Ни одного ультразвукового признака	3 (0,6)	1 (0,3)	2 (0,9)	0,582	2,6 (0,2–29,2)	0,434	1 (1,7)	1,0	1 (0,8)	1,0	0	1,0
1-2 признака	181 (34,0)	153 (50,7)	28 (12,1)	< 0,001	0,1 (0,1–0,2)	< 0,001	11 (18,6)	< 0,001	14 (10,5)	< 0,001	3 (7,7)	< 0,001
3-4 признака	185 (34,7)	96 (31,8)	89 (38,5)	0,119	1,4 (0,9–1,9)	0,106	26 (44,1)	0,073	54 (40,6)	0,081	9 (23,1)	0,357
5, и более признаков	164 (30,8)	53 (17,5)	112 (48,5)	< 0,001	4,5 (3,0–6,7)	< 0,001	21 (35,6)	0,004	64 (48,1)	< 0,001	27 (69,2)	< 0,001

Примечания: категориальные данные представлены абс. (%); количественные данные представлены в формате медиана и межквартильный интервал Me (Q₁-Q₃);

P определен тестом χ^2 с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера при наличии ожидаемых частот в таблице сопряженности менее 5;

* – беременные с вращением плаценты (pl. accreta, increta, percreta) против беременных без вращающейся плаценты;

**– использован U-тест Манна-Уитни

Признаки, описанные в заключениях МРТ, соответствовали рекомендациям консенсуса Society of Abdominal Radiology и European Society of Urogenital Radiology [329] для диагностики ВП (Таблица 4.11).

Одномерный анализ МРТ-данных обнаружил менее значимые показатели связи признаков с наличием рассматриваемой патологии в сравнении с подобными признаками по результатам УЗИ. Так для «отсутствия границы между плацентой и миометрием» по данным МРТ отношение шансов (ОШ) составило 1,50 ($p > 0,05$) (Таблица 4.11), тогда как для того же признака, оцениваемого УЗ-методом («утрата гипоэхогенной ретроплацентарной зоны»), $ОШ = 5,5$ ($p = 0,002$) (Таблица 4.10). Максимальное ОШ отмечено для «внутриплацентарных тяжей гипоинтенсивного сигнала по T2 изображению». Лишь для этого показателя был превышен порог ОШ в 2,0 ($p = 0,037$) (Таблица 4.11), тогда как среди УЗИ-признаков таких оказалось двенадцать ($p < 0,05$) (Таблица 4.10).

Диагностические возможности МРТ оказались ниже ожидаемых в сравнении с данными, приведенными в обзоре литературы. Из 9 случаев вращения плаценты с распространенной инвазией вовлечение смежных органов и клетчаточных пространств по данным МРТ было диагностировано в 7 наблюдениях (чувствительность – 77,8%). Анализ диагностических возможностей МРТ для выявления случаев pl. percreta не показал преимуществ в сравнении с исследованием группы без учета глубины инвазии. В тоже время, чувствительность метода в выявлении вращающейся при локализации плаценты по задней стенке матки составила 88,9% (8 из 9 случаев) (Таблица 4.12), что превысило показатели метаанализа данных, включавших 11 исследований 32 случаев, в котором чувствительность МРТ была равна 81,25% [311].

Таблица 4.11 – Одномерный анализ признаков вставания плаценты по данным МРТ во 2-3 триместрах беременности

Показатель	Внутриплацентарные гипointенсивные тяжи по T2 изображению, абс. (%)	Прерывистый контур миометрия, абс. (%)	Выбухание/деформация контура матки за счет плаценты, абс. (%)	Абнормальный (дезорганизованный) кровоток плацентарной площадки, абс. (%)	Истончение миометрия (менее 1 мм), абс. (%)	Фокальные экзoфитные массы, абс. (%)	Прерывистость задней стенки мочевого пузыря (отсутствие границы матки/задняя стенка мочевого пузыря), абс. (%)	Утрата низкоинтенсивной ретроплацентарной линии по T2 изображению (отсутствие границы плацента/миометрий), абс. (%)	Дезорганизованный интраплацентарный кровоток (расширенные лакуны), абс. (%)	Гетерогенность плаценты, абс. (%)	Инвазия в параметрий, абс. (%)	Инвазия в шейку матки, абс. (%)	Инфаркты плаценты (гиперинтенсивный сигнал), абс. (%)
Без ВП n = 92 (100%)	4 (4,3)	13 (14,1)	8 (8,7)	16 (17,4)	10 (10,9)	1 (1,1)	11 (12,0)	39 (42,4)	13 (14,1)	5 (5,4)	3 (3,3)	9 (9,8)	1 (1,1)
С ВП n = 164 (100%)	21 (12,8)	20 (12,2)	13 (7,9)	28 (17,1)	18 (11,0)	3 (1,8)	17 (10,4)	86 (52,4)	26 (15,9)	6 (3,7)	5 (3,0)	5 (3,0)	3 (1,8)
ОШ (95% ДИ)	3,2 (1,1–9,7)	0,8 (0,4–1,8)	0,9 (0,4–2,3)	1,0 (0,5–1,9)	1,0 (0,5–2,3)	1,7 (0,2–16,5)	0,9 (0,4–1,9)	1,5 (0,9–2,5)	1,1 (0,6–2,4)	0,7 (0,2–2,2)	0,9 (0,2–4,0)	0,3 (0,1–0,9)	1,7 (0,2–16,5)
p	0,037	0,658	0,830	0,948	0,979	0,650	0,696	0,124	0,713	0,504	0,926	0,031	0,650

Число признаков	Среднее число признаков Me (Q ₁ –Q ₃)	Нет ни одного признака, абс. (%)	1 признак абс. (%)	2 признака абс. (%)	3, не менее признаков абс. (%)
Без ВП (n = 92)	1 (0–2)*	27 (29,3)	30 (32,6)	16 (17,4)	19 (20,7)
С ВП (n = 164)	1 (1–2) *	35 (21,3)	52 (31,7)	42 (25,6)	35 (21,3)
ОШ (95% ДИ)	1,1 (0,9–1,3)*	0,7 (0,4–1,2)	1,0 (0,6–1,7)	1,6 (0,9–3,1)	1,0 (0,6–2,0)
p	0,386*	0,153	0,882	0,134	0,897

Примечание: * – ОШ и p рассчитывалось с помощью бинарной логистической регрессии, в остальных случаях использовался статистический он-лайн калькулятор MedCalc: https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php

Таблица 4.12 – Возможности инструментальной диагностики вставания плаценты во 2-3 триместрах беременности

Методы	Всего	Результаты				Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	Точность, % (95% ДИ)
		исти нно «+»	ЛО ЖН О «-»	ЛОЖ НО «+»	исти нно «-»					
УЗИ, абс.	533	214	17	100	202	92,6 (88,5–95,7)	66,9 (61,3–72,2)	68,2 (62,7–73,3)	92,2 (87,9–95,4)	78,0 (74,3–81,5)
МРТ, абс.	256	138	26	65	27	84,2 (77,6–89,4)	29,4 (20,3–39,8)	68,0 (61,1–74,3)	50,9 (36,8–64,9)	64,5 (58,4–70,1)
УЗИ + МРТ совпали, абс.	201	137	1	55	8	99,3 (96,0–99,9)	12,7 (5,7–23,5)	71,4 (64,4–77,6)	88,9 (51,6–99,7)	72,1 (65,6–77,9)
Для локализации плаценты по задней стенке матки										
УЗИ, абс.	137	11	6	22	98	64,7 (38,3–85,8)	81,7 (73,6–88,1)	33,3 (18,0–51,8)	94,2 (87,9–97,9)	79,6 (72,0–85,5)
МРТ, абс.	29	8	1	13	7	88,9 (51,6–99,7)	35,0 (15,4–59,2)	38,1 (18,1–61,6)	87,5 (47,3–99,7)	51,7 (34,4–68,6)
УЗИ + МРТ совпали, абс.	19	8	0	9	2	100 (63,1–100)	18,2 (2,3–51,8)	47,1 (23,0–72,2)	100,0 (15,8–100)	52,6 (31,7–72,7)
Для беременных без кесарева сечения в анамнезе										
УЗИ, абс.	141	10	10	17	104	50,0 (27,2–72,8)	86,0 (78,5–91,6)	37,0 (19,4–57,6)	91,2 (84,5–95,7)	80,9 (73,6–86,5)
МРТ, абс.	22	8	0	12	2	100 (63,1–100)	14,3 (1,8–42,8)	40,0 (19,1–64,0)	100,0 (15,8–100)	45,5 (26,9–65,3)
УЗИ + МРТ совпали, абс.	17	8	0	9	0	100 (63,1–100)	0 (0–33,6)	47,1 (23,0–72,2)	-	47,1 (26,2–69,0)
Для случаев вставания плаценты без предлежания плаценты										
УЗИ, абс.	17	2	12	2	1	14,3 (1,8–42,8)	33,3 (0,8–90,6)	50,0 (6,8–93,24)	7,7 (0,2–36,0)	17,6 (6,2–41,0)
МРТ, абс.	3	1	0	2	0	100,0 (2,5–100)	0 (0–84,2)	33,3 (0,5–90,6)	-	33,3 (0,6–79,2)
УЗИ + МРТ совпали, абс.	2	1	0	1	0	100,0 (2,5–100)	0 (0–97,5)	50,0 (1,3–98,7)	-	50,0 (9,4–90,5)

Применение комплекса методов визуализации у беременных с подозрением на ВП обнаружило, что заключения по результатам УЗИ и МРТ совпали в 201 из 256 (78,5%) случаев (Таблица 4.12). Среди пациенток с совпавшими заключениями отмечено повышение чувствительности в ущерб специфичности, что существенно ограничивало возможность надёжно исключить наличие ВП по данным методов визуализации. С учётом PPV (71,4%) практически у каждой третьей пациентки с диагностированным антенатально ВП диагноз не подтверждался клинически и/или гистологически (Таблица 4.12).

Сравнение диагностической ценности визуализирующих методов на исследованной выборке обнаружило преимущество ультразвукового метода диагностики вращения плаценты, при выполнении исследования в центре третьего уровня, перед методом МРТ ($p < 0,001$) (Таблица 4.12). Но при интерпретации данных следовало учитывать, что на МРТ попадали только те беременные, у которых уже имелось подозрение на ВП согласно заключению УЗИ, что не могло не влиять на диагностические показатели. В случае совпадения заключений обоих методов, чувствительность и специфичность диагностических тестов статистически не различались при сравнении с аналогичными показателями как для ультразвуковой методики, так и для МРТ ($p = 0,098$ и $0,087$ соответственно).

Малое количество наблюдений вращения плаценты без её предлежания значительно повышало вероятность статистической погрешности при оценке диагностической ценности методов визуализации в этой подгруппе. Тем не менее совместное применение УЗИ и МРТ при совпадении заключений демонстрировало преимущества перед самостоятельным использованием отдельных методик у пациенток в этой подгруппе (Таблица 4.12).

Возможности методов визуализации в представленном исследовании оказались недостаточны для дифференциальной антенатальной диагностики *pl. percreta* и «расползания матки по рубцу» (терминология согласно клиническим рекомендациям «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» 2021 [28]). По данным УЗИ 18 пациенток с «расползанием матки по рубцу» ни в одном случае не удалось исключить ВП до операции. При выполнении МРТ в трех случаях из 15 было диагностировано ПП без врастания.

Учитывая выявленные в процессе исследования ограничения в диагностических возможностях УЗИ (Таблица 4.12), в ходе исследования в 2021 г. в центре перинатальной диагностики ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» был внедрен стандартизированный расширенный УЗ-протокол фокусированной оценки признаков ВП у беременных с факторами риска, который предполагал обязательный выбор наличия/отсутствия серо-шкальных и доплерографических признаков ВП с учетом рекомендаций международного консенсуса по аномальной инвазии плаценты [299; 300] (см. Главу 2, раздел 2.3 «Методы визуализации») с дополнениями по определению наличия асимметрии в толщине плаценты и гиперваскуляризации шейки матки при пенетрации сосудов подлежащей плаценты. Заполнение протокола включало обязательную оценку вероятности клинически достоверного ВП (высокая, умеренная, низкая) и распространенности патологической инвазии (локальная, диффузная) с учётом множественности выявленных признаков.

Эффективность расширенного стандартизированного ультразвукового протокола была протестирована на беременных с патологическим прикреплении плаценты (n=90), родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2021–2022 гг. Результаты антенатальной диагностики ВП согласно стандартизированному УЗИ с фокусированной оценкой признаков ВП представлены в Таблице 4.13.

Все диагностические критерии с использованием расширенного стандартизированного протокола УЗИ оказалась выше, чем при произвольном

выборе признаков для описания и формирования заключения по результатам УЗИ матки и плаценты (Таблицы 4.12 и 4.13).

Таблица 4.13 – Эффективность диагностики вставания плаценты во 2–3 триместрах беременности с использованием стандартизированного протокола ультразвукового исследования, в том числе в сочетании с заключением МРТ

Число случаев УЗИ, выполненного по стандартизированному протоколу	Результаты				Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	Диагностическая точность, % (95% ДИ)
	истинно «+»	ложно «-»	ложно «+»	истинно «-»					
Всего (n = 90)	47	0	7	36	100 (92,5–100)	83,7 (69,3–93,2)	87,0 (75,1–94,6)	100 (90,3–100)	92,2 (84,6–96,8)
Заключения совпали с МРТ (n = 16)	14	0	2	0	100 (76,8–100)	0 (0–84,2)	87,5 (61,7–98,5)	–	87,5 (61,7–98,5)
Плацента – по задней стенке матки (n = 24)	2	0	1	21	100 (15,8–100)	95,5 (77,2–99,9)	66,7 (9,4–99,2)	100 (83,9–100)	95,8 (78,8–99,9)
Пациентки без КС в анамнезе (n = 22)	2	0	0	20	100 (15,8–100)	100 (83,2–100)	100 (15,8–100)	100 (83,2–100)	100 (84,6–100)
Пациентки без предлежания плаценты (n = 3)	2	0	1	0	100 (15,8–100)	0 (0–97,5)	66,7 (9,4–99,2)	–	66,7 (9,4–99,2)

В то же время специфичность заключения УЗИ при стандартизированной оценке признаков указывала на вероятность ложноположительного заключения у

каждой шестой пациентки, что определяет необходимость совершенствования методов антенатальной диагностики ВП. Повторный анализ подтвердил сложность дифференциальной диагностики вставания от сочетания предлежания и «расползания матки по рубцу» методом сонографии. Во всех шести случаях такого сочетания антенатально заключение УЗИ указывало на наличие pl. percreta.

4.2 Гистологическая верификация клинического диагноза

В основную группу ретроспективного этапа исследования вошли 233 пациентки с ВП, из них: 59 пациенток с 1 степенью ВП (pl. accreta), 135 пациенток со 2 степенью ВП (pl. increta), 39 пациенток с 3 степенью ВП (pl. percreta), в том числе 3a, n=30; 3b, n=7; 3c, n=2, согласно классификации FIGO [175]. Интраоперационный клинический диагноз был подтвержден гистологически у 222 пациенток; у 6 пациенток вставание было обнаружено при гистологическом исследовании в отсутствие интраоперационного диагноза (два случая гистерэктомии по поводу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с формированием матки Кювелера; один случай – метропластики при несостоятельности рубца на матке; один случай гистерэктомии при инвазивном раке шейки матки; два случая предлежания плаценты с кровотечением, оба осложнились гипотоническим кровотечением, в одном из них – конверсия в гистерэктомию). У 5 пациенток с диагнозом «вставание плаценты» в медицинской документации отсутствовало гистологическое заключение, однако клинические данные (описательная картина, массивная кровопотеря, необходимость применения интервенционных методов гемостаза, сопряженность с интра- и послеоперационными осложнениями) обусловили целесообразность включения их в основную группу наблюдения. При 3b-с степенях гистологическое подтверждение распространенности инвазии за пределы матки имело место в 7 случаях.

При морфологической оценке по данным микроскопического исследования случаев с ВП обнаружены типичные для патологической плацентации изменения:

отсутствие децидуальной ткани в области базальной пластины, врастание ворсин хориона в миометрий с отложением фибриноида вокруг них (Рисунок 4.1). В большинстве случаев наблюдались отек и признаки хронического воспаления в миометрии, прилежащем к плацентарной площадке.

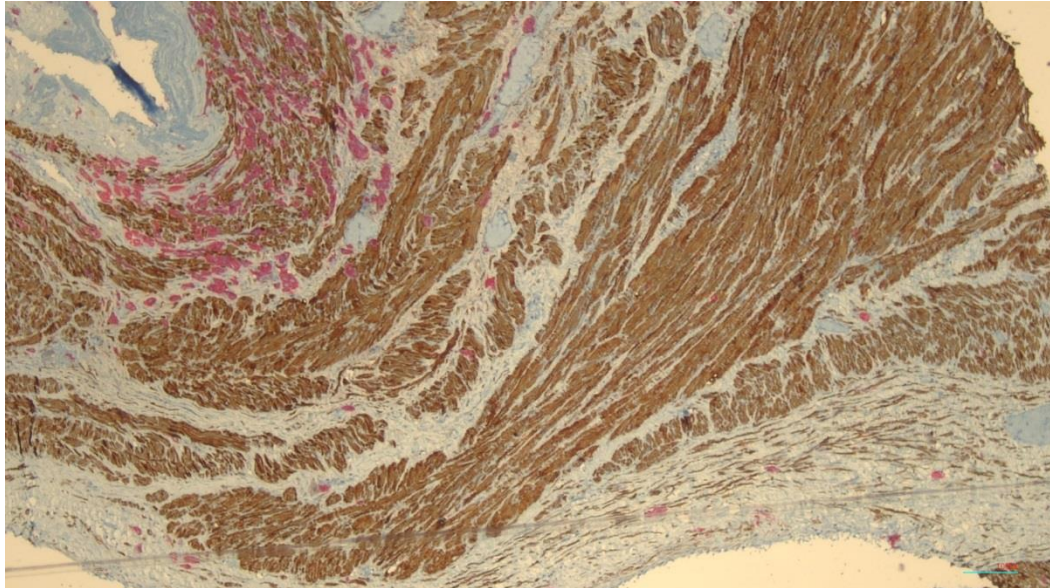


Рисунок 4.1 – Placenta increta (окраска CK7 + Desmin): Отсутствие децидуальной ткани в области базальной пластины, врастание ворсин хориона в миометрий.

Экспрессия CK7 ворсинами хориона (красная метка) и экспрессия Desmin мышечными волокнами (коричневая метка).

Иммуногистохимическая реакция, x100

Особенности гистологического исследования при pl. percreta. У 49 пациенток основной группы и группы сравнения интраоперационно были обнаружены участки пролабирующей плацентарной ткани с обильной васкуляризацией, что в сочетании со спаечным процессом между передней стенкой матки, задней стенкой и дном мочевого пузыря после предшествующей операции не всегда позволяло интраоперационно исключить врастание плаценты (Рисунок 4.2). Антенатально по данным УЗИ у всех этих пациенток была диагностирована pl. percreta.

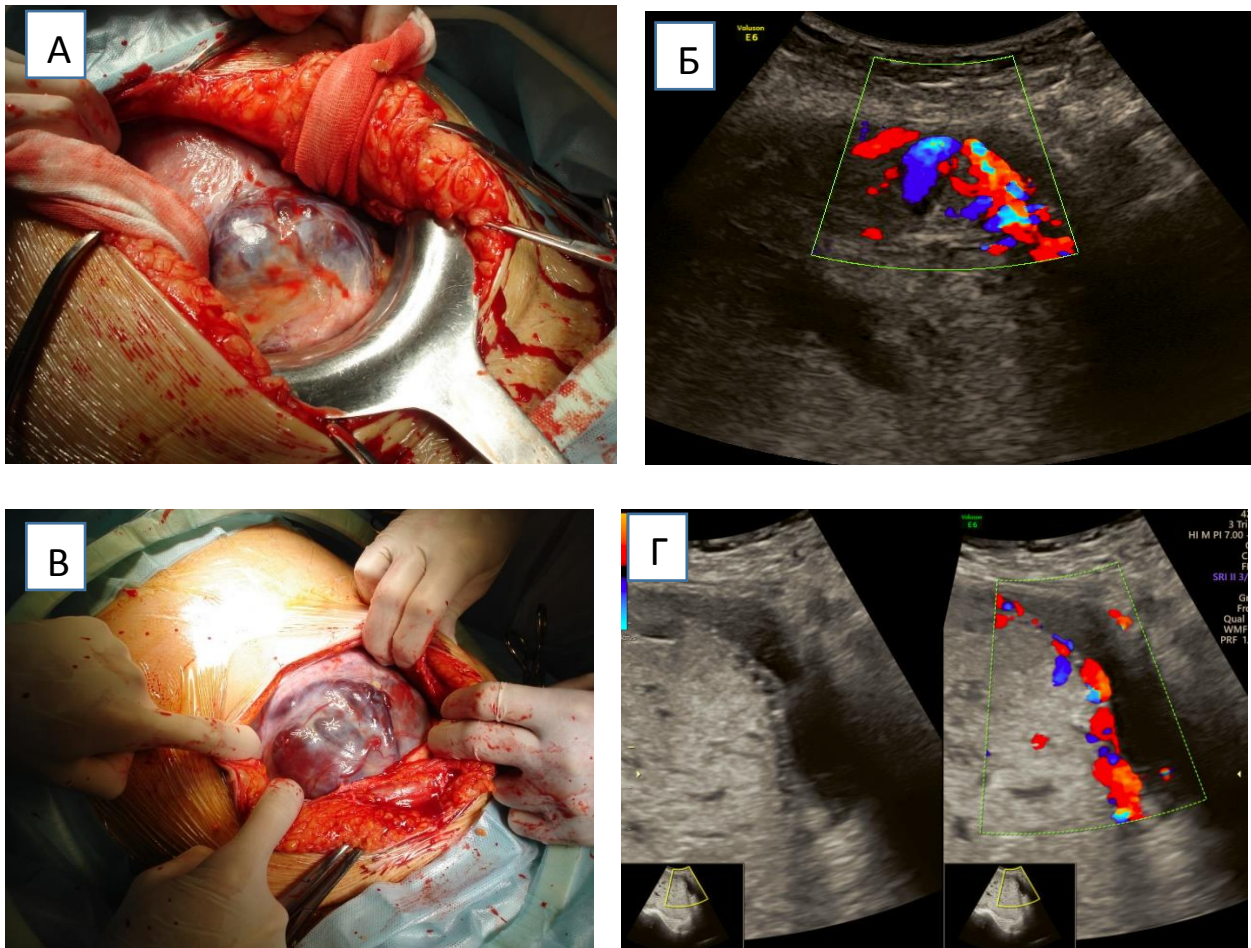


Рисунок 4.2 – Врастание плаценты (антенатальный и клинический диагноз):

А, В – клиническая картина; Б, Г – данные УЗИ

Согласно локальному протоколу, принятому в Перинатальном центре, пациенткам с антенатально диагностированным врастанием плаценты после этапа донного КС в условиях интраоперационного гемостаза (эндоваскулярного / турникетного) выполняли метропластику. При этом у части женщин на этапе метропластики фиксировали самостоятельное отделение и рождения последа (Рисунок 4.3). В случае частичного отделения плаценты (Рисунок 4.4) выполняли иссечение стенки матки с прилежащей плацентой.

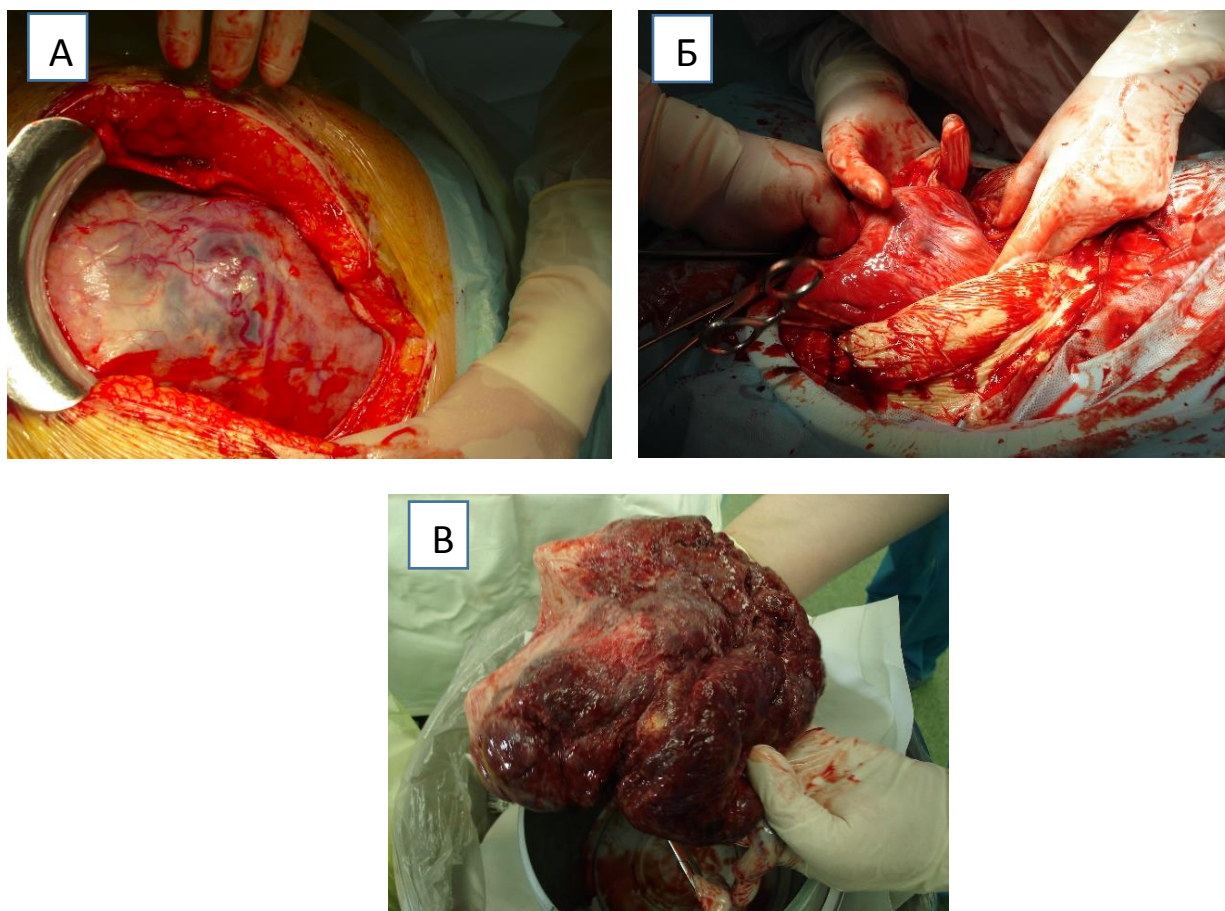


Рисунок 4.3 – Предлежание плаценты с расплзанием матки по рубцу:
 А – предлежащая плацента; Б – грыжевой мешок после самопроизвольного
 отделения плаценты и удаления последа; В – плацента без дефектов

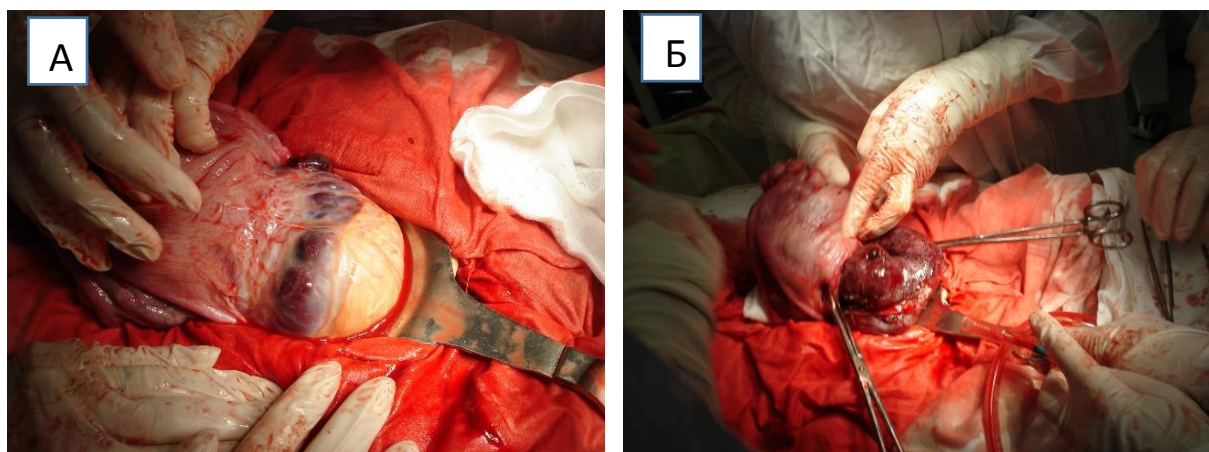


Рисунок 4.4 – Клинический диагноз «Врастание плаценты, степень 3А»:
 А –плацентарная ткань проникает через поверхность матки, мочевого пузыря
 подпаян, видна четкая граница между ним и маткой;
 Б – частичное отделение плаценты во время метропластики

При гистологическом исследовании операционного материала у данных пациенток ВП верифицировали в 26 (53,1%) наблюдений. При полном отделении плаценты в гистологическом препарате ткани, иссеченной при метропластике, определяли фиброзную ткань (Рисунок 4.5 А). При наличии в макропрепарате плаценты и участка стенки матки, но отсутствии врастания ворсин хориона в миометрий в гистологических образцах, диагноз «врастания плаценты» исключали (Рисунок 4.5 Б).

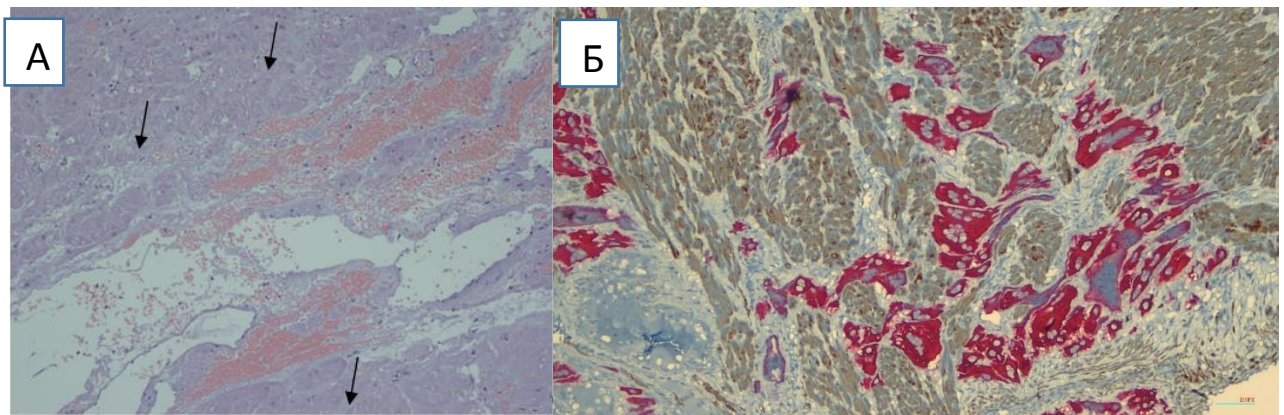


Рисунок 4.5 – Гистологические препараты тканей матки, полученных при метропластике у пациенток с предлежанием плаценты: А – миометрий с отеком и фиброзом (стрелки), фрагмент ткани матки по всей длине исследуемой зоны характеризуется избыточным разрастанием фиброзированной соединительной ткани, дезорганизацией соединительной ткани, дистрофией миоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, x100; Б – фрагмент ткани матки по всей длине исследуемой зоны характеризуется избыточным разрастанием фиброзированной соединительной ткани, среди которой располагаются ворсины хориона, дезорганизацией соединительной ткани, дистрофией и отеком миоцитов.

Положительная окраска к CK7 в ворсинах хориона (красная метка), положительная окраска к Desmin (коричневая метка). Иммуногистохимическая реакция с антителами CK7 и Desmin, x100

Как было указано в Главе 1, случаи протрузии плаценты при несостоятельности рубца на матке, но без контакта ворсин хориона с миометрием, не относят к вариантам ВП [215; 301]. Это объясняет разницу в частоте распространенности ВП, оцениваемой клинически и при гистологической верификации. Прорастание ворсин хориона в фиброзную (рубцовую) ткань среди мышечных волокон затрудняет дифференциальную диагностику на светооптическом уровне без использования дополнительных (гистохимических, иммуногистохимических) методов исследования.

4.3 Прогностические возможности сывороточных биомаркеров

С целью определения ценности молекулярно-биологических маркеров (РАРР-А, β -ХГЧ, АФП), включенных в программы скрининга беременных, для прогнозирования и диагностики вставания плаценты были проанализированы биохимические данные комбинированного скрининга первого триместра и биохимического скрининга второго триместра у пациенток ретроспективного этапа исследования (Таблица 4.14).

Анализу были доступны результаты комбинированного скрининга первого триместра 769 беременных (с ВП – 185, без ВП – 584) и биохимического скрининга второго триместра 67 беременных (с ВП – 23, без ВП – 44). Столь значимая разница в количестве наблюдений объясняется тем, что биохимический скрининг второго триместра не входит в обязательное обследование беременных. Его выполняют при позднем взятии на учет, по иным показаниям. У части пациенток данные β -ХГЧ и АФП во втором триместре в обменных картах были представлены абсолютными значениями показателей, а не в МоМ, что не позволило использовать их для анализа. Результаты сравнительного анализа (Таблица 4.14) показывают, что сывороточный уровень РАРР-А и β -ХГЧ в первом триместре, а также уровень АФП во втором триместре у беременных с ВП оказались выше, чем при его отсутствии со статистически значимой разницей отличий.

Для прогнозирования вероятности ВП по данным сывороточных биомаркеров были определены их пороговые значения методом ROC-анализа с расчетом индекса Йондена. Далее создавали бинарные признаки, разделяющие совокупность по значению порога, которые затем вводили в регрессионный анализ. Площади под кривыми ROC, построенными для определения пороговых значений биомаркеров, а также уровни значимости для данных кривых указаны в таблице (Таблица 4.15).

Таблица 4.14 – Прогностические возможности биомаркеров РАРР-А, β -ХГЧ и АФП для антенатальной диагностики вращаения плаценты

Показатель с учетом срока беременности	Пациентки с вращением плаценты Me (Q ₁ –Q ₃)	Пациентки без вращаения плаценты Me (Q ₁ –Q ₃)	Результаты логистической регрессии			
			β - коэффициент $\pm$ ст.ош.	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	p
РАРР-А, МоМ, в 11–14 недель	1,41 (0,97–1,91) (n = 185)	1,10 (0,75–1,52) (n=584)	0,61 $\pm$ 0,12	25,00	1,8 (1,5–2,3)	<0,001
β -ХГЧ, МоМ, в 11–14 недель	1,27 (0,78–1,89) (n = 185)	1,11 (0,78–1,54) (n=584)	0,31 $\pm$ 0,10	8,97	1,4 (1,1–1,7)	0,003
β -ХГЧ, МоМ, в 16–18 недель	1,54 (0,81–3,15) (n = 23)	1,11 (0,84–1,84) (n=44)	0,34 $\pm$ 0,22	2,36	1,4 (0,9–2,2)	0,124
АФП, МоМ, в 16–18 недель	1,37 (1,03–3,15) (n = 23)	1,15 (0,93–2,43) (n=44)	1,06 $\pm$ 0,44	5,82	2,9 (1,2–6,8)	0,016

Таблица 4.15 – Возможности биомаркеров (РАРР-А, β -ХГЧ и АФП) для прогнозирования риска вставания плаценты с учётом пороговых значений

Пороговое значение	Результаты логистической регрессии				Результаты прогностических тестов					
	β -коэффициент $\pm$ ст. ош.	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	p	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	p	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)
РАРР-А более 1,40, МоМ, в 11–14 недель	0,68 $\pm$ 0,19	13,35	2,0 (1,4–2,8)	<0,001	0,635 (0,600–0,669)	<0,001	50,8 (43,4–58,2)	70,2 (66,3–73,9)	35,5 (29,7–41,6)	81,6 (77,9–84,9)
β -ХГЧ более 1,45, МоМ, в 11–14 недель	0,65 $\pm$ 0,18	13,84	1,9 (1,4–2,7)	<0,001	0,560 (0,524–0,596)	0,021	44,0 (36,7–51,5)	71,4 (67,5–75,0)	33,1 (27,2–39,3)	79,9 (76,1–83,3)
β -ХГЧ более 1,2, МоМ, в 16–18 недель	1,19 $\pm$ 0,54	4,77	3,3 (1,1–9,7)	0,029	0,605 (0,478–0,723)	0,169	69,6 (47,1–86,8)	59,1 (43,2–73,7)	47,1 (29,8–64,9)	78,8 (61,1–91,0)
АФП более 1,45, МоМ, в 16–18 недель	1,27 $\pm$ 0,56	5,15	3,6 (1,2–10,7)	0,023	0,642 (0,516–0,756)	0,071	47,8 (26,8–69,4)	79,6 (64,7–90,2)	55,0 (31,5–76,9)	74,5 (59,7–86,1)

Регрессионный анализ показал недостаточную чувствительность исследованных биомаркеров для прогнозирования ВП. Прогностические возможности уровня РАРР-А в первом триместре оказались несколько выше, чем оценка уровня β -ХГЧ (Таблица 4.15, Рисунок 4.6 А, Б). Пороговые значения уровней АФП и β -ХГЧ в 16–18 недель, как факторы риска ВП, показали статистическую значимость. Однако, их прогностическая способность согласно уровню значимости показателя площади под ROC-кривой ($p > 0,05$) статистически не подтвердилась (Таблица 4.15, Рисунок 4.6 В, Г). Указанные биомаркеры второго триместра были исключены из дальнейшего анализа.

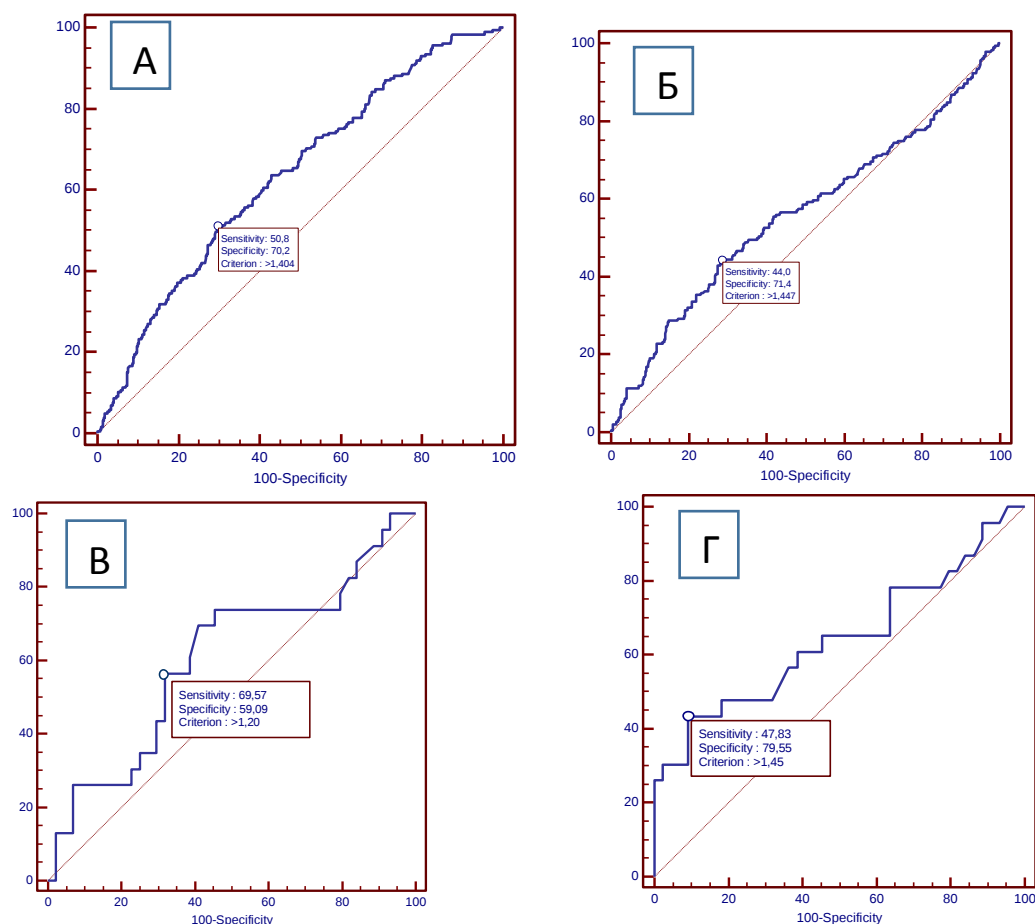


Рисунок 4.6 – Возможности сывороточных биомаркеров для прогнозирования ВП у беременных группы риска в первом и во втором триместрах:

А – РАРР-А > 1,40 МоМ в 11-14 недель; Б – β -ХГЧ > 1,45 МоМ в 11-14 недель;

В – β -ХГЧ > 1,2 МоМ в 16-18 недель; Г – АФП > 1,45 МоМ в 16-18 недель

Для изучения отличий в уровне биомаркеров ангиогенеза у женщин с ВП от пациенток с предлежанием плаценты без ВП в третьем триместре беременности выполняли сравнительный анализ сывороточного уровня маркеров ангиогенеза (VEGF-A, PlGF, sFlt-1) у 88 пациенток с предлежанием плаценты (оригинальная группа) и соответствовавших критериям включения: срок гестации на момент забора биомаркеров 26–38 недель (нед.), информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения представлены в Главе 2. Из беременных, включенных в выборку, вращание плаценты имелось у 46, отсутствовало – у 42 женщин. Подгруппы пациенток с ВП и без ВП были статистически однородны ($p > 0,1$) по коморбидности, сроку гестации при заборе крови и при родоразрешении. В то же время беременные в подгруппе с ВП были старше, число родов, как и число КС в анамнезе, у них было больше (Таблица 4.16).

Выборку формировали с учётом соблюдения пропорциональности размеров сравниваемых групп, чтобы гарантировать достаточную мощность исследования [266]. Статистические параметры выборок, сформированных по критерию степени вращаения плаценты, изучали с помощью средств ANOVA. Мощность анализировали согласно методологии J. Cohen [127].

Таблица 4.16 – Клинические характеристики пациенток с предлежанием плаценты при наличии и при отсутствии вставания

Сравниваемые данные		Возраст, лет*	Возраст более 33 лет*	Число беременностей*	Число родов*	Наличие КС в анамнезе*	Число КС*	Индекс массы тела, кг/м ² *	Гестационный сахарный диабет**	Ожирение (ИМТ более 30кг/м ²)**	Артериальная гипертензия**	Никотиновая зависимость**	Срок гестации при заборе материала, недель*	Срок гестации на момент родов, недель*
Оригинальная группа (n=88)	Врастание плаценты (n = 46)	34 (30–37)	30 (65,2%)	3 (2–4)	2 (1–3)	45 (97,8%)	2 (1–2)	23,4 (21,5–25,8)	14 (30,4%)	9 (19,6%)	4 (8,7%)	3 (6,5%)	35,76 (34,14–36,14)	37,00 (36,57–37,14)
	Предлежание без ВП (n = 42)	32 (30–34)	13 (31,0%)	2 (1–3)	1 (1–2)	22 (52,4%)	1 (0–1)	23,3 (20,1–26,6)	11 (26,2%)	6 (14,3%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	36,07 (33,43–36,86)	37,22 (36,14–37,43)
	P1	0,039	0,002	0,001	0,029	<0,001	<0,001	0,424	0,813	0,579	0,363	0,618	0,308	0,097
Группа валидации (n=90)	Врастание плаценты (n = 47)	36 (32–38)	33 (70,2%)	3 (1–4)	2 (1–2)	45 (95,7%)	2 (1–2)	24,6 (21,3–28,)	9 (19,1%)	8 (17,0%)	5 (10,6%)	3 (6,4%)	35,57 (34,57–36,29)	37,00 (36,71–37,14)
	Предлежание без ВП (n = 43)	32 (30–37)	19 (44,2%)	2 (1–4)	2 (1–2)	23 (53,5%)	1 (0–1)	23,1 (21,9–28,4)	11 (25,6%)	6 (14,0%)	4 (9,3%)	4 (9,3%)	35,86 (34,57–36,57)	37,00 (36,14–37,29)
	P1	0,094	0,019	0,273	0,113	<0,001	<0,001	<0,001	0,613	0,776	1,0	0,708	0,113	0,486
P2		0,249	0,661	0,094	0,524	1,0	0,245	0,693	0,237	0,794	1,0	1,0	0,845	0,938
P3		0,600	0,265	0,788	0,558	0,829	0,815	0,432	1,0	1,0	0,360	0,360	0,551	0,210

Примечания: * – статистическое описание проводилось с помощью медианы и квартилей [Me (Q₁–Q₃)], при статистических сравнениях использован U-тест Манна-Уитни; ** – данные представлены в виде абс. (%), сравнение частот проводилось с помощью точного критерия Фишера; P1 – сравнение между подгруппами с ВП и с предлежанием без ВП внутри групп (оригинальной и валидации); P2 – сравнение пациенток в подгруппах с ВП между группами (оригинальной и валидации); P3 – сравнение пациенток в подгруппах без ВП между группами (оригинальной и валидации)

Сывороточные уровни биомаркеров (VEGF-A и sFlt-1) в оригинальной группе не имели статистически значимых отличий между подгруппами, тогда как для уровня PlGF и отношения уровней sFlt-1/PlGF такие отличия обнаружены (Таблица 4.17). Анализ возможных отличий выполняли с учетом срока гестации (Таблица 4.17) и глубины инвазии плаценты в группе ВП (Таблица 4.18). Установлено, что в подгруппе с ПП, но без ВП, динамика уровней биомаркеров в третьем триместре соответствует таковой при неосложнённой беременности: уровень PlGF постепенно снижается, а уровень sFlt-1/PlGF растёт. В подгруппе с ВП выявлены иные тенденции: уровень PlGF растёт со статистически значимой разницей в сравнении с подгруппой без ВП, начиная с 34 нед, а отношения уровней sFlt-1/PlGF снижается со статистически значимой разницей в сроке доношенной беременности (Таблица 4.17). При увеличении глубины инвазии плаценты был выявлен более высокий уровень PlGF и снижение уровня sFlt-1, как и отношения уровней sFlt-1/PlGF (Таблица 4.18). Статистически значимая прямая связь глубины ВП с сывороточным уровнем PlGF была подтверждена методом парной корреляции Спирмена ($\rho=0,29$; $p=0,006$), а для отношения уровней sFlt-1/PlGF – на уровне статистической тенденции ($\rho= - 0,20$; $p=0,066$) (Таблица 4.18).

Методом получастичной корреляции с учетом влияния срока беременности определили, что связь глубины ВП с сывороточным уровнем PlGF сохраняла статистическую значимость ($p=0,01$), в то время как для sFlt-1/PlGF полностью исчезала (Таблицы 4.17, 4.18).

Таблица 4.17 – Уровень сывороточных биомаркеров ангиогенеза у пациенток с предлежанием плаценты с/без вставания плаценты в третьем триместре беременности в оригинальной группе

Биомаркеры	Случаи предлежания плаценты без вставания, n=42	Случаи предлежания плаценты с вставанием, n=46	p*	Случаи предлежания плаценты с учетом срока гестации								
				26-33 недели (n = 23)			34-36 недель (n = 50)			37-40 недель (n = 15)		
				предлежание плаценты без вставания, n=14	предлежание плаценты с вставанием, n=9	p*	предлежание плаценты без вставания, n=18	предлежание плаценты с вставанием, n=32	p*	предлежание плаценты без вставания, n=10	предлежание плаценты с вставанием, n=5	p*
PIGF пг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	284,26 (172,49– 518,85)	520,62 (281,89– 880,22)	0,004	512,77 (322,59– 818,93)	527,49 (339,21– 749,41)	0,801	245,44 (131,93– 375,91)	440,13 (270,35– 868,43)	0,013	189,98 (170,51– 369,40)	778,08 (750,59 – 1056,95)	0,005
VEGF-A пг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	13,36 (12,20–18,96)	13,36 (8,87–21,21)	0,424	15,60 (8,87–30,18)	13,36 (12,24–17,84)	0,925	9,43 (7,75–16,72)	13,36 (8,31–20,65)	0,257	13,39 (8,87–18,96)	21,21 (17,84–24,57)	0,178
sFlt-1 нг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	1,06 (0,63–2,38)	0,97 (0,57–1,83)	0,376	0,61 (0,49–1,04)	0,84 (0,63–0,95)	0,468	1,46 (0,98–2,95)	1,10 (0,57–2,18)	0,322	1,72 (0,85–3,46)	0,98 (0,55–1,10)	0,066
sFlt-1/PIGF Me (Q ₁ –Q ₃)	3,00 (1,61–10,24)	1,65 (0,75–5,48)	0,035	1,61 (0,92–2,24)	1,75 (0,84–2,39)	0,900	4,53 (2,59–21,38)	1,88 (0,78–7,22)	0,127	8,02 (2,78–20,29)	1,08 (0,75–1,41)	0,003

Примечание – * U-тест Манна-Уитни

Таблица 4.18 – Уровень сывороточных биомаркеров ангиогенеза у пациенток с вращанием плаценты в третьем триместре беременности в оригинальной группе с учетом глубины инвазии

Биомаркеры	Pl. accreta (A) (n = 16)	Pl. increta (I) (n = 24)	Pl. percreta (P) (n = 6)	P* A vs I A vs P I vs P	Spearman correlation		Semi-partial correlation	
					ρ	p	r	p
PIGF пг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	686,18 (392,91–829,15)	359,91 (270,35–610,17)	1123,72 (1028,67–1531,03)	0,800 0,047 0,023	0,29 (0,06–0,49)	0,006	0,28	0,008
VEGF-A пг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	13,36 (9,99–19,52)	12,80 (7,19–24,66)	20,65 (13,36–24,57)	0,510 0,284 0,275	0,10 (–0,12– 0,31)	0,369	–0,08	0,467
sFlt-1 нг/мл Me (Q ₁ –Q ₃)	0,86 (0,57–1,10)	1,49 (0,83–2,47)	0,59 (0,45–0,85)	0,026 0,140 0,011	–0,08 (–0,28– 0,13)	0,454	0,01	0,959
sFlt-1/PIGF Me (Q ₁ –Q ₃)	1,09 (0,80–1,72)	3,16 (1,57–9,92)	0,59 (0,43–0,63)	0,007 0,105 0,004	–0,20 (–0,40– 0,01)	0,066	–0,07	0,511

Примечание – * U-тест Манна-Уитни

4.4 Локальная экспрессия биомаркеров ангиогенеза

Для определения возможности использования данных о сывороточном уровне биомаркеров ангиогенеза для диагностики ВП было выполнено исследование уровня их локальной экспрессии в зоне плацентации у беременных с ВП и без ВП. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполняли у 57 пациенток из когорты с известными данными сывороточных биомаркеров ангиогенеза: 17 препаратов после метропластики в группе с ПП без ВП; 40 препаратов в группе с ВП (pl. accreta – 16; pl. increta – 18; pl. percreta – 6). Как внешний контроль использовали операционный материал после гистерэктомий (выполнена в связи с атонией матки при нормально расположенной плаценте в 38 недель гестации, $n = 1$; выполнены по поводу миомы матки вне беременности, $n = 2$) у женщин, оперированных в ПЦ в структуре ГБУЗ ДККБ и давших письменное информированное согласие на использование обезличенных данных в научных целях.

Данные иммуногистохимического исследования: при ВП в миометрии обнаружены зоны избыточной васкуляризации с увеличением плотности сосудистой сети. Интенсивность окраски CD34 (сосудистый маркер) увеличивалась с глубиной инвазии. При pl. percreta была отмечена выраженная пролиферация сосудов капиллярного типа и преобладание толстостенных сосудов мышечного типа, в случаях pl. increta преобладали сосуды мышечного типа как мелкого, так и крупного калибра с тонкой мышечной стенкой (Рисунок 4.7 А, В), которые совпадали с наличием признака «субплацентарной гиперваскуляризации» согласно данным ЦДК у беременных с ВП (Рисунок 4.7 Б, Г); в случаях pl. accreta отмечалось незначительное увеличение количества сосудов капиллярного типа с единичными сосудами среднего и мелкого калибра мышечного типа с тонкой мышечной стенкой.

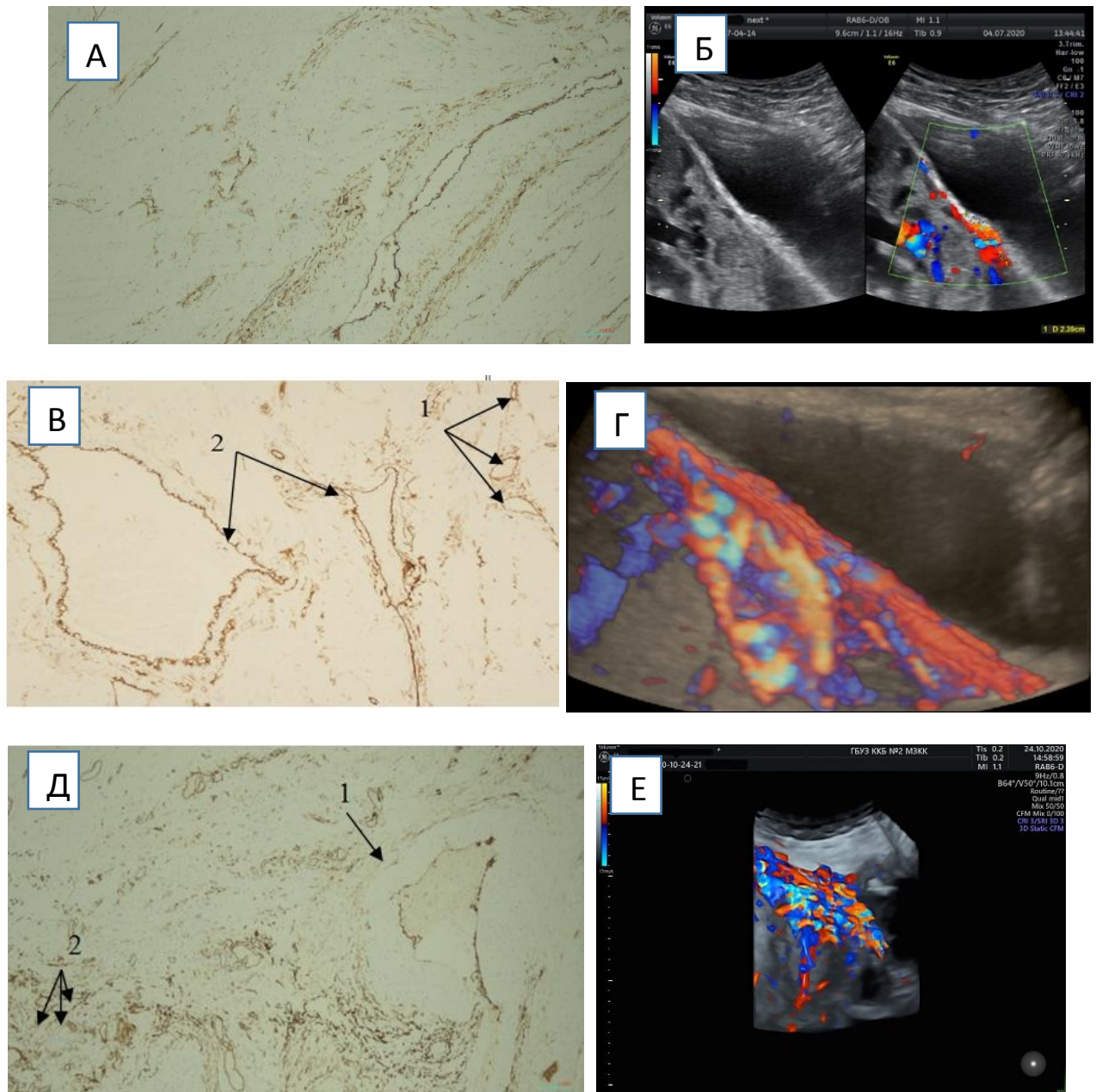


Рисунок 4.7 – Сопоставление данных ЦДК и ИГХ исследования сосудов миометрия у женщин с ВП: А – pl. accreta - тонкий мышечный слой стенки вены, иммуногистохимическая реакция с антителом CD34, x100; Б – pl. accreta – локальная субплацентарная гиперваскуляризация по данным ЦДК; В – pl. increta – экспрессия CD34 в сосудах мышечного типа как мелкого (стрелка 1), так и крупного калибра (стрелка 2) с тонкой мышечной стенкой, иммуногистохимическая реакция с антителом CD34, x100; Г – pl. increta – диффузная субплацентарная гиперваскуляризация, единичные утеро-везикальные «мостики» по данным ЦДК в режиме объемной реконструкции; Д – pl. percreta – утолщение мышечного слоя в сосудистой стенке, экспрессия CD34 в сосудах мышечного типа (стрелка 1), пролиферация сосудов капиллярного типа (стрелка 2), иммуногистохимическая реакция с антителом CD34, x100; Е – pl. percreta – диффузная субплацентарная гиперваскуляризация по данным ЦДК в режиме объемной реконструкции

Обнаружено, что повышение экспрессии VEGF у пациенток с ВП документировалось усилением окраски тканей. Этот феномен наблюдали в клетках интерстициального трофобласта, в сосудистом эндотелии, внеклеточном матриксе, в децидуальных клетках, а также в мышечных волокнах и в соединительной ткани. В случаях pl. percreta число VEGF - позитивных клеток в миометрии было больше. (Рисунок 4.8).

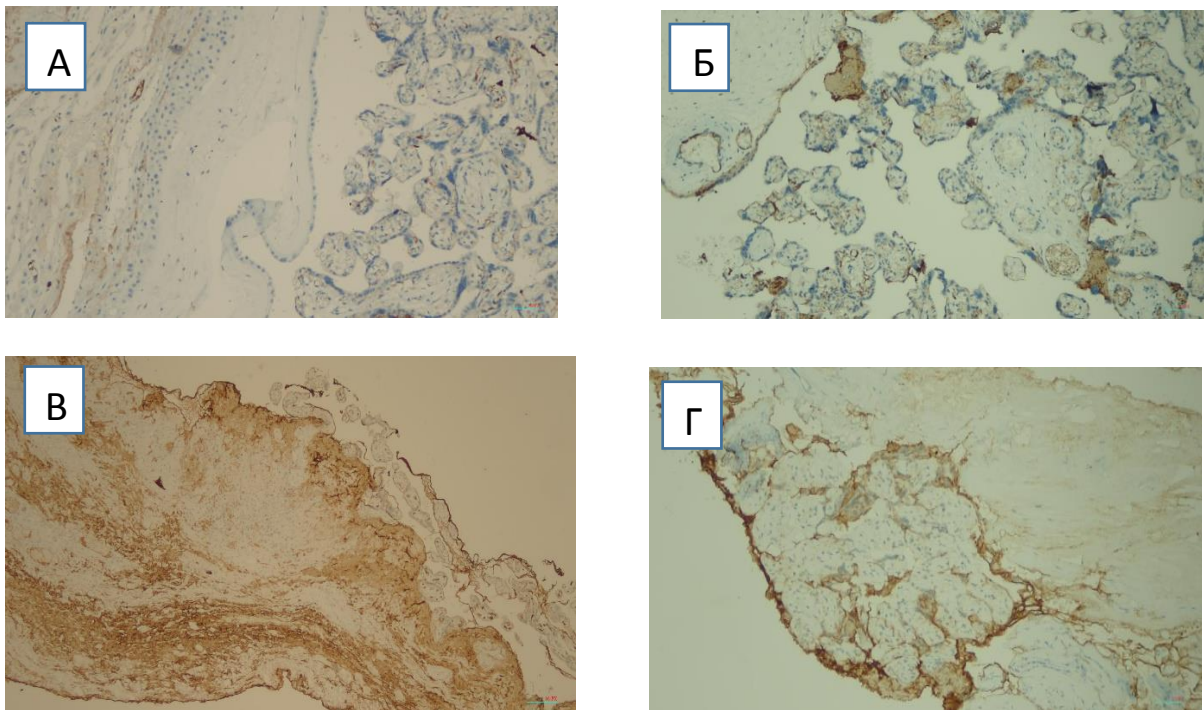


Рисунок 4.8 – Экспрессия VEGF в ворсинах хориона в области плацентарной площадки у женщин: А – с предлежанием плаценты, Б – с pl. accreta, В – с pl. increta, Г – pl. percreta. Иммуногистохимическая реакция с антителом VEGF, x100

Локальная экспрессия Flt-1 в децидуальных клетках в сравнении с ворсинами хориона у женщин с ПП не имела статистически значимых отличий согласно балльной оценке (Таблица 4.19, Рисунок 4.9). Средние значения интенсивности окраски в децидуальных клетках у женщин с ВП были ниже в сравнении с пациентками без ВП, но разница не достигла уровня статистической значимости, за исключением различий между подгруппой с pl. increta и группой ПП ($p=0,045$) (Таблица 4.19). В интактных ворсинах хориона вне зоны аномальной инвазии

экспрессия Flt-1 у женщин с инвазивными формами ВП (pl. increta / pl. percreta) была ниже, чем в отсутствие ВП (Таблица 4.19, Рисунок 4.9, 4.10). Экспрессия Flt-1 по данным ИГХ в ворсинах хориона у женщин из группы с ПП в сравнении с ворсинами в зоны врастания у пациенток с ВП была выше, независимо от степени инвазии, со статистически значимым различием (Таблица 4.19, Рисунок 4.9, 4.10).

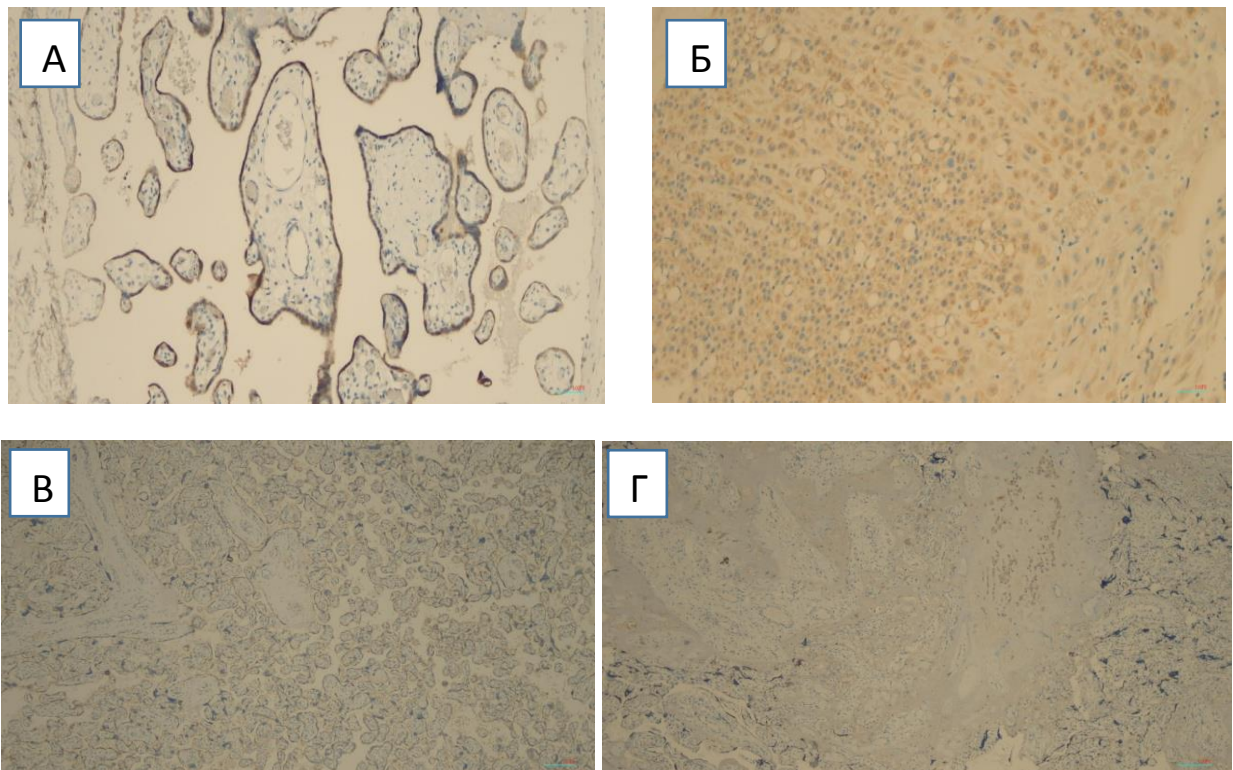


Рисунок 4.9 – Экспрессия Flt-1 в области плацентарной площадки: А – в ворсинах хориона у женщин с предлежанием плаценты; Б – в децидуальных клетках у женщины с предлежанием плаценты; В – в интактных ворсинах хориона у женщин с инвазивными формами ВП; Г – у женщин с инвазивными формами ВП в зоне инвазии. Иммуногистохимическая реакция с антителом Flt-1, x100

Таблица 4.19 – Балльная оценка экспрессии Flt-1 у пациенток с предлежанием плаценты при наличии и в отсутствие врастания плаценты

Группы	Морфологический объект					
	Децидуальные клетки (ДК), баллы Me (Q ₁ -Q ₃)	Интактные ворсины хориона (ИВ), баллы Me (Q ₁ -Q ₃)	Ворсины хориона в области врастания (ВВ), баллы Me (Q ₁ -Q ₃)	ИВ против ДК, p**	ВВ против ДК, p**	ВВ против ИВ, p**
Предлежание плаценты (РР) (n = 17)	3 (2–3)	2 (2–3)	-	0,414	-	-
pl. accreta (Асс.) (n = 16)	2 (2–3)	1,5 (1–3)	1 (1–2)	0,007	0,005	0,132
pl. increta (Инс.) (n = 18)	2 (2–2)	1 (1–2)	1 (1–1,75)	0,057	0,006	0,102
pl. percreta (Пер.) (n = 6)	2 (1,25–1,75)	1 (1–1)	1 (1–1)	0,129	0,059	1
p*	РР против Асс. = 0,546 РР против Инс. = 0,045 РР против Пер. = 0,218 Асс. против Инс. = 0,109 Инс. против Пер. = 1,0 Асс. против Пер. = 0,334	РР против Асс. = 0,075 РР против Инс. = 0,005 РР против Пер. = 0,003 Асс. против Инс. = 0,408 Инс. против Пер. = 0,280 Асс. против Пер. = 0,122	Асс. против Инс. = 0,366 Инс. против Пер. = 0,566 Асс. против Пер. = 0,238	ИВ (РР) против ВВ (Асс.) = 0,002 ИВ (РР) против ВВ (Инс.) = < 0,001 ИВ (РР) против ВВ (Пер.) = 0,003		

Примечания: * – U-тест Манна-Уитни, ** – тест Вилкоксона для сравнения средних двух зависимых выборок; Me (Q₁-Q₃) – медиана и межквартильный интервал

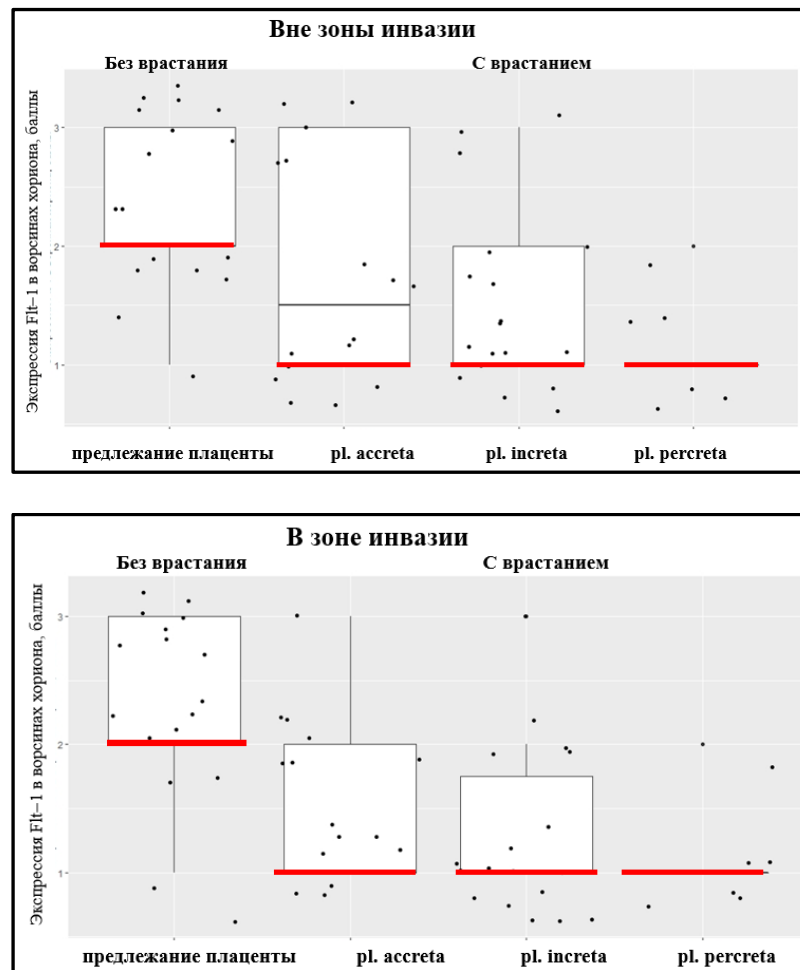


Рисунок 4.10 – Балльная оценка локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона: прямоугольники - межквартильные диапазоны; жирные красные линии – медианы; вертикальные отрезки – минимальные и максимальные значения балльной оценки. Точки – дискретные значения данных

Интенсивность окраски в интактных ворсинах хориона согласно сравнительной балльной оценке между препаратами пациенток с различной степенью инвазии плаценты снижалась, однако эта тенденция не достигла уровня статистической значимости (pl. accreta против pl. percreta; $p=0,122$). Отличий в экспрессии Flt-1 в зоне инвазии между случаями с различной глубиной ВП не было найдено. Однако высокая статистическая значимость обнаружена при сравнении экспрессии Flt-1 между децидуальными клетками и ворсинами в зоне инвазии для случаев pl. accreta и pl. increta. Для pl. percreta таких отличий не найдено, но следует учитывать, что данная степень инвазии в выборке представлена всего 6

наблюдениями. Уровни экспрессии Flt-1 по данным ИГХ в интактных ворсинах и в ворсинах в зоне инвазии у женщин с ВП статистически не отличались ($p > 0,05$) (Таблица 4.19).

Можно сделать вывод о том, что выявленные отличия в экспрессии биомаркеров не были ограничены зоной инвазии, а носили системный характер. Учитывая, что снижение локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона согласовывалось со снижением отношения уровней sFlt-1/PlGF в сыворотке крови у беременных с вращением плаценты в третьем триместре, следует ожидать, что оценка соотношения уровней биомаркеров про- и антиангиогенеза на системном уровне может быть информативна для использования в клинической практике в качестве диагностического критерия ВП.

Резюмируя анализ возможностей дополнительных методов исследования, можно заключить, что прогнозирование вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке возможно, начиная с ранних сроков беременности, точность прогноза растет за счет высокой специфичности при выполнении УЗИ в 11–14 недель беременности.

Значительный ресурс повышения качества диагностики определяет ультразвуковое исследование у беременных с ПП после полных 16 недель со стандартизированной оценкой признаков вращающейся и указанием на распространенность инвазии. Совместное применение УЗИ и МРТ повышает чувствительность диагностики у беременных с ПП и точность при наличии вращающейся плаценты в отсутствие её предлежания. Однако, визуализирующие методы имеют недостаточную специфичность для дифференциальной антенатальной диагностики *pl. percreta* от предлежания плаценты с «расползанием матки по рубцу».

Выявлены статистически значимые отличия уровней сывороточных биомаркеров (РАРР-А и β -ХГЧ в первом триместре, АФП во втором триместре, PlGF и отношения уровней sFlt-1/PlGF в третьем триместре) у беременных с ВП. Определены однонаправленные статистически значимые отличия локальной экспрессии Flt-1 и отношения сывороточных уровней sFlt-1/PlGF у беременных с

ВП, что определяет возможности использования знаний о системном уровне маркеров ангиогенеза для диагностики ВП. Но эффективность моделей, разработанных на базе уровня биомаркеров, выступающих как единственные показатели, недостаточна для надёжной антенатальной диагностики ВП. Для повышения точности антенатальной диагностики ВП целесообразна разработка комплексных моделей диагностики, использующих известные клинические, инструментальные и лабораторные предикторы.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

5.1 Прогностическая ценность моделей на основе сывороточных маркеров ангиогенеза

Для проверки гипотезы о возможности использования сывороточных биомаркеров ангиогенеза для диагностики ВП в группе риска в третьем триместре беременности применяли метод регрессионного анализа (Таблица 5.1). Учитывая выявленные статистически значимые различия между группами с ВП и без него для показателя sFlt-1/PlGF, не имеющего размерности, что повышает воспроизводимость результатов на разном оборудовании, для разработки мультипараметрической диагностической модели далее использовали именно это отношение.

Модель бинарной логистической регрессии с клиническими предикторами, которые отбирали методом прямого включения, обнаружила, что включение дополнительных предикторов («наличие КС»; «возраст беременной более 33 лет») повышало прогностическую значимость отношения sFlt-1/PlGF для оценки вероятности ВП (Таблица 5.1). Специфичность модели, включающей клинические предикторы («возраст беременной более 33 лет», «КС в анамнезе») и «уровень отношения sFlt-1/PlGF более 2,5», значительно превзошла специфичность методов визуализации в диагностике ВП, но уступала эффективности стандартизированного расширенного УЗИ (Таблицы 4.12; 4.13; 5.1).

Результаты были валидизированы на выборке пациенток, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2021–2022 гг. Объем выборки рассчитывался при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и мощности критерия 95% согласно методологии J. Cohen [127]. Сравнение не выявило статистически значимых отличий по клиническим характеристикам и уровню биомаркеров в зависимости от наличия и глубины ВП между оригинальной группой и группой валидации (Таблицы 4.16; 5.2).

Таблица 5.1 – Прогноз вероятности вставания плаценты у беременных с предлежанием плаценты в третьем триместре в оригинальной группе с учётом пороговых значений сывороточных биомаркеров и клинических признаков

Пороговое значение	Результаты логистической регрессии				Результаты прогностических тестов					
	β - коэффициент нг ± ст.ош.	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	p	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	p	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)
PIGF более 254,0 нг/мл	1,37±0,50	7,55	3,9 (1,5–10,4)	0,006	0,639 (0,530–0,739)	0,004	82,6 (63,9–95,5)	45,2 (29,8–61,3)	62,3 (54,9–69,2)	70,4 (53,8–72,9)
VEGF-A более 10,0 нг/мл	0,63±0,44	2,04	1,9 (0,8–4,5)	0,153	0,575 (0,465–0,680)	0,152	67,4 (52,0–80,5)	47,6 (32,0–63,6)	58,5 (49,8–66,7)	57,1 (44,2–69,2)
sFlt-1 менее 2,4 нг/мл	0,80±0,53	2,25	2,2 (0,8–6,4)	0,133	0,567 (0,457–0,672)	0,132	84,8 (71,1–93,7)	28,6 (15,7–44,6)	56,5 (50,9–62,0)	63,2 (42,7–79,8)
sFlt-1/PIGF менее 2,5	1,01±0,44	5,31	2,8 (1,2–6,6)	0,022	0,624 (0,514–0,725)	0,018	65,2 (49,8–78,6)	59,5 (43,3–74,4)	63,8 (53,6–72,9)	61,0 (49,5–71,4)
Наличие КС в анамнезе	3,71±1,06	12,32	40,9 (5,2–324,9)	<0,001	0,727 (0,622–0,817)	<0,001	97,8 (88,5–99,9)	47,6 (32,0–63,6)	67,2 (60,4–73,2)	95,2 (73,7–99,3)
Возраст беременной более 33 лет	1,43±0,46	9,88	4,2 (1,7–10,2)	0,002	0,671 (0,563–0,768)	0,003	65,2 (49,8–78,6)	69,1 (52,9–82,4)	69,8 (58,4–79,2)	64,4 (53,7–73,9)
sFlt-1/PIGF менее 2,5	1,85±0,59	9,82	6,4* (2,0–20,3)	0,002	0,836** (0,742–0,907)	<0,001	63,0 (47,5–76,8)	88,1 (74,4–96,0)	85,3 (71,2–93,1)	68,5 (59,5–76,3)

Пороговое значение	Результаты логистической регрессии				Результаты прогностических тестов					
	β -коэффициент $\pm$ ст.ош.	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	p	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	p	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)
(с учетом наличия КС в анамнезе)	4,37 $\pm$ 1,12	15,15		<0,001						
sFlt-1/PlGF менее 2,5 (с учетом возраста беременной более 33 лет, наличия КС в анамнезе)	1,99 $\pm$ 0,65 2,02 $\pm$ 0,65 4,90 $\pm$ 1,21	9,26 9,69 16,21	7,3* (2,0–26,3)	0,002 0,002 <0,001	0,886** (0,800–0,944)	<0,001	87,0 (73,7–95,1)	78,6 (63,2–89,7)	81,6 (71,1–89,9)	84,6 (72,0–92,1)

Примечания: * – сОШ – скорректированное отношение шансов;

** – рассчитывается для регрессионной модели с данными предикторами

Таблица 5.2 – Уровень биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови у беременных в оригинальной группе и группе валидации [Me (Q₁-Q₃)]

Глубина врастания	Оригинальная группа (n=88)						Группа валидации (n=90)*					
	PIGF pg/ml	VEGF-A pg/ml	sFlt-1 ng/ml	sFlt-1 / PIGF	PAPP-A, MoM	β-ХГЧ, MoM	PIGF pg/ml	VEGF-A pg/ml	sFlt-1 ng/ml	sFlt-1 / PIGF	PAPP-A, MoM	β-ХГЧ, MoM
Предлежание плаценты	284,26 (172,49– 518,85)	13,36 (12,20– 18,96)	1,06 (0,63– 2,38)	3,0 (1,61– 10,24)	1,14 (0,84–1,37)	1,00 (0,77– 1,42)	332,28 (227,28– 618,05)	12,36 (8,75– 17,72)	1,29 (0,79– 2,12)	3,74 (1,98– 7,11)	1,05 (0,84–1,53)	1,11 (0,89– 1,59)
Врастание плаценты (все случаи)	520,62 (281,89– 880,22)	13,36 (8,87– 21,21)	0,97 (0,57– 1,83)	1,65 (0,75– 5,48)	1,47 (1,13–2,08)	0,98 (0,68– 1,54)	563,68 (369,05– 881,89)	16,13 (9,04– 29,24)	1,03 (0,77– 1,55)	2,01 (1,15– 3,78)	1,40 (1,10–1,85)	1,08 (0,63– 1,73)
pl. accreta	686,18 (392,91– 829,15)	13,36 (9,99– 19,52)	0,86 (0,57– 1,10)	1,09 (0,80– 1,72)	1,22 (1,05–2,02)	0,83 (0,56– 1,62)	704,4 (450,59– 880,22)	18,79 (7,67– 30,28)	0,93 (0,57– 1,33)	1,65 (0,69– 2,38)	1,50 (1,20–2,05)	1,83 (1,21– 2,68)
pl. increta	359,91 (270,35– 610,17)	12,8 (7,19– 24,66)	1,49 (0,83– 2,47)	3,16 (1,57– 9,92)	1,55 (1,20–2,30)	1,06 (0,82– 1,53)	387,97 (325,66– 563,68)	14,55 (9,04– 24,74)	1,21 (0,91– 1,9)	3,12 (2,00– 4,55)	1,23 (1,06–1,69)	0,88 (0,50– 1,42)
pl. percreta	1123,72 (1028,67 – 1531,03)	20,65 (13,36– 24,57)	0,59 (0,45– 0,85)	0,59 (0,43– 0,63)	2,02 (1,97–2,04)	0,96 (0,93– 0,98)	1039,76 (931,93– 1195,12)	23,97 (16,99– 34,84)	0,87 (0,65– 1,23)	0,76 (0,54– 1,15)	1,67 (1,40–2,02)	1,01 (0,82– 1,81)

Примечание: * статистически значимые различия между группами отсутствуют ($p > 0.2$); проверка производилась с помощью U-теста

Предсказательная ценность для диагностики ВП по данным ROC–анализа, как в оригинальной, так и в группе валидации, определена для одних и тех же биомаркеров: PIGF (pg/ml) ($p=0,002$, $0,001$ соответственно), sFlt-1/PIGF ($p=0,028$, $<0,001$ соответственно) и PAPP-A, MoM ($p=0,001$, $0,024$ соответственно) (Таблица 5.3). Вычисленные на оригинальной выборке пороговые значения показали свою эффективность на валидизирующей выборке, что позволило считать полученные в исследовании результаты валидными и надежными.

Таблица 5.3 – Сравнительная оценка предсказательной ценности биомаркеров для прогноза вrastания плаценты по данным оригинальной группы и группы валидации

Биомаркеры	Тип группы	Площадь под ROC-кривой*	SD	p	95% ДИ		Различия площадей под ROC-кривыми (тест Делонга), p
					5%	95%	
PIGF более 254,0 пг/мл	Оригинальная	0,678	0,057	0,002	0,566	0,791	0,771
	Валидизирующая	0,701	0,055	$<0,001$	0,593	0,809	
VEGF-A более 10 пг/мл	Оригинальная	0,549	0,062	0,425	0,428	0,671	0,481
	Валидизирующая	0,611	0,060	0,067	0,492	0,729	
sFlt-1 менее 2,4 нг/мл	Оригинальная	0,555	0,062	0,375	0,434	0,676	0,654
	Валидизирующая	0,607	0,060	0,076	0,489	0,725	
sFlt-1 / PIGF менее 2,5	Оригинальная	0,631	0,060	0,028	0,514	0,748	0,537
	Валидизирующая	0,696	0,056	$<0,001$	0,587	0,805	
PAPP-A более 1,40 MoM	Оригинальная	0,701	0,058	0,001	0,587	0,815	0,752
	Валидизирующая	0,671	0,076	0,024	0,522	0,819	
β -ХГЧ более 1,45 MoM	Оригинальная	0,501	0,067	0,984	0,370	0,632	0,796
	Валидизирующая	0,529	0,083	0,728	0,365	0,693	

Примечение: * – между оригинальной и валидизирующей группами статистически значимые различия значений площади под ROC-кривой отсутствуют

Прогностические возможности уровней отдельных биомаркеров для определения наличия ВП у пациенток с предлежанием плаценты в группе валидации полностью подтвердили первично полученные результаты (Рисунок 5.1).

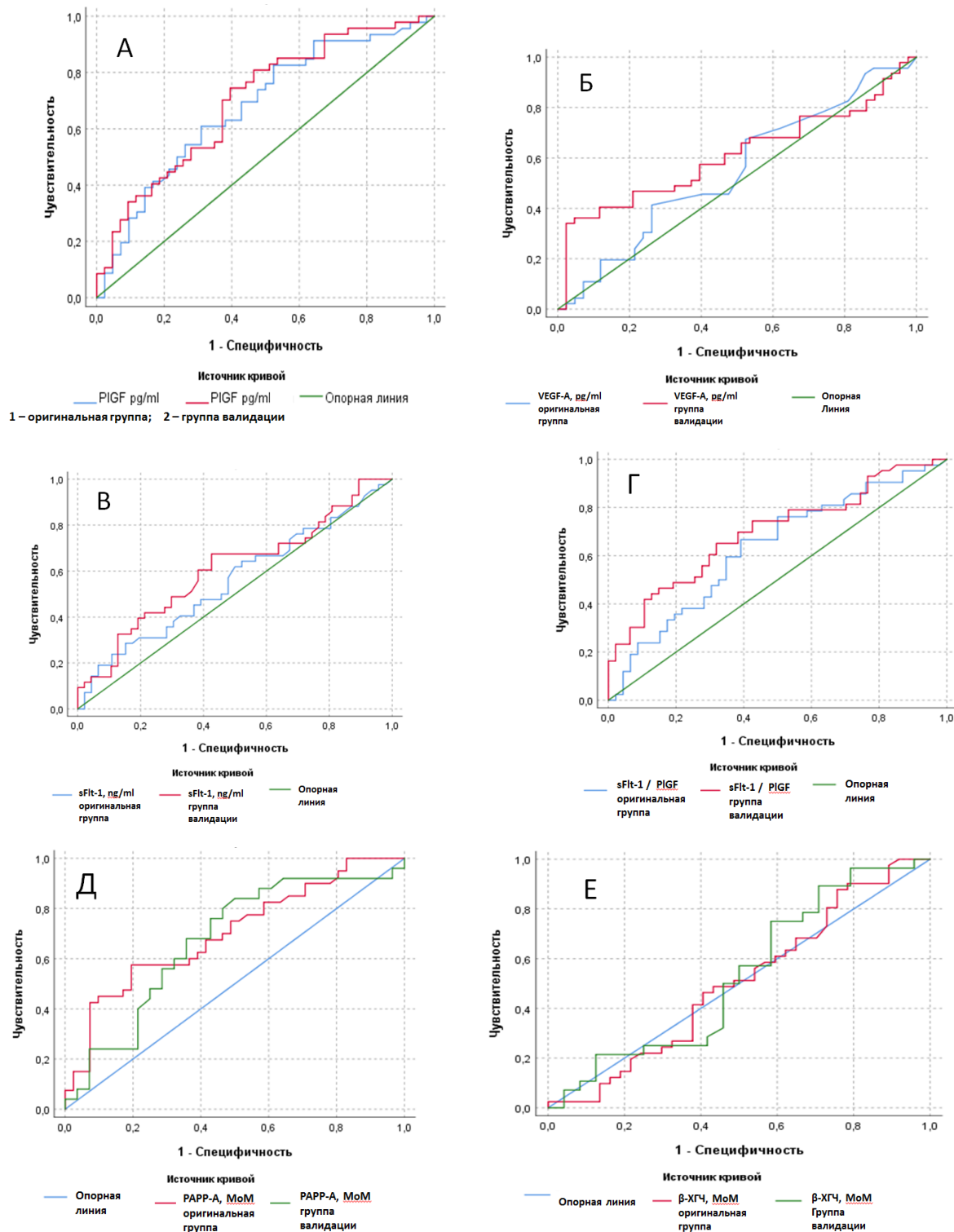


Рисунок 5.1 – Прогностические возможности сывороточных уровней биомаркеров ангиогенеза для определения вращаения у беременных с предлежанием плаценты в третьем триместре: А – PIGF более 254,0 пг/мл; Б – VEGF-A более 10 пг/мл; В – sFlt-1 менее 2,4 нг/мл; Г – sFlt-1/PIGF менее 2,5; Д – PAPP-A более 1,40 MoM; Е – β -ХГЧ более 1,45 MoM

Прогностические возможности модели, учитывающей клинические данные и уровень отношения sFlt-1/PlGF, определенные в группе валидации, оказались сопоставимы с результатами, полученными в оригинальной группе, без статистически значимых отличий ($p=0,126$): Se=85,1% (95% ДИ: 71,7–93,8); Sp=65,1% (95% ДИ: 49,1–79,0); PPV=72,7% (95% ДИ: 59,0–83,9); NPV=80,0% (95% ДИ: 63,1–91,6); AUC=0,815 (95% ДИ: 0,726–0,905), $p<0,001$) (Рисунок 5.2).

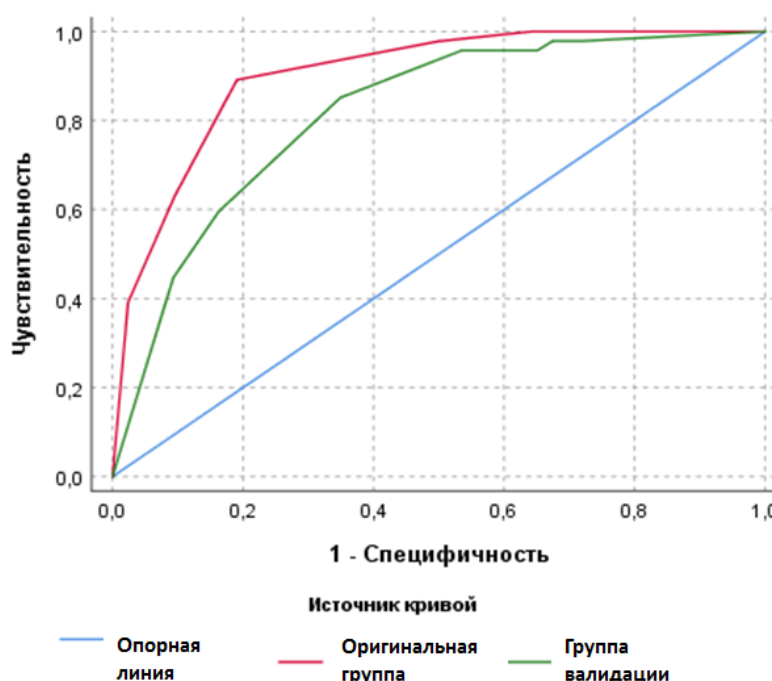


Рисунок 5.2 – Сравнение ROC-кривых, оценивающих возможности моделей прогноза вращения плаценты по отношению уровней sFlt-1/PlGF менее 2,5 с учетом возраста матери более 33 лет и кесарева сечения в анамнезе, на оригинальной и валидизирующей группах ($p=0,126$)

Учитывая выявленные в ходе исследования изменения в уровнях сывороточных биомаркеров в течение всей гестации, для повышения специфичности прогноза ВП была выполнена комплексная оценка уровней биомаркеров ВП в первом и третьем триместрах беременности. Выбор PAPP-A белка, как биомаркера в первом триместре, определялся, с одной стороны, его более значимой прогностической ценностью в сравнении с β -ХГЧ, с другой

стороны, однонаправленными изменениями с изменением уровня PlGF при патологической плацентации, что подтверждает включение обоих биомаркеров в общепринятый комбинированный скрининг первого триместра для выявления группы риска по ранней преэклампсии. Важным аргументом явилось также наличие региональных номограмм в рамках комбинированного скрининга первого триместра, позволяющих стандартизировать измерения в МоМ, что существенно повышает воспроизводимость измерений.

Из 88 пациенток оригинальной группы с данными биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре результаты биохимического скрининга в первом триместре были доступны у 81 (с ВП n=40; без ВП n=41). Для комплексной оценки биомаркеров использовали коэффициент (P), как отношение уровня PAPP-A (МоМ) к отношению сывороточных уровней sFlt-1/PlGF. Далее был выведен не применявшийся ранее показатель – «расчетный коэффициент 1» (PK1), учитывающий как значения биомаркеров первого и третьего триместров, так и анамнестический предиктор – число кесаревых сечений (nКС) у женщины в анамнезе по формуле

$$PK1 = (P+1) \times (nКС + 1). \quad (5.1)$$

Прогностическую значимость нового показателя оценивали методом логистической регрессии (Таблица 5.4). Порог для PK1 определяли методом ROC-анализа с расчетом индекса Йондена, затем создавали бинарные признаки, разделяющие совокупность по значению порога.

Предложенный способ диагностики вращения плаценты в стенку матки у женщин с предлежанием плаценты был зарегистрирован в виде патента (RU 2 771 874. Заявка: 2021126869, 10.09.2021).

Комплексная оценка серологических маркеров в течение беременности имела более высокий показатель специфичности не только в сравнении с моделью, учитывающей показатели отношения маркеров ангиогенеза в третьем триместре, но и превышала уровень специфичности расширенного стандартизированного протокола УЗИ, таким образом, повышала точность индивидуального прогноза (Таблицы 4.13; 5.1; 5.4).

Таблица 5.4 – Прогностическая ценность комплексного исследования сывороточных уровней биомаркеров в первом и в третьем триместрах для оценки вероятности ВП у беременных с предлежанием плаценты с учетом числа КС в анамнезе

Порог РК1	ОШ (95% ДИ)	Р для ОШ	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	Р для площади под ROC- кривой
> 3,30	28,8 (8,5– 97,0)	<0,001	80,0% (64,4– 91,0)	87,8% (73,8– 95,9)	86,5% (71,2– 95,5)	81,8% (67,3–91,8)	0,865 (0,783– 0,946)	<0,001

5.2 Мультипараметрические модели оценки риска вставания плаценты с использованием искусственной нейронной сети

Для решения задачи повышения точности антенатального прогнозирования и ранней диагностики на основе методики нейросетевого моделирования (Neural Network Modeling) были построены нейронные сети и разработаны программы для электронно-вычислительной машины (ЭВМ), выполняющие задачу оценки риска вставания плаценты на различных сроках беременности:

1) «Определение риска вставания плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель)» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022619082, 19.05.2022) ;

2) «Определение риска вставания плаценты у женщин в 11–14 недель беременности» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022664845, 05.08.2022);

3) «Определение риска врастания у женщин с предлежанием плаценты» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 022683974, 09.12.2022).

Нейронные сети строили с помощью модуля Automated Neural Networks (SANN), интегрированного в программу STATISTICA, версия 12.0 (StatSoft Russia 1999-2022). Программное приложение, автоматизирующее расчет вероятности риска врастания плаценты, разрабатывали на языке программирования Java. Дизайн интерфейса приложений, разработанных для трех указанных выше нейронных сетей, представлен на Рисунках 5.3–5.5. Для ввода информации пользователь использует инструменты ввода с клавиатуры персонального компьютера / ноутбука, а также левую кнопку мыши.

Рисунок 5.3 – Главное окно программы «Определение риска врастания плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель)»

Определение риска вставания плаценты у женщин в 11 - 14 недель бере...

Общая информация

Возраст

Количество родов

Количество выкидышей

Количество искусственных абортов

Число кесаревых сечений

РАРР-А, МоМ

ХГЧ, МоМ

Последнее кесарево сечение

☐ Антенатальные кровотечения на сроке до 14 недель включительно

Были ли следующие осложнения родов, абортов при предыдущих беременностях?

☐ Кровотечение
☐ Предлежание плаценты
☐ Досрочное прерывание
☐ Повторное выскабливание

☐ Производилось ли УЗИ в 11-14 недель

☐ Норма с описанием рубца на матке
☐ Норма без описания рубца на матке
☐ Предлежание хориона
☐ Подозрение на вставание хориона
☐ Маркеры ХА
☐ Другая патология

Локализация хориона по результатам УЗИ 11-14 недель

Рисунок 5.4 – Главное окно программы «Определение риска вставания плаценты у женщин в 11–14 недель беременности»

Определение риска вставания у женщин с предлежанием плаценты

Общая информация

Возраст, лет

Количество родов

Количество выкидышей

Количество искусственных абортов

РАРР-А, МоМ

Число кесаревых сечений

Последнее кесарево сечение

Эпизод антенатальных кровотечений

☐ Один
☐ Повторные

Подозрение на вставание по данным предыдущих УЗИ

☐ Низкое положение плодного яйца (УЗИ до 11 недель)
☐ Подозрение на вставание хориона по данным УЗИ 11-14 недель

Результаты УЗИ после 16 недель

Число УЗИ признаков:

☐ Наличие асимметрии в толщине плаценты
☐ Множественные лакуны в плаценте
☐ Невизуализируемый миометрий в области плацентации
☐ Отсутствие четкой границы между плацентой и миометрием
☐ Нарушение границы матки/мочевой пузырь
☐ Гиперваскуляризация шейки матки
☐ Сосуды, питающие лакуны
☐ Субплацентарная гиперваскуляризация
☐ Утеро-везикальная гиперваскуляризация

Рисунок 5.5 – Главное окно программы «Определение риска вставания у женщин с предлежанием плаценты»

Нейронная сеть позволяет отнести пациентку на основе клинических, ультразвуковых, а также биохимических (с учетом комбинированного скрининга первого триместра) данных к одной из двух категорий: высокий риск ВП или низкий риск ВП. Классификация производилась путем построения двухслойной нейронной сети (тип сети – многослойный персептрон «MLP»), имеющей один входной слой, состоящий из n нейронов, и один скрытый слой, состоящий из k нейронов.

Для проверки прогностических возможностей разработанных программ данные, включенные в анализ, разбивали на три подвыборки: обучающую, тестовую и контрольную. Была определена достаточно высокая производительность нейронных сетей, которая на тестовой выборке превысила 80%, независимо от срока беременности (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Топология нейронных сетей для оценки степени риска вставания плаценты у женщин в различные сроки беременности

Срок гестации	Параметры нейронной сети							Объем выборки, абс.
	Топология	производительность, %			функции			
		обуча ющая	тесто вая	контроль ная	ошибки	активации нейронов		
						скрытого слоя	выходного слоя	
до 11+0 недель	MLP 31–9–2	84,1	81,4	68,8	Entropy	Logistic	Softmax	484
11–14 недель	MLP 43–20–2	92,7	87,3	79,7	Entropy	Tanh	Softmax	748
после 16 недель*	MLP 39–14–2	92,6	83,5	80,9	SOS	Tanh	Logistic	458

Примечания: MLP – многослойный персептрон; Entropy – кросс-энтропия измеряет расхождение между двумя вероятностными распределениями; SOS (Sum of Squares) – сумма квадратов ошибок (функция потерь); Logistic – логистическая функция; Softmax – ступенчатая функция; Tanh – гиперболический тангенс; *при наличии предлежания плаценты

Нейроны входного слоя соответствует предикторам нейросетевой модели, которые были сформированы по клиническим, биохимическим и инструментальным (УЗИ) данным. Сводный список предикторов (нейронов) по трем нейросетевым моделям представлен в Таблице 5.6. Процесс включения / исключения предикторов предполагает процедуру экспериментирования и обусловлен поведением сети – повышением / понижением ее производительности. Перечисленные предикторы включают оптимальный набор клинических, анамнестических данных, уровня сывороточных биомаркеров, параметров ультразвукового исследования дифференцированно, в зависимости от срока беременности, для решения поставленных задач и обеспечивают достаточный уровень информативности.

Таблица 5.6 – Список предикторов для оценки степени риска вставания плаценты на различных сроках беременности по результатам моделирования с использованием нейронных сетей

Срок беременности, на котором определены предикторы	Предикторы нейросетевой модели													
	Возраст, лет	Число родов	Число выкидышей	Число артифициальных абортов	Число кесаревых сечений	Особенности выполнения последнего кесарева сечения ¹⁾	Осложнения родов, абортов в анамнезе ²⁾	Данные УЗИ до 11+0 недель ³⁾	Данные УЗИ в 11–14 недель ⁴⁾	Наличие и число признаков после 16 нед. при предлежании плаценты ⁵⁾	Кровотечение до 14 недель беременности включительно (<i>да / нет</i>)	Эпизоды кровотечений при текущей беременности ⁶⁾	PAPP-A, МоМ	β-ХГЧ, МоМ
	до 11+0 недель	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	11–14 недель	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
	после 16 недель при наличии предлежания плаценты	+	+	+	+	+	+	-	+ низкое положение плодного яйца в полости матки	+ подозрение на вращение хориона	+	+	+	-

Примечания: ¹⁾ – в активной фазе родов / до активной фазы родов; ²⁾ – кровотечение / предлежание плаценты / досрочное прерывание / повторное выскабливание; ³⁾ – УЗИ не производилось / норма / низкое положение плодного яйца / расположение плодного яйца на рубце / наличие гематомы/ другие; ⁴⁾ – УЗИ не производилось / норма с описанием и без описания рубца на матке/ предлежание хориона / подозрение на вставание хориона / маркеры хромосомных аномалий / другие), локализация хориона (передняя / задняя / боковая стенки матки); ⁵⁾ – асимметрия в толщине плаценты; множественные плацентарные лакуны; не визуализируемый миометрий в зоне плацентации; отсутствие четкой границы между плацентой и миометрием; нарушение границы между маткой и стенкой мочевого пузыря; гиперваскуляризация шейки матки; сосуды, питающие лакуны; субплацентарная гиперваскуляризация; утеро-везикальная гиперваскуляризация; ⁶⁾ – нет/однократный эпизод /повторные кровотечения

Предикторы, включенные в модели диагностики ВП на разных сроках беременности, соответствуют актуальным клиническим признакам, необходимым для объективной постановки диагноза на данном сроке. Для расчетов использовали количественные, а не бинарные (на основе порогов), показатели уровней РАРР-А и β -ХГЧ, поскольку все остальные признаки также отбирались из первичных данных, полученных не в результате исследовательских расчетов, а при сборе информации непосредственно от пациенток.

Прогнозирование ВП у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель) реализовали на выборке из 484 беременных. Процент неверных прогнозов в процессе обучения составил 18,4% (Таблица 5.7), что могло быть обусловлено погрешностями ретроспективной выборки данных и различной интерпретацией результатов ультразвуковой диагностики специалистами ввиду отсутствия стандартизированного протокола описания на ранних сроках беременности. Однако процент корректных предсказаний превысил порог в 80%, что определило высокую долю вероятности выявления беременных высокого риска ВП. Структура нейронной сети для прогнозирования ВП в раннем сроке беременности включала 31 входной нейрон, один скрытый слой, состоящий из 9 единиц, и 2 выходных нейрона.

Таблица 5.7 – Эффективность прогнозирования вставания плаценты у женщин до 11+0 недель беременности с использованием нейросетевой модели

Наблюдения	Всего, абс.	Верно, абс. (%)	Неверно, абс. (%)
Случаи с вставанием плаценты	186	149 (80,1)	37 (19,9)
Случаи без вставания плаценты	298	246 (82,6)	52 (17,4)
Вся выборка	484	395 (81,6)	89 (18,4)

В процессе тестирования нейронной сети «Определения риска вставания плаценты у женщин в 11–14 недель беременности» на выборке из 748 пациенток процент ошибочных прогнозов составил всего 7,3% (Таблица 5.8). Следует отметить, что ошибка определения наличия ВП составила 5%, что соответствует

требованиям к допустимой статистической погрешности и указывает на высокую достоверность полученных результатов. Такой результат мог быть обусловлен особенностями выборочной совокупности для построения модели, в которую были включены как случаи беременностей с ПП, так и беременностей у женщин с рубцом на матке и нормальной плацентацией. Структура обучаемой нейронной сети для прогнозирования ВП в сроках 11–14 недель беременности включала 43 входных нейрона, один скрытый слой, состоящий из 20 единиц, и 2 выходных нейрона.

Таблица 5.8 – Эффективность прогнозирования вращающейся плаценты с помощью нейросетевой модели у женщин в 11–14 недель беременности

Наблюдения	Всего, абс.	Верно, абс. (%)	Неверно, абс. (%)
Случаи с вращением плаценты	186	159 (85,5)	27 (14,5)
Случаи без вращающейся плаценты	562	534 (95,0)	28 (5,0)
Вся выборка	748	693 (92,7)	55 (7,3)

В процессе тестирования нейронной сети «Определение риска вращающейся у женщин с предлежанием плаценты» на выборке из 458 пациенток процент неверно классифицированных случаев по выборке в целом составил 10,9% (Таблица 5.9), что могло быть связано с погрешностями в интерпретации данных УЗИ в ретроспективной выборке данных, включавшей только пациенток высокого риска (с предлежанием плаценты). Определено, что эта нейросетевая модель оказалась более чувствительной к исключению ВП (ошибка составила всего 6,2% по сравнению с группой с ВП – 17,8%), поскольку в выборку были включены только наблюдения с ПП, которые имели общие клинико-анамнестические факторы риска с ВП. Структура обучаемой нейронной сети для прогнозирования ВП при наличии предлежания плаценты включала 39 входных нейронов, один скрытый слой, состоящий из 14 единиц, и 2 выходных нейрона.

Разница в количестве наблюдений (Таблицы 5.7, 5.8, 5.9) была обусловлена необходимостью наличия полных данных для каждой пациентки. Для построения нейронной сети пропущенные значения не допускались.

Таблица 5.9 – Эффективность прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с предлежанием плаценты с помощью нейросетевой модели

Наблюдения	Всего, абс.	Верно, абс. (%)	Неверно, абс. (%)
Случаи с вращением плаценты	185	152 (82,2)	33 (17,8)
Случаи без вращающейся плаценты	273	256 (93,8)	17(6,2)
Вся выборка	458	408 (89,1)	50 (10,9)

Эффективность построенных моделей оценки риска ВП определяли методом ROC-анализа. Результаты показывают (Таблица 5.10, Рисунок 5.6), что все модели имели высокую степень эффективности при решении задачи оценки риска ВП вне зависимости от срока беременности.

Таблица 5.10 – Информативность нейросетевой технологии оценки риска вращающейся плаценты на различных сроках беременности (данные по тестовой выборке)

Срок гестации	Площадь под ROC-кривой (95% ДИ)	P	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)
до 11+0 нед	0,865 (0,826–0,904)	< 0,001	80,1 (73,6–85,6)	82,6 (77,8–86,7)	74,1 (67,5–80,0)	86,9 (82,4–90,6)
11–14 нед	0,946 (0,929–0,963)	< 0,001	85,5 (79,6–90,2)	95,0 (92,9–96,7)	85,0 (79,1–89,8)	95,2 (93,1–96,8)
после 16 нед*	0,899 (0,864–0,934)	< 0,001	82,2 (75,9–87,4)	93,8 (90,2–96,3)	89,9 (84,4–94,0)	88,6 (84,3–92,0)

Примечание: * – при наличии предлежания плаценты

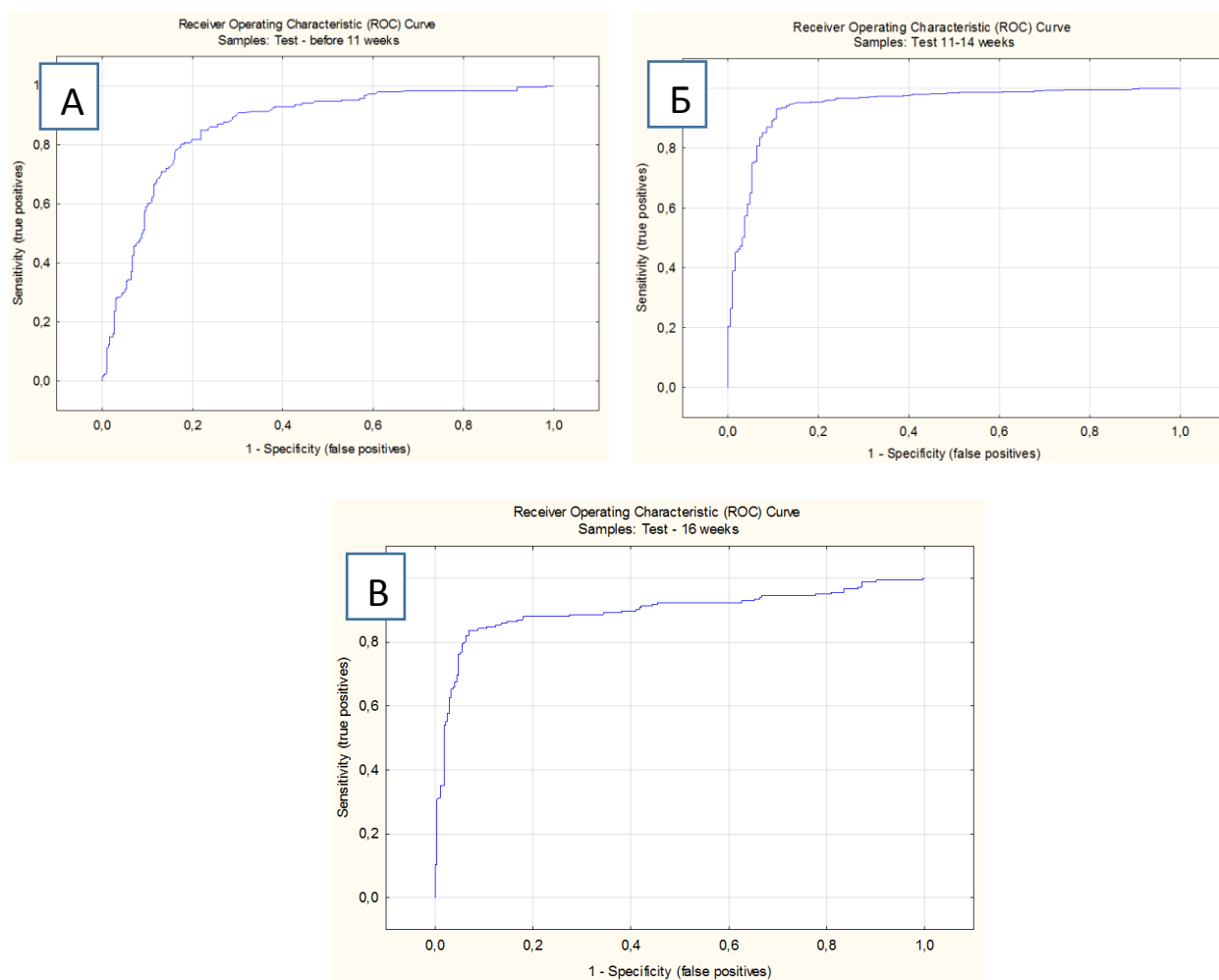


Рисунок 5.6 – ROC-кривые, демонстрирующие информативность определения степени риска вставания плаценты у женщин с помощью программы ЭВМ: А – до 11+0 недель беременности; Б – в 11–14 недель беременности; В – после 16 недель у беременных с предлежанием плаценты

Механизм действия программы на основе нейронной сети на примере моделирования риска ВП у беременных с предлежанием плаценты представлен на Рисунке 5.7.

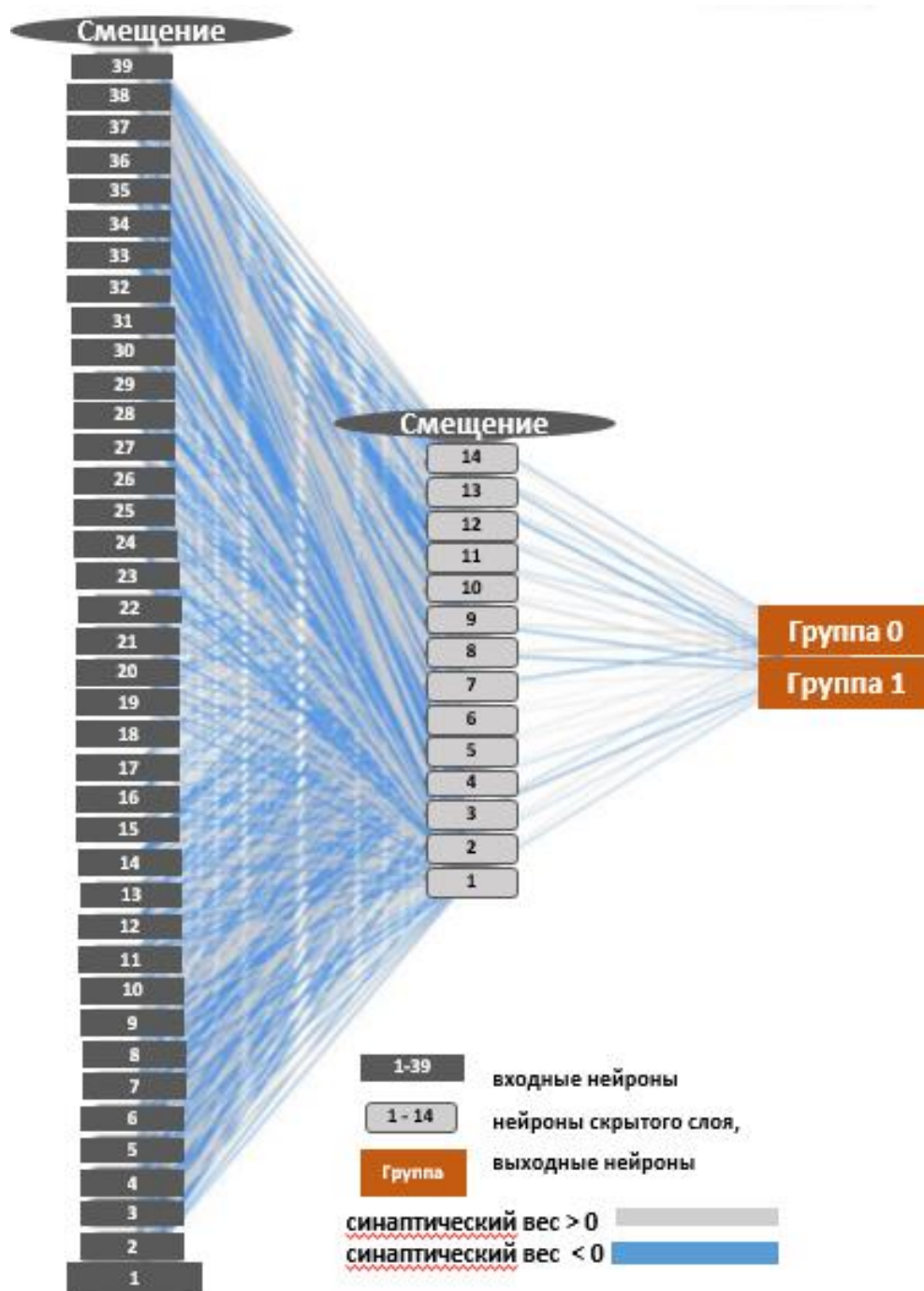


Рисунок 5.7 – Конфигурация многослойного персептрона, позволяющего прогнозировать вращение плаценты у беременных с предлежанием плаценты: функция активации скрытого слоя – гиперболический тангенс; функция активации выходного слоя – Softmax

Проверка прогностических возможностей сети для оценки риска ВП при наличии предлежания плаценты выполнена на выборке беременных из группы валидации, у которых были известны данные уровня PAPP-A в первом триместре

(n=58). Из них ВП верифицировано у 30 (51,7%). В результате проверки нейросетевая модель показала высокий уровень эффективности. Так, программа правильно определила наличие ВП в 90%, отсутствие ВП в 96% случаев. Показатели информативности представлены в Таблице 5.11 и на Рисунке 5.8.

Таблица 5.11 – Эффективность прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с её предлежанием с помощью нейросетевой модели на валидационной выборке

Результаты	Верно	Неверно
Случаи с вращением плаценты	90,0%	10,0%
Случаи без вращающейся плаценты	96,4%	3,6%
Вся выборка	93,1%	6,9%
Чувствительность, % (95% ДИ)	90,0% (68,3–98,8)	
Специфичность, % (95% ДИ)	96,2% (80,4–99,9)	
Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	94,7% (74,0–99,9)	
Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	92,6% (75,7–99,1)	

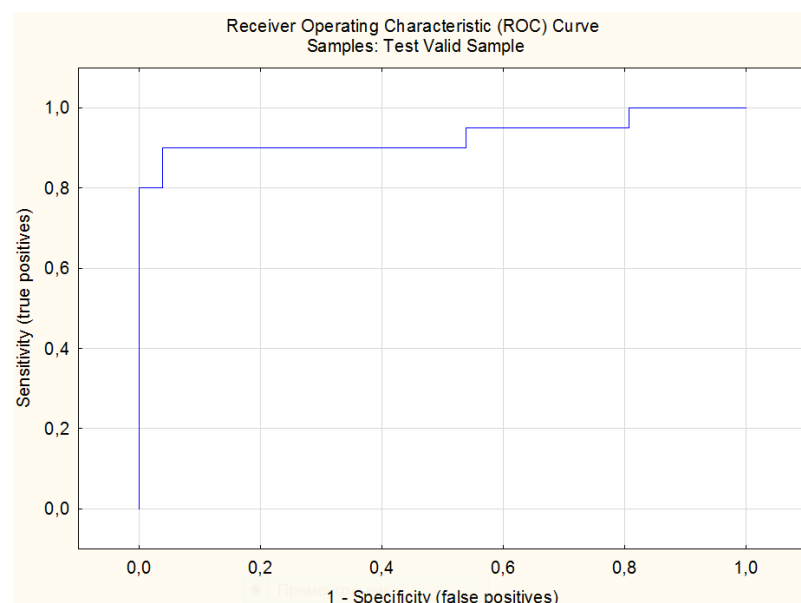


Рисунок 5.8 – ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую информативность определения риска вращающейся у женщин с предлежанием плаценты на валидационной выборке [AUC = 0,929 (95% ДИ: 0,823–1,0), $p < 0,001$]

5.3 Прогнозирование осложнений вставания плаценты при родоразрешении

Далее были проведены исследования по созданию моделей прогнозирования акушерских осложнений на этапе антенатального наблюдения при высоком риске ВП для оптимизации тактики и снижения материнской заболеваемости.

5.3.1 Прогнозирование экстренного родоразрешения вследствие антенатального кровотечения

Ретроспективный анализ глубиной 7 лет показал, что 32,6% случаев ВП родоразрешали в неотложном и экстренном порядке. Основным показанием являлось маточное кровотечение. Ценность сывороточных биомаркеров ангиогенеза как возможных предикторов прогноза экстренного родоразрешения исследовали на описанной выше оригинальной группе беременных с ПП и ВП. Пациентки были дифференцированы в зависимости от порядка родоразрешения (экстренный (неотложный) / плановый) и срока гестации на момент родов (Таблица 5.12).

При сравнительном анализе обнаружили статистически значимую разницу в уровнях sFlt-1; отношения sFlt-1/PlGF и тенденцию к статистической значимости для уровня PlGF в случаях преждевременных родов, т.е. до 37+0 недель гестации: уровень sFlt-1 и отношение уровней sFlt-1/PlGF при экстренном КС оказались меньше, а уровень PlGF – выше, чем в случае плановой операции. При доношенной беременности (не менее 37+0 недель) у беременных с ВП и экстренным КС сывороточный уровень PlGF был значимо выше, чем при плановом КС, а разница по другим показателям утрачивалась (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Сывороточный уровень биомаркеров ангиогенеза у беременных с патологическим прикреплением плаценты с учётом срока беременности и порядка родоразрешения в оригинальной группе

Порядок родо разрешения	Срок беременности менее 37+0 недель (n=31)				Срок беременности 37+0 недель и более (n=57)			
	PlGF, пг/мл	VEGF-A, пг/мл	sFlt-1, нг/мл	sFlt-1/ PlGF	PlGF, пг/мл	VEGF-A, пг/мл	sFlt-1, нг/мл	sFlt-1/ PlGF
Плановый (n=63)	314,11 (270,35– 449,80)	13,36 (11,11– 15,16)	1,60 (0,95– 2,06)	5,42 (1,80– 7,62)	299,19 (170,51– 750,59)	13,36 (7,75– 18,96)	1,25 (0,69– 2,63)	3,79 (1,08– 13,34)
Экстренный (n=25)	510,22 (330,39– 749,41)	13,92 (8,87– 30,18)	0,69 (0,53– 0,93)	1,60 (0,92– 2,39)	1028,67 (880,22– 1190,49)	20,09 (9,99– 21,21)	0,75 (0,61– 1,06)	0,63 (0,59– 1,20)
P-уровень**	0,069	0,804	0,023	0,017	0,045	0,643	0,316	0,123

Примечение: *– данные представлены в формате медиана и межквартильный интервал Me (Q₁–Q₃); ** – использован U-тест Манна-Уитни

Далее методом ROC-анализа с вычисления индекса Йондена были определены пороговые значения биомаркеров и разработана модель прогноза экстренности родоразрешения, учитывающая уровни биомаркеров, возраст женщины и число КС в анамнезе (Рисунок 5.9). Полученная модель в большей мере прогнозировала пролонгирование беременности до доношенного срока за счет высокой специфичности и прогностической ценности отрицательного теста, исключающего вероятность экстренного кесарева сечения: Se=40,0% (95% ДИ: 21,1–61,3); Sp=92,1% (95% ДИ: 82,4–97,4); PPV=66,7% (95% ДИ: 38,4–88,2); NPV=79,5% (95% ДИ: 68,4–88,0); AUC=0,789 (95% ДИ: 0,669–0,884), p=0<0,001.

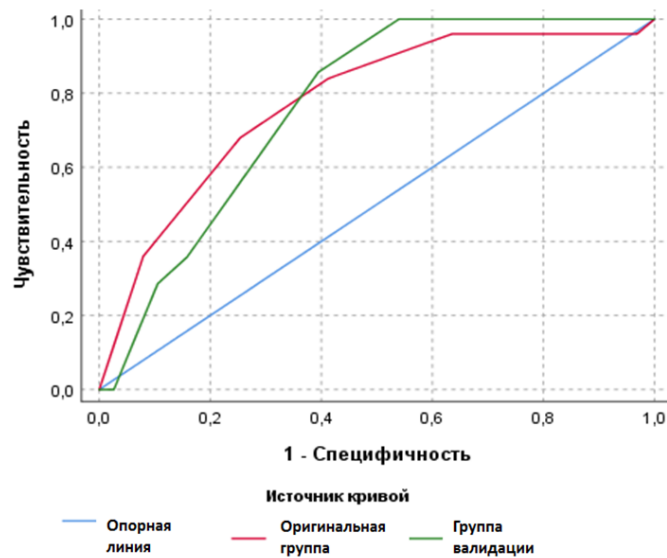


Рисунок 5.9 – ROC-кривые, оценивающие возможности моделей прогноза экстренности родоразрешения у беременных с патологическим прикреплением плаценты по отношению уровней sFlt-1/PlGF менее 2,5 с учетом возраста матери более 33 лет и наличия кесарева сечения в анамнезе на оригинальной и валидизирующей группах ($p=0,896$)

Эффективность модели оценивали в группе валидации, включавшей 90 пациенток, сопоставимых по клинико-демографическим показателям (описаны выше в подразделе 4.3, данные представлены в Таблице 4.16). Однако, пропорции удельного веса экстренных родоразрешений в группе валидации статистически значимо отличались от оригинальной группы (Таблица 5.13): в целом по группе ($p=0,047$), в большей мере – в подгруппе с ВП ($p=0,022$).

Таблица 5.13 – Распределение беременных с патологическим прикреплением плаценты, включенных в анализ серологических маркеров ангиогенеза, в зависимости от порядка и срока родоразрешения в оригинальной группе и группе валидации

Порядок родоразрешения		Плановый, абс. (%) [менее 37+0нед / 37+0 нед и более]	Экстренный, абс. (%) [менее 37+0нед / 37+0 нед и более]	Всего, абс. (%) [менее 37+0нед / 37+0 нед и более]
Оригинальная группа	Врастание плаценты	32 (69,6%) [8(17,4)/24(52,2)]	14 (30,4%) [11(23,9)/3(6,5)]	46 (100,0%) [19(41,3)/27(58,7)]
	Предлежание плаценты	31 (73,8%) [1(2,4)/30(71,4)]	11 (26,2%) [11(26,2)/0]	42 (100,0%) [12(28,6)/30(71,4)]
	Всего	63 (71,6%) [9(10,2)/54(61,4)]	25 (28,4%) [22(25,0)/3(3,4)]	88 (100,0%) [31(35,2)/57(64,8)]
Группа валидации	Врастание плаценты	42 (89,4%)* [13(27,7)/29(61,7)]	5 (10,6%)* [5(10,6)/0]	47 (100,0%) [18(38,3)/29(61,7)]
	Предлежание плаценты	34 (79,1%) [5(11,6)/29(67,5)]	9 (20,9%) [9(20,9)/0]	43 (100,0%) [14(32,6)/29(67,4)]
	Всего	76 (84,4%)* [18(20,0)/58(64,4)]	14 (15,6%)* [14(15,6)/0]	90 (100,0%) [32(35,6)/58(64,4)]

Примечание: * – зафиксированы различия по сравнению с аналогичной статистикой оригинальной группы ($p < 0,05$), использован z-тест для пропорций; в остальных случаях значимые различия отсутствуют

ROC-анализ выявил, что в группе валидации ценность биомаркеров для прогноза экстренного родоразрешения у беременных с патологическим прикреплением плаценты оказалась значительно ниже, чем в оригинальной (Рисунок 5.9). Модель распознавала случаи планового родоразрешения, но игнорировала экстренные случаи: $Se=0,0$ (95% ДИ: 0,0–23,2); $Sp=100\%$ (95% ДИ: 95,3–100); $PPV=0$; $NPV=84,4\%$ (95% ДИ: 75,3–91,2); $AUC=0,777$ (95% ДИ: 0,664–0,870), $p<0,001$. Этот результат можно объяснить неоднородностью сравниваемых выборок (в оригинальной группе 25 экстренных

родоразрешений, а в валидизирующей – всего 14 случаев), что не позволило подтвердить эффективность разработанной модели на группе валидации.

5.3.2 Прогнозирование массивной кровопотери с конверсией органосохраняющей операции в родах в гистерэктомию

Конверсию реконструктивно-пластической операции (метропластики) в гистерэктомию в процессе родоразрешения, согласно данным, представленным в Таблице 5.14, определяет объем кровопотери, который прямо коррелирует с глубиной ($\rho=0,373$, $p<0,001$) и распространенностью ($\rho=0,328$, $p<0,001$) инвазии. Установлено, что риск гистерэктомии значимо растёт с увеличением объема кровопотери от 1500 мл и более (ОШ=8,4; 95% ДИ: 5,0–17,7, $p<0,001$).

В ходе проведенного исследования методом корреляционного анализа с использованием коэффициента Спирмена (ρ) была обнаружена обратная связь между сроком беременности (от 34 недель и более) при родоразрешении и объемом кровопотери ($\rho= - 0,303$; $p<0,001$). В то же время анализ объема кровопотери в родах при патологическом прикреплении плаценты не выявил статистически значимых различий в зависимости от порядка (экстренности) родоразрешения (Таблица 5.14). Полученные данные обосновывают возможность пролонгирования беременности при условии круглосуточного наблюдения в специализированном центре в интересах плода.

С учетом доказанной зависимости кровопотери и риска гистерэктомии от глубины и распространенности инвазии была разработана математическая модель, которая на основе совокупности клинико-анамнестических, биохимических, инструментальных признаков позволила осуществлять расчет вероятности массивной кровопотери с конверсией метропластики в гистерэктомию по формуле логистической регрессии, и заблаговременно выбирать оптимальный объем операции.

Таблица 5.14 – Объем кровопотери у пациенток с патологическим прикреплением плаценты в зависимости от степени и распространенности ВП, срока беременности, порядка родоразрешения и объема операции

Фактор	Значения фактора	Объем кровопотери, мл, Ме (Q ₁ ;Q ₃);		
		Группа с ПП (n=314)	Группа с ВП (n=233)	p**
Срок беременности, недель	менее 34, n=63	800 (600–1200)	2000 (1500–3000)	<0,001
	34–36, n=129	750 (600–925)	1500 (1000–3000)	<0,001
	37 и более, n=355	700 (500–900)	1100 (800–2000)	<0,001
	(p–уровень)*	0,013	<0,001	
Степень врастания	Нет врастания плаценты, n=314	700 (500–1000)	-	-
	pl. accreta, n=59	-	900 (700–1500)	-
	pl. increta, n=135	-	1500 (900–2000)	-
	pl. percreta, n=39	-	2500 (1500–3500)	-
	(p–уровень)*	<0,001		
Порядок родоразрешения	Экстренный, n=281	700 (600–950)	1450 (900–2000)	<0,001
	Плановый, n=266	700 (500–1000)	1400 (800–2200)	<0,001
	(p–уровень)**	0,518	0,830	
Распространенность врастания	Отсутствует, n=314	700 (500–900)		-
	Очаговая, n=180	-	1000 (800–1700)	-
	Диффузная, n=53	-	2100 (1300–3400)	-
	(p–уровень)*	<0,001		
Гистерэктомия	Нет, n=172	-	1050 (800–1500)	-
	Да, n=61	-	2500 (1500–3500)	
	(p–уровень)**	-	<0,001	

Примечания: *– использован Н-тест Краскала-Уоллиса;

** – использован U-тест Манна-Уитни

Для создания мультипараметрической модели прогноза неэффективности органосохраняющей операции при родоразрешении беременной с ВП (риска

гистерэктомии) использовали бинарную логистическую регрессию обратным пошаговым методом. Анализировали клинико-анамнестические данные, сведения о течении беременности, параметры визуализирующих методов диагностики у беременных с вращением плаценты в группе ретроспективного анализа.

На первом этапе в модель были включены множественные признаки, которые сравнивались в группах пациенток с гистерэктомиями и без них.

На втором этапе строили мультипараметрическую модель методом бинарной логистической регрессии. Отбор значимых предикторов производили обратным пошаговым методом (обратная пошаговая регрессия). Для создания модели, применимой в практике, использовали тактику объединения ряда признаков, показавших свою значимость, в единые характеристики: сонографический предиктор «инвазии плаценты» («прерывистость стенки мочевого пузыря», «отсутствие границы между плацентой и миометрием»); предиктор «инвазивные вмешательства в родах/послеродовом периоде» («ручное обследование» / «вакуум-аспирация» / «выскабливание стенок полости матки после родов» / «управляемая баллонная тампонада матки»); предиктор «отягощенный репродуктивный анамнез» («бесплодие», «внематочная беременность», «выкидыши»); предиктор «ультразвуковые признаки активации ангиогенеза» («сосуды, питающие лакуны», «гиперваскуляризация шейки матки», «расширенный краевой синус плаценты», «расширенная сосудистая сеть матки»); предиктор «осложненное течение послеродового периода» («послеродовая инфекция»; «осложненное заживление послеоперационного рубца на матке») (Таблица 5.15).

В модель прогноза вошли наряду с факторами, статистически значимо повышающими риск ГЭ ($p < 0,05$), также параметры, имеющие влияние на уровне статистической тенденции, которые, вероятно, могут показать значимость на более крупной выборке ($p < 0,1$). Присутствие предикторов, которые не имеют статистической значимости ($p > 0,1$) усиливало прогностическую ценность модели за счет увеличения ее чувствительности (Таблица 5.15).

Построенная модель позволяет осуществлять расчет вероятности гистерэктомии по формуле логистической регрессии

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)} * 100\%. \quad (5.2)$$

Значение z рассчитывается по формуле:

$$z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_{18} * x_{18} + 1,243, \quad (5.3)$$

где b - это коэффициенты предикторов;

x – значения предикторов, по которым вычисляется вероятность.
Коэффициенты и варианты значений предикторов представлены в Таблице 5.15.

Эффективность разработанной модели была подтверждена на тестовой выборке, сформированной случайным образом из пациенток основной группы ретроспективного этапа исследования: в исходную выборку вошли 156 (67%) наблюдений пациенток из основной группы с вращением плаценты, в том числе случаи гистерэктомий ($n=40$), в тестовую выборку вошли 77 (33%) наблюдений из основной группы с вращением плаценты, в том числе случаи гистерэктомий ($n=21$).

Таблица 5.15 – Параметры мультипараметрической модели прогноза гистерэктомии у пациенток с вращением плаценты

Предикторы	Диапазон значений предиктора, x_i	β -коэфф. $\pm$ ст.ош. *	Статистика Вальда	p-уровень	cОШ**	95% ДИ
1 Признаки инвазии плаценты (УЗИ)	1 / 0	3,41 $\pm$ 1,09	9,73	0,002	30,10	3,55–255,60
2 Преждевременные роды в анамнезе	1 / 0	–5,61 $\pm$ 1,81	9,58	0,002	<0,01	0,00–0,13
3 Возраст, лет	18–55 лет	–0,20 $\pm$ 0,08	6,86	0,009	0,82	0,71–0,95
4 Хирургические вмешательства на матке вне беременности	1 / 0	3,07 $\pm$ 1,20	6,58	0,010	21,59	2,07–225,70
5 Перинатальные потери в анамнезе	1 / 0	4,34 $\pm$ 1,71	6,48	0,011	77,04	2,72–2185,16
6 Число кесаревых сечений в анамнезе	[0; $+\infty$]	1,42 $\pm$ 0,63	5,06	0,025	4,15	1,20–14,349
7 Прерывистость контура миометрия (МРТ)	1 / 0	–3,39 $\pm$ 1,66	4,15	0,042	0,03	0,001–0,88
8 Уровень РАРР-А, МоМ в первом триместре	[0; 10]	1,11 $\pm$ 0,57	3,83	0,050	3,05	1,00–9,29
9 Инвазивные вмешательства в родах/послеродовом периоде в анамнезе	1 / 0	3,61 $\pm$ 1,88	3,70	0,054	36,89	0,93–1459,37
10 Антенатальные кровотечения при текущей беременности	1 / 0	1,50 $\pm$ 0,83	3,23	0,072	4,49	0,87–23,07
11 Кесарево сечение в активной фазе родов в анамнезе	1 / 0	–1,21 $\pm$ 0,78	2,41	0,121	0,30	0,07–1,38
12 Кесарево сечение до активной фазы родов в анамнезе	1 / 0	–1,53 $\pm$ 1,00	2,34	0,126	0,22	0,03–1,54
13 Абнормальный кровоток плацентарной площадки (МРТ)	1 / 0	–1,35 $\pm$ 1,00	1,80	0,179	0,26	0,04–1,86
14 Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики	1 / 0	0,81 $\pm$ 0,70	1,34	0,246	2,24	0,57–8,79

Предикторы	Диапазон значений предиктора, x_i	β -коэфф. $\pm$ ст.ош. *	Статистика Вальда	p-уровень	сОШ**	95% ДИ
15 Отягощенный репродуктивный анамнез	1 / 0	0,78 $\pm$ 0,72	1,20	0,273	2,19	0,54–8,88
16 Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в анамнезе	1 / 0	-1,72 $\pm$ 1,71	1,01	0,315	0,18	0,01–5,14
17 Признаки активации ангиогенеза (УЗИ)	1 / 0	-1,69 $\pm$ 1,87	0,81	0,368	0,19	0,01–7,28
18 Осложненное течение послеродового периода в анамнезе	1 / 0	-1,50 $\pm$ 1,70	0,78	0,377	0,22	0,01–6,21
Константа		1,24 $\pm$ 2,30	0,29	0,589	3,47	

Примечания: * – β - коэффициент предиктора $\pm$ стандартная ошибка коэффициента;

**– отношение шансов, скорректированное с учетом влияния других предикторов модели логистической регрессии

Наилучшие показатели соотношения чувствительности и специфичности в исходной выборке [$Se=68,0\%$ (95% ДИ: 46,5–85,1), $Sp=96,8\%$ (95% ДИ: 90,9–99,3), $PPV=85,0\%$ (95% ДИ: 62,1–96,8), $NPV=91,8\%$ (95% ДИ: 84,6–96,4); площадь под ROC-кривой = 0,883 (95% ДИ: 0,808–0,958), $p<0,001$] (для предсказанной вероятности ГЭ) (Рисунок 5.10) были установлены для модели, включавшей признаки, представленные в Таблице 5.15. Данные показатели получены на 6-ом шаге (обратная пошаговая регрессия), когда модель продемонстрировала наибольшую чувствительность.

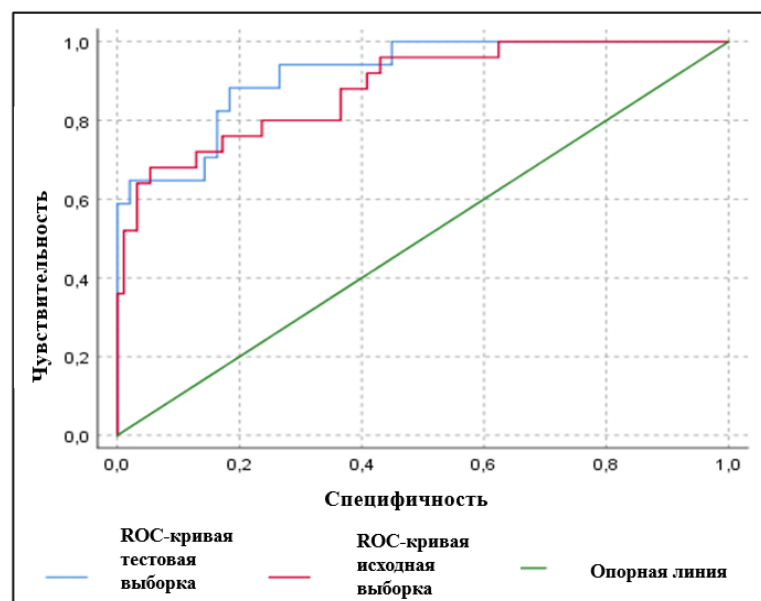


Рисунок 5.10 – ROC-кривые, демонстрирующие качество мультипараметрической модели прогноза риска гистерэктомии в исходной и тестовой случайных выборках пациенток из основной группы с вращением плаценты

В процессе валидации на тестовой выборке модель подтвердила свою эффективность [$Se=64,7\%$ (95% ДИ: 38,3–85,8), $Sp=94,0\%$ (95% ДИ: 83,5–98,8), $PPV=78,6\%$ (95% ДИ: 49,2–95,3), $NPV=88,7\%$ (95% ДИ: 77,0–95,7); площадь под ROC-кривой = 0,918 (95% ДИ: 0,848–0,989), $p<0,001$]. Сравнение регрессионных моделей прогнозирования гистерэктомии на исходной и тестовой случайных

выборках показало отсутствие статистических различий в их информативности ($p=0,502$) (Рисунок 5.10).

Пороговые значения для предсказанной вероятности конверсии в гистерэктомию определяли статистическими параметрами рассчитанного значения предсказанной вероятности (по указанной выше формуле) в выборках, которые классифицировались как истинно положительные (ИП), истинно отрицательные (ИО), ложноположительные (ЛП) и ложноотрицательные (ЛО) по обучающей выборке ($n = 156$), которая использовалась для построения регрессионной модели (Таблица 5.16)

Таблица 5.16 – Статистическое описание расчетных значений вероятности гистерэктомии в классах корректно или некорректно предсказанных случаев

Класс случаев	Параметры предсказанной вероятности гистерэктомии (в %)		
	Min	Max	Me (Q_1 - Q_3)
Истинноотрицательные	0,3%	44,7%	10,0% (5,7%–15,5%)
Истинноположительные	51,2%	91,9%	62,6% (57,4%–82,1%)
Ложноотрицательные	4,6%	48,9%	19,4% (11,3%–40,0%)
Ложноположительные	53,6%	68,3%	61,5% (56,4%–63,1%)

Согласно расчетам, представленным в Таблице 5.16, максимальное значение порога для ложноположительных случаев ограничивалось вероятностью ГЭ, равной 68,3%, а ложноотрицательных – 48,9%. Таким образом, неопределённый результат предсказания ГЭ ограничивался интервалом вероятности от 48,9% до 68,3%. Соответственно, порог результата, который можно интерпретировать как «вероятность ГЭ», составил более 68,3% или интервал от 68,31% до 100%, на органосохраняющий эффект указывал порог менее 48,9% или интервал значений от 0% до 48,89%. Для защиты авторства предложенного способа прогнозирования риска конверсии органосохраняющей операции при ВП в гистерэктомию подана заявка на изобретение (Приоритет № 2023105885 от 13.03.2023). Для использования разработанной модели в клинической практике была разработана и

зарегистрирована программа для ЭВМ «Определение вероятности неэффективности органосохраняющей операции конверсией в гистерэктомию у женщин с вращением плаценты» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023660483).

5.3.3 Прогнозирование раннего послеродового гипотонического кровотечения

Для определения потенциальных предикторов гипотонического кровотечения в родах и послеродовом периоде у пациенток группы риска с рубцом на матке были проанализировали клиничко-анамнестические и ультразвуковые параметры 502 пациенток из основной группы, группы сравнения и контрольной группы, у которых были доступны данные УЗИ матки с детальной оценкой толщины плаценты в зависимости от наличия, либо отсутствия гипотонического кровотечения с массивной кровопотерей в родах и послеродовом периоде (ПРК) (Таблица 5.17).

Таблица 5.17 – Значимость потенциальных клиничко-анамнестических и ультразвуковых предикторов послеродового кровотечения у беременных с рубцом на матке

Предикторы	Группа без ПРК* (n=461)	Группа с ПРК* (n=41)	p**	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет*	32,6±4,4	33,4±4,9	0,270	1,0 (1,0–1,1)
Индекс массы тела, кг/м ² *	24,1±5,6	24,7±6,1	0,521	1,0 (1,0–1,1)
Срок гестации на момент родов, нед**	37,6±2,5	36,3±1,9	0,001	0,9 (0,8–0,9)
Число беременностей*	2,3 ±1,5	2,8 ±1,6	0,021	1,2 (1,0–1,5)
Число родов*	1,4 ±0,8	1,7 ±0,8	0,012	1,6 (1,1–2,3)
Количество кесаревых сечений **	1,1 ±0,7	1,5 ±0,8	0,003	2,0 (1,3–3,0)
Предлежание плаценты с послеродовым кровотечением в анамнезе, (абс, %)	4 (0,9)	4 (9,8)	0,002	12,4 (3,0–51,4)

Предикторы	Группа без ПРК* (n=461)	Группа с ПРК* (n=41)	p**	ОШ (95% ДИ)
Кровотечения при текущей беременности, (абс, %)	66 (14,3)	17 (41,5)	<0,001	4,2 (2,2–8,3)
Сахарный диабет, включая гестационный, (абс, %)	38 (8,2)	12 (28,3)	<0,001	4,6 (2,2–9,8)
Артериальная гипертензия во время беременности, (абс, %)	13 (2,8)	2 (4,9)	0,458	1,8 (0,4–8,1)
Преэклампсия, (абс, %)	5 (1,1)	0	0,503	1,0 (0,1–18,4)
Задержка роста плода, (абс, %)	37 (8,0)	7 (17,1)	0,050	2,4 (1,0–5,7)
Анемия, (абс, %)	98 (21,3)	14 (34,1)	0,057	1,9 (1,0–3,8)
Неправильные положения плода, (абс, %)	32 (6,9)	10 (24,4)	<0,001	4,3 (2,0–9,6)
Многоводие (индекс амниотической жидкости более 25 см), (абс, %)	3 (0,6)	0	1,0	1,6 (0,1–31,1)
Максимальная толщина плаценты, мм, (M ± SD)	41,7±7,7	50,9±14,9	<0,0001	1,1 (1,1–1,2)
Коэффициент асимметрии толщины плаценты (M ± SD)	1,0±0,1	0,7±0,2	<0,0001	0,9 (0,8–0,9)
Наличие множественных лакун в плаценте, (абс, %)	155 (33,6)	20 (48,8)	0,056	1,9 (1,0–3,6)
Предлежание плаценты, (абс, %)	86 (18,6)	30 (73,2)	<0,001	11,9 (5,7–24,7)
Минимальная толщина стенки матки в зоне плацентации, мм, (M ± SD)	2,0 ±0,4	1,4±0,5	<0,0001	0,03 (0,01–0,09)
Выбухание наружного контура матки в области рубца, (абс, %)	9 (2,0)	37 (90,2)	<0,001	464,6 (136,5–1581,0)
Длина шейки матки, мм, (M ± SD)	32,3±5,6	31,2±6,9	0,226	1,0 (0,9–1,0)

Примечания: * – послеродовое кровотечение с массивной кровопотерей;

** – для категориальных данных значимость различий определена согласно точному критерию Фишера, для количественных данных – согласно t-критерию

Из данных Таблицы 5.17 следует, что женщины с ПРК имели большее число беременностей, родов, КС, случаев предлежания плаценты с ПРК в анамнезе, у них чаще встречались сахарный диабет (включая гестационный), неправильные

положения плода, имели место предлежание плаценты, кровотечения при текущей беременности; большая толщина плаценты и меньшая толщина стенки матки в области расположения плаценты при их измерении в третьем триместре беременности. Такие признаки, как индекс массы тела, артериальная гипертензия во время беременности, анемия, задержка роста плода, многоводие и множественные лакуны в плаценте, как и длина шейки матки, не имели статистически значимых отличий между группами.

Учитывая, что перерастяжение нижнего сегмента матки, где толщина мышечного слоя меньше, чем в дне и теле матки, нарушает его сократимость в последовом и раннем послеродовом периодах, был введен новый «коэффициент асимметрии толщины плаценты» (К) (отношение толщины плаценты на уровне ее верхней трети к толщине плаценты на уровне ее нижней трети) для определения асимметричного утолщения её нижней трети, как потенциального предиктора ПРК. Были определены ультразвуковые признаки, имеющие высокий уровень различий между группами беременных с рубцом на матке при развитии в отсутствие гипотонического ПРК: это «коэффициент асимметрии толщины плаценты», «минимальная толщина стенки матки в зоне локализации плаценты» и «выбухание наружного контура матки в области рубца». Сочетание всех этих признаков имелось у 35 из 41 женщин с ПРК, их отсутствие – у 454 из 461 пациентки без ПРК.

Для прогнозирования степени риска ПРК у беременных с рубцом на матке был зарегистрирован способ [Патент на изобретение RU 2 791 142. Заявка: 2022112327, 04.05.2022], согласно которому определяется показатель «расчётный коэффициент 2» (РК2) как сумма параметров указанных признаков: «коэффициента асимметрии толщины плаценты» (К), «минимальной толщины стенки матки в области плацентации» (Т) в мм и «деформации-выбухания наружного контура матки в области рубца» (КМ) (наличие выбухания КМ = 0,5 условной единицы; отсутствие выбухания КМ = 1,0 условная единица) по формуле

$$PK2 = K + T + KM. \quad (5.4)$$

При значении $PK2 < 3,0$ определяли высокий риск ПРК, а при $PK2 \geq 3,0$ – умеренный риск гипотонического ПРК у женщин с рубцом на матке. Значимость разработанного нового коэффициента $PK2$ на базе ультразвуковых признаков, определяемых во время беременности, для прогноза раннего гипотонического ПРК с массивной кровопотерей у женщин с рубцом на матке представлена в Таблице 5.18.

Таблица 5.18 – Оценка значимости коэффициента $PK2$ как потенциального предиктора кровотечения с массивной кровопотерей в родах и послеродовом периоде у беременных с рубцом на матке

Параметр	Группа без ПРК* (n=461)	Группа с ПРК* (n=41)	p**	ОШ (95% ДИ)
$PK2, (M \pm SD)$	$3,93 \pm 0,46$	$2,63 \pm 0,56$	$<0,0001$	0,1 (0,0–0,3)
$PK2$ менее 3,0, (абс, %)	7 (1,5)	35 (85,4)	$<0,0001$	377,5 (120,3–1184,3)

Примечания: * – послеродовое кровотечение с массивной кровопотерей;

** – для категориальных данных значимость различий определена согласно точному критерию Фишера, для количественных данных – согласно t-критерию

Далее исследовали параметры эффективности дородового прогнозирования ПРК на основе оценки демографических, клинико-анамнестических факторов риска, данных о текущей беременности и результатов сонографии. С этой целью строили модели логистической регрессии:

- Модель 1 - с учетом значения коэффициента $PK2$;
- Модель 2 – с учетом клинико-анамнестических, демографических факторов риска и данных УЗИ, но без коэффициента $PK2$;
- Модель 3 - с использованием прямого пошагового включения статистически значимых предикторов для поиска максимально эффективного их сочетания;
- Модель 4 – с учетом сочетания клинико-анамнестических, демографических факторов риска и ультразвуковых признаков, в том числе нового коэффициента $PK2$, и сравнивали их прогностические возможности.

Модели 2 и 4 формировались методом принудительного включения всех исследованных предикторов для оценки статистической значимости каждого из них. Статистическую значимость в Модели 2 обнаружили признаки «предлежание плаценты с ПРК в анамнезе» ($p=0,028$) и «предлежание плаценты при текущей беременности (ПП)» ($p<0,001$); в Модели 4 - «коэффициент РК2» ($p<0,001$), «предлежание плаценты с ПРК анамнезе» ($p=0,002$), «предлежание плаценты при текущей беременности (ПП)» ($p=0,006$), «число родов» ($p=0,039$) и «задержка роста плода» ($p=0,030$).

При построении Модели 3 было обнаружено, что предикторы «задержка роста плода» и «число родов» в сочетании с коэффициентом РК2 $< 3,0$ и «предлежанием плаценты при текущей беременности» утрачивали свою значимость ($p=0,216$ и $0,188$ соответственно). Признак «предлежание плаценты с ПРК в анамнезе» был исключен ввиду малого числа наблюдений в выборке ($n=8$). Таким образом, в Модель 3 были включены предикторы: «коэффициент РК2 $< 3,0$ » ($p<0,001$) и «предлежание плаценты при текущей беременности» ($p=0,012$).

Сравнение моделей логистической регрессии обнаружило отсутствие статистически значимых отличий в прогностической ценности между Моделями 1 и 3; 1 и 2; 3 и 4 (Таблица 5.19). Прогностические характеристики Модели 4, учитывающей клинико-анамнестические параметры и новый коэффициент РК2, оказались выше, чем у Модели 1 (на базе коэффициента РК2) и выше, чем у Модели 2 (на базе клинико-анамнестических данных без учета коэффициента РК2). Модель 3, учитывающая предлежание плаценты и коэффициент РК2, обнаружила преимущества перед Моделью 2 (на базе клинико-анамнестических факторов риска) (Таблица 5.19; Рисунок 5.11).

Все модели согласовывались (Hosmer-Lemeshow test, $p>0,05$) с наблюдаемыми данными, за исключением Модели 1, в которой вероятность приобретала только два значения и p -уровень для данного теста не рассчитывался (Таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Параметры моделей прогнозирования послеродового кровотечения у беременных с рубцом на матке

Параметры моделей	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
ОШ/сОШ* (95% ДИ) для коэффициента РК2 менее 3,0	377,5 (120,3– 1184,3)	-	247,8 (76,9– 798,8)	3449,9 (218,8– 54394,7)
сОШ (95% ДИ) для «предлежания плаценты при текущей беременности»	-	8,0 (3,0–20,8)	4,5 (1,4–14,4)	13,3 (2,1–84,3)
Коэффициент детерминации (R^2)	0,704	0,314	0,724	0,803
Чувствительность, % (95% ДИ)	85,4 (70,8–94,4)	9,8 (2,7–23,1)	85,4 (70,8–94,4)	82,9 (67,9–92,9)
Специфичность, % (95% ДИ)	98,5 (97,0–99,4)	99,3 (98,1–99,9)	98,5 (96,9–99,4)	98,2 (96,5–99,2)
Прогностическая ценность положительного теста, % (95% ДИ)	83,3 (68,6–93,0)	57,1 (18,4–90,1)	83,3 (68,6–93,0)	81,0 (65,9–91,4)
Прогностическая ценность отрицательного теста, % (95% ДИ)	98,7 (97,2–99,5)	92,4 (89,7–94,6)	98,7 (97,2–99,5)	98,4 (96,8–99,4)
Площадь под кривой ROC (95% ДИ)	0,919 (0,855– 0,983)	0,863 (0,805– 0,920)	0,955 (0,912– 0,999)	0,986 (0,970–1,0)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Hosmer-Lemeshow test, p	-	0,168	0,412	0,919
Сравнение характеристик кривых ROC (тест Делонга)	0,174 ^b 0,062 ^c 0,006 ^d	0,174 ^a 0,006 ^c <0,001 ^d	0,062 ^a 0,006 ^b 0,103 ^d	0,006 ^a <0,001 ^b 0,103 ^c

Примечания: *– ОШ для Модели 1; сОШ для Моделей 3, 4; а) – сравнение с кривой ROC Модели 1; б) – сравнение с кривой ROC Модели 2; с) – сравнение с кривой ROC Модели 3; д) – сравнение с кривой ROC Модели 4

Таким образом, для использования в клинической практике Модель 3 имеет преимущества ввиду простоты применения при отсутствии статистически значимых отличий эффективности прогноза от Модели 4. В отсутствие

предлежания плаценты учет нового коэффициента $PK2 < 3,0$ имеет преимущества в сравнении с оценкой известных факторов риска за счет более высокой чувствительности и ценности прогноза, а в комплексе с ними существенно повышает эффективность прогнозирования в сравнении с оценкой только факторов риска. Применение разработанной модели в практике представлено в клинических примерах 5.1 и 5.2.

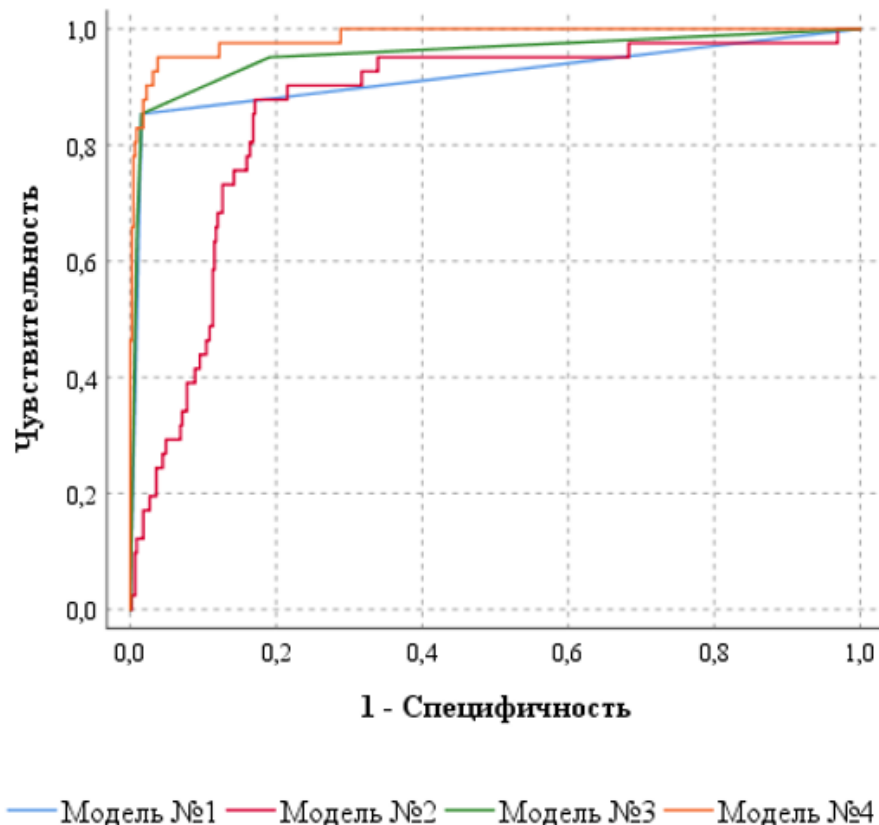


Рисунок 5.11 — ROC-кривые моделей логистической регрессии антенатального прогнозирования послеродового кровотечения у беременных с рубцом на матке

Пример 5.1: У беременной группы высокого риска ВП с рубцом на матке и предлежанием плаценты по данным УЗИ, выполненного перед операцией КС, после измерения толщины плаценты (в верхней трети – 32 мм; в нижней трети – 42 мм) в соответствии с Рисунком 5.12 А, определен коэффициент асимметрии плаценты (K) = $32/42 = 0,8$; определена минимальная толщина стенки матки в зоне плацентации (T) = 1,6 мм (Рисунок 5.12 Б); определено наличие деформации-

выбухания наружного контура стенки матки в области рубца (КМ +0,5 условных единицы) (Рисунок 5.12 В). Рассчитан риск гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде по формуле (5.4): $PK2 = 0,8 + 1,6 + 0,5 = 2,9$ – меньше порогового (3,0). Определен высокий риск гипотонического ПРК, что обусловило планирование применения при родоразрешении комплекса профилактических и лечебных мер, включая эндоваскулярный интраоперационный гемостаз, управляемую баллонную тампонаду матки, реинфузию крови с помощью аппарата Cell Saver.

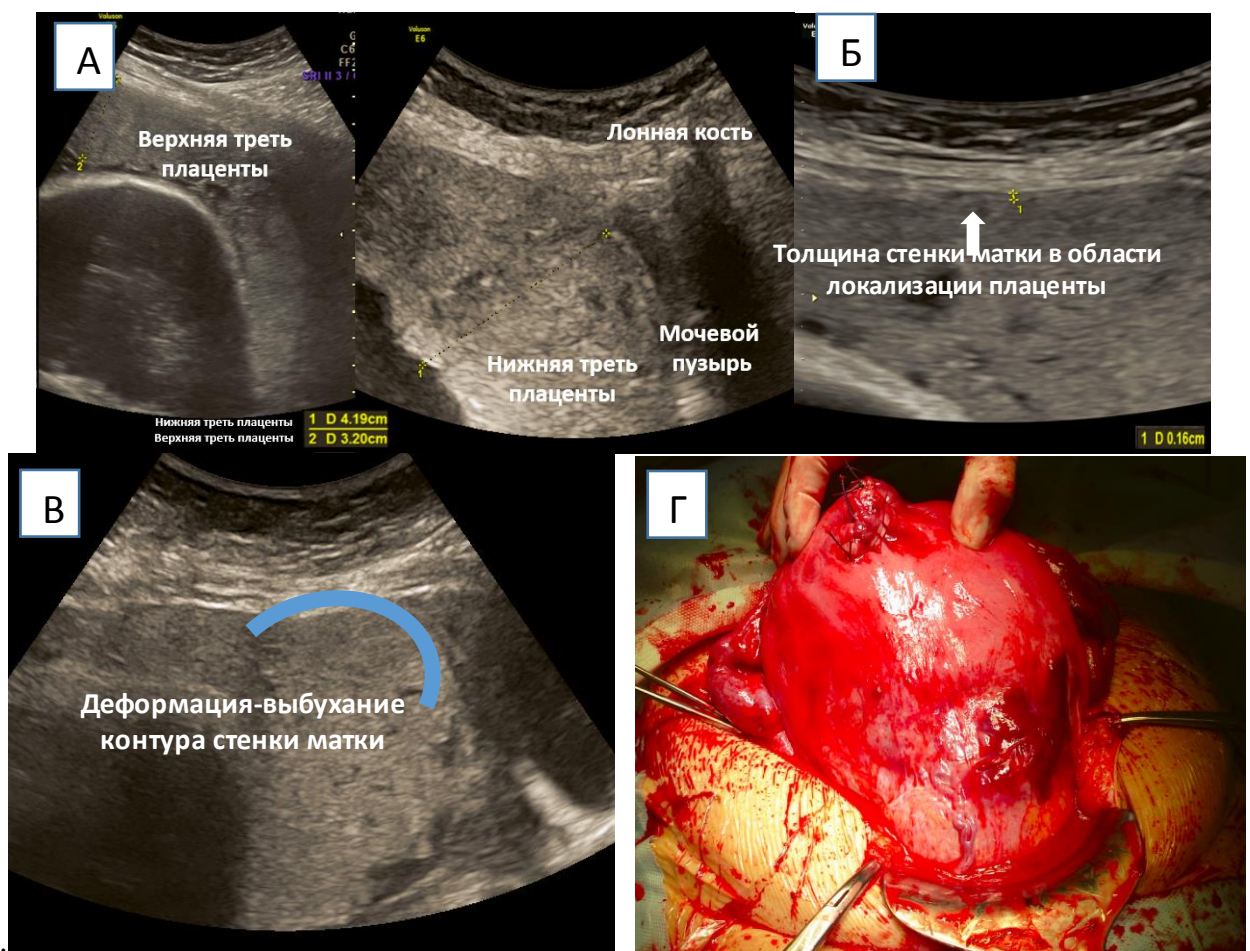


Рисунок 5.12 – Определение ультразвуковых предикторов послеродового гипотонического кровотечения у беременной с рубцом на матке в примере 5.1 в 3-м триместре (А-В – описание в тексте) и интраоперационное состояние рубца на матке (Г)

Далее при плановом КС в рентгенооперационной подтверждено наличие выбухание стенки матки в зоне плацентации в соответствии с Рисунком 5.12 Г, выполнено донное КС, после извлечения ребенка операция продолжена в условиях эндоваскулярного гемостаза (временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий). Плацента отделилась частично. При выполнении этапа метропластики – дополнительные гемостатические швы. Отмечена гипотония матки. Выполнена управляемая баллонная тампонада полости матки, проведена аутогемотрансфузия с использованием аппарата Cell Saver. Объем кровопотери составил 1300 мл. Своевременное применение высокотехнологичных методов гемостаза позволило быстро остановить кровотечение, восполнить кровопотерю.

Пример 5.2. Пациентке с рубцом на матке перед родами выполнено УЗИ матки. Установлено предлежание плаценты, расположенной по передней стенке матки. Определены следующие параметры: толщина верхней трети плаценты В = 30 мм, толщина нижней трети плаценты Н = 30 мм в соответствии с Рисунком 5.13 А; рассчитан коэффициент асимметрии толщины плаценты (К) = $30/30 = 1,0$; определена минимальная толщина стенки матки в зоне плацентации (Т) = 1,1 мм Рисунок 5.13 Б); выполнена оценка наружного контура стенки матки в области рубца (отсутствует деформация – КМ +1,0 условная единица) в соответствии с рисунком 5.13 Б. Рассчитан риск гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде по формуле (5.4): $РК2 = 1,0 + 1,1 + 1,0 = 3,1$, что больше порогового (3,0). Это соответствует отсутствию высокого риска кровотечения в послеродовом периоде вследствие нарушения сократительной функции матки.

Пациентка родоразрешена методом КС в плановом порядке. Интраоперационно подтверждено отсутствие выбухания стенки матки в зоне плацентации в соответствии с Рисунком 5.13 В. Выполнено корпоральное кесарево сечение (выше верхнего края плаценты). После извлечения ребенка плацента отделилась самостоятельно. Послед удален потягиванием за пуповины. С целью профилактики кровотечения введен карбетоцин (100 мкг/мл в/венно). Матка сократилась. Дополнительные меры гемостаза не требовались. Кровопотеря

составила 700 мл. У пациентки не применялись дополнительные инвазивные методы профилактики послеродового кровотечения, что снизило риски, связанные с этими вмешательствами, позволило сократить материальные затраты.

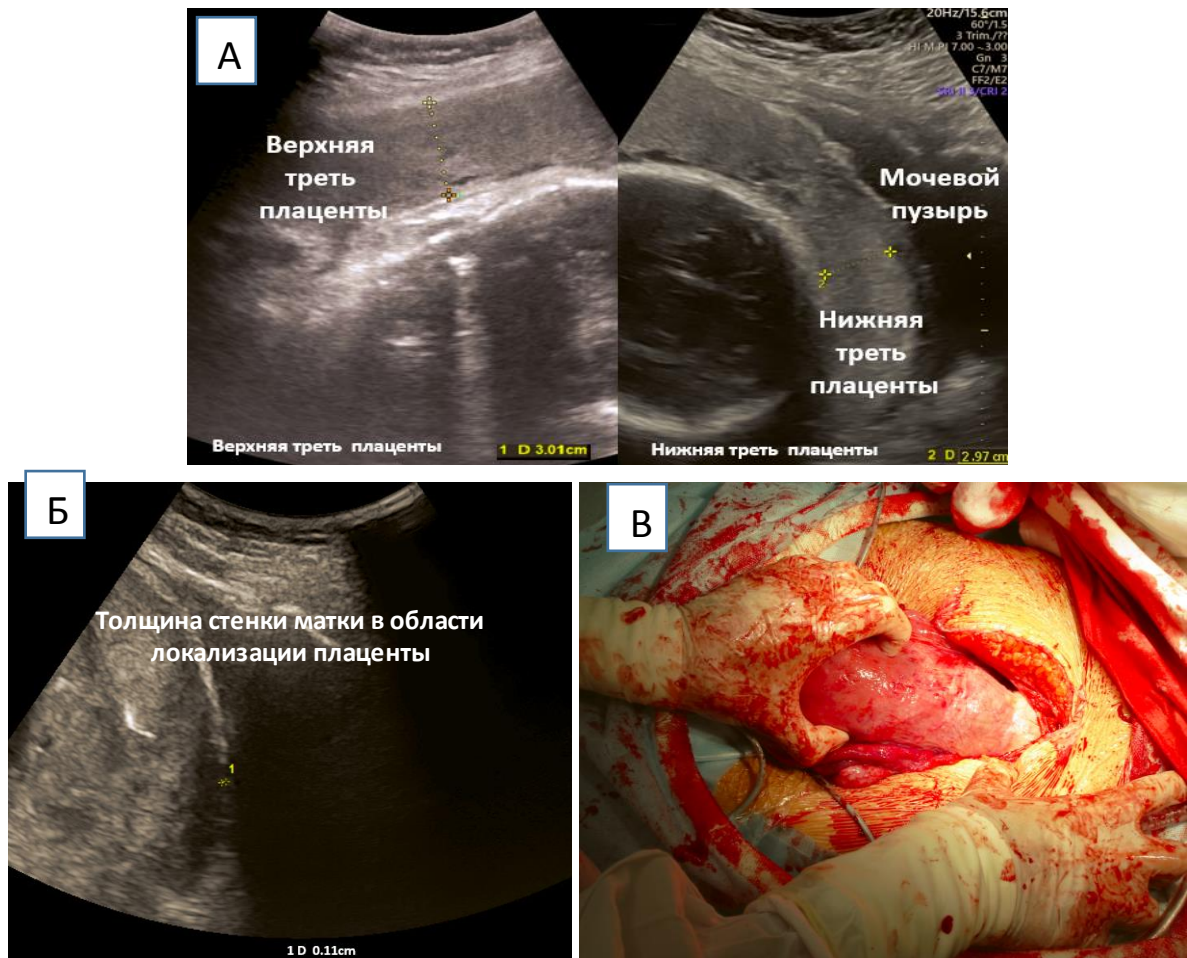


Рисунок 5.13 – Определение ультразвуковых предикторов послеродового гипотонического кровотечения у беременной с рубцом на матке в в третьем триместре (А–Б – описание в тексте) и интраоперационное состояние рубца на матке (В)

5.4 Исходы беременности, осложнившейся вращением плаценты

Определение высокого риска ВП в первом триместре влечет необходимость выбора дальнейшей тактики:

- в случае неразвивающейся беременности, кровотечения, беременности в рубце выполняют прерывание беременности по медицинским показаниям;
- у асимптомных пациенток после информирования о высоких рисках возможно пролонгирование беременности;
- при отказе женщины от вынашивания беременности после консультирования прерывание также возможно по её желанию.

Анализ исходов 104 беременностей у женщин с установленным диагнозом патологической имплантации плодного яйца по данным УЗИ в первом триместре беременности обнаружил, что ранние кровотечения определяли высокую вероятность абортивного исхода. Беременность завершилась прерыванием в первом триместре у 61 пациентки (58,7%). У этих пациенток ЭМА применяли в 15 (24,6%) случаях; гистерэктомию выполнили в 5 случаях (8,2%). Прерывание беременности в экстренном порядке в связи с кровотечением выполнили в 11 случаях. Неразвивающуюся беременность при патологической имплантации диагностировали и прервали при поступлении у 13, в том числе при наличии кровянистых выделений – у двух пациенток. При наличии низкой имплантации решили пролонгировать беременность после консультирования – у 55 пациенток. Прерывание при отказе женщины от сохраняющей терапии при скудных выделениях крови после консультирования выполнили у 27 обратившихся женщин. При продолжающихся выделениях крови прерывание выполнили с отсрочкой в четырёх случаях; остановка в развитии с последующим прерыванием беременности в первом триместре имела место у 8 пациенток.

5.4.1 Эффективность различных тактик ведения беременности высокого риска вращаения в первом триместре

При необходимости прерывания беременности с патологической имплантацией в первом триместре использовали различные методы в соответствии с Рисунком 5.14. Выбор метода определяли с учетом технических возможностей, наличия противопоказаний к использованию [в случае применения метотрексата

(МТХ) для консервативного лечения], информированного согласия пациенток на использование методов. МТХ назначали как системно ($n=19$), так и локально ($n = 10$) с ультразвуковой навигацией, в том числе в комбинированном режиме (локально плюс системно) после 8 недель беременности ($n=2$). Системную терапию применяли как дополнение к хирургическому лечению в 16 случаях, а также при повторных вмешательствах – в трех случаях. Как самостоятельный метод лечения МТХ использовали у 8 пациенток, при этом в трех случаях требовалось введение повторной дозы. Мониторинг пациенток и решение о необходимости введения повторной дозы препарата осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями «Внематочная беременность» [24].

Согласно данным, представленным в Таблице 5.20, хирургические методы (вакуум-аспирация/выскабливание стенок полости матки) имели преимущество перед консервативным лечением с использованием МТХ ввиду более быстрой выписки из стационара, более короткого промежутка времени нормализации уровня β -ХГЧ, меньшей длительности наблюдения после прерывания беременности ($p<0,05$).

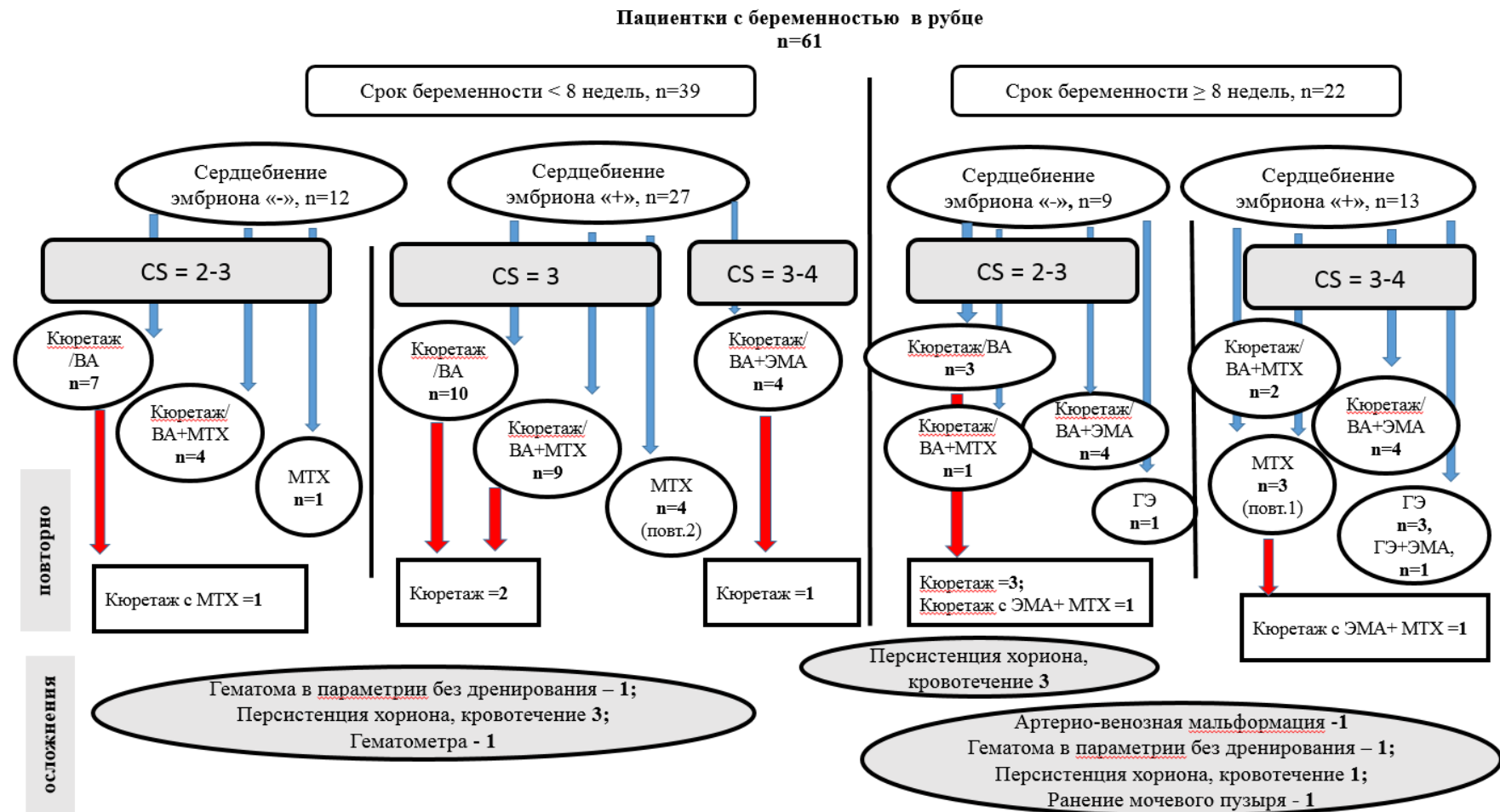


Рисунок 5.14 – Методы прерывания беременности в рубце на матке/низкой имплантации в первом триместре и их осложнения: CS – color score (балльная шкала оценки интенсивности кровотока в режиме ЦДК [340]); ВА – вакуум-аспирация; ЭМА – эмболизация маточных артерий; МТХ – метотрексат; ГЭ – гистерэктомия

Таблица 5.20 – Исходы беременностей с патологической имплантацией в зависимости от метода прерывания в первом триместре беременности

Исходы беременностей	Применение эмболизации маточных артерий	Кровопотеря, мл	Повторные вмешательства, абс.	Время снижения β -ХГЧ в сыворотке крови, дни	Длительность кровомазаний, после прерывания беременности, дни	Длительность госпитализации, дни	Длительность наблюдения, дни	Персистирующие Массы	Повторные госпитализации.	Осложнения
Методы прерывания беременностей	Абс.	Me (Q ₁ –Q ₃)	n Абс.	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	Абс.	Абс.	Абс.
А) Кюретаж/вакуум-аспирация (n = 48), в том числе + метотрексат (n = 16), повторные (n = 9), в том числе + метотрексат (n = 3)	13	50 (30–75)	8	7 (5–20)	5 (4–9)	5 (4–7)	8 (5–20)	9	2	7 – персистенция хориона с кровотечением; 1 – гематома в параметрии без дренирования 1 – гематометра
Б) Метотрексат (n = 8)	1	13 (5–53)	1	81 (38–210)	5 (5–16)	7 (7–9)	69 (46–136)	3	2	1 - артерио-венозная мальформация 1 – гематома в параметрии без дренирования

Исходы беременностей	Применение эмболизации маточных артерий	Кровопотеря, мл	Повторные вмешательства, абс.	Время снижения β-ХГЧ в сыворотке крови, дни	Длительность кровомазаний, после прерывания беременности, дни	Длительность госпитализации, дни	Длительность наблюдения, дни	Персистирующие Массы	Повторные госпитализации.	Осложнения
В) Гистерэктомия (n = 5)	1	180 (120– 1000)	0	5 (5–5)	5 (5–6)	8 (8–10)	8 (8–9)	0	1	1 - ранение мочевого пузыря интраоперационно
P (A vs B)	0,665	0,040*	1,0	< 0,001*	0,445*	0,019*	< 0,001	0,348	0,094	1,0
P (A vs B)	1,0	0,002	1,0	0,084	0,828	0,014	0,818	0,574	0,262	0,574
P (B vs B)	1,0	0,013	1,0	0,003	0,874	0,187	0,012	0,231	1,0	1,0

Примечание: *– использован U-тест Манна-Уитни, в остальных случаях – точный критерий Фишера

При сравнительном анализе исходов после прерывания беременности в первом триместре были обнаружены статистически значимые различия, связанные со сроком беременности на момент прерывания. Прерывание беременности патологической имплантации после 8 недель повышало потребность в применении методов эндоваскулярного гемостаза, риск гистерэктомии, снижало частоту наступления последующей беременности в сравнении с прерыванием до 8 недель ($p < 0,05$) (Таблица 5.21). У женщин, прерывавших беременность после 8 недель, отмечали более обильную перихориальную васкуляризацию по данным ЦДК ($p < 0,003$) (Таблица 5.21), что обуславливало (при наличии возможности) выбор в качестве метода временного гемостаза ЭМА. Варианты завершения беременностей с патологической низкой имплантацией при абортивном исходе в первом триместре иллюстрируют примеры 5.3, 5.4, 5.5.

Таблица 5.21 – Особенности васкуляризации по данным цветового доплеровского картирования и исходы беременностей с патологической имплантацией в зависимости от срока гестации на момент прерывания в первом триместре с оценкой их рисков

Срок беременности на момент прерывания	ЦДК**, баллы, Me (Q ₁ –Q ₃)	Кровопотеря, мл Me (Q ₁ –Q ₃)	Повторные вмешательства***, абс.	Срок снижения β-ХГЧ в сыворотке крови, дни, Me (Q ₁ –Q ₃)	Длительность кровомазаний после прерывания беременности, дни, Me (Q ₁ –Q ₃)	Гистерэктомия, абс	Эмболизация маточных артерий, абс.	Повторные беременности, абс.
менее 56 дней (n = 39)	2 (2–3)	50 (25–60)	4	7 (5–40)	5 (4–10)	0	4	15****
56 дней, не менее (n = 22)	3 (2,75–4)	95 (50–200)	5	5 (5–20)	5 (5–7)	5	11	2
P	0,001*	0,002*	0,263	0,475*	0,865	0,004	0,001	0,018
ОШ (95% ДИ)	3,4 (1,5–7,6)	1,3 (1,0–1,8)	2,6 (0,6–10,8)	1,0 (0,99–1,01)	1,0 (0,9–1,1)	24,8 (1,3–474,1)	8,8 (2,3–33,1)	0,16 (0,03–0,78)
P (для ОШ)	0,003	0,043	0,197	0,487	0,794	0,033	0,001	0,024

Примечания: * – для сравнения средних применялся U-тест Манна-Уитни, в остальных случаях частотный анализ проводился вручную по первичным данным (в связи с малым числом случаев и необходимостью их выявления в текстовых данных). Сравнение частот производилось с помощью точного критерия Фишера; ** – ЦДК – цветовое доплеровское картирование; ***– Повторные вмешательства: выскабливания, гемотрансфузии, госпитализации, введения метотрексата; **** – из них три – в рубце

Пример 5.3. Выжидательная тактика у беременной 42 лет при обнаружении беременности сроком 5–6 недель в рубце после кесарева сечения в соответствии с рисунком 5.15 А завершилась в 11 нед. беременности экстренной гистерэктомией ввиду профузного кровотечения с ранением мочевого пузыря. В соответствии с рисунком 5.15 Б в 11 недель по данным ультразвукового исследования отмечалась перихориальная гиперваскуляризация (4 балла) с деформацией наружного контура матки в области имплантации и утратой границы между стенкой матки и стенкой мочевого пузыря.

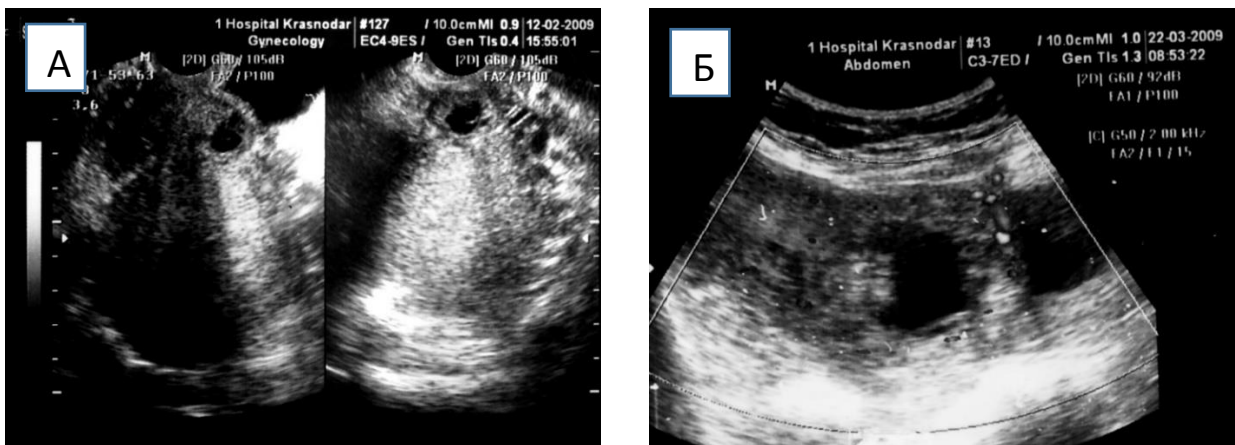


Рисунок 5.15 – Беременность в рубце после кесарева сечения:

А – в 5–6 недель; Б – в 11 недель

Пример 5.4. Прерывание беременности низкой имплантации сроком 6 недель с обширной ретрохориальной гематомой в полости матки (Рисунок 5.16 А) у беременной 31 года методом выскабливания стенок полости матки осложнилось персистенцией хориона в рубце (Рисунок 5.16 Б); уровень β -ХГЧ через 3 недели после операции составил 300 мМЕ/мл. Пациентку повторно госпитализировали, локально с ультразвуковой навигацией в персистирующие массы ввели метотрексат. Спустя 3 недели после введения метотрексата β -ХГЧ в сыворотке крови снизился до уровня менее 0,5 мМЕ/мл; по данным УЗИ – полная элиминация масс, рубец на матке – без особенностей (Рисунок 5.16 В).

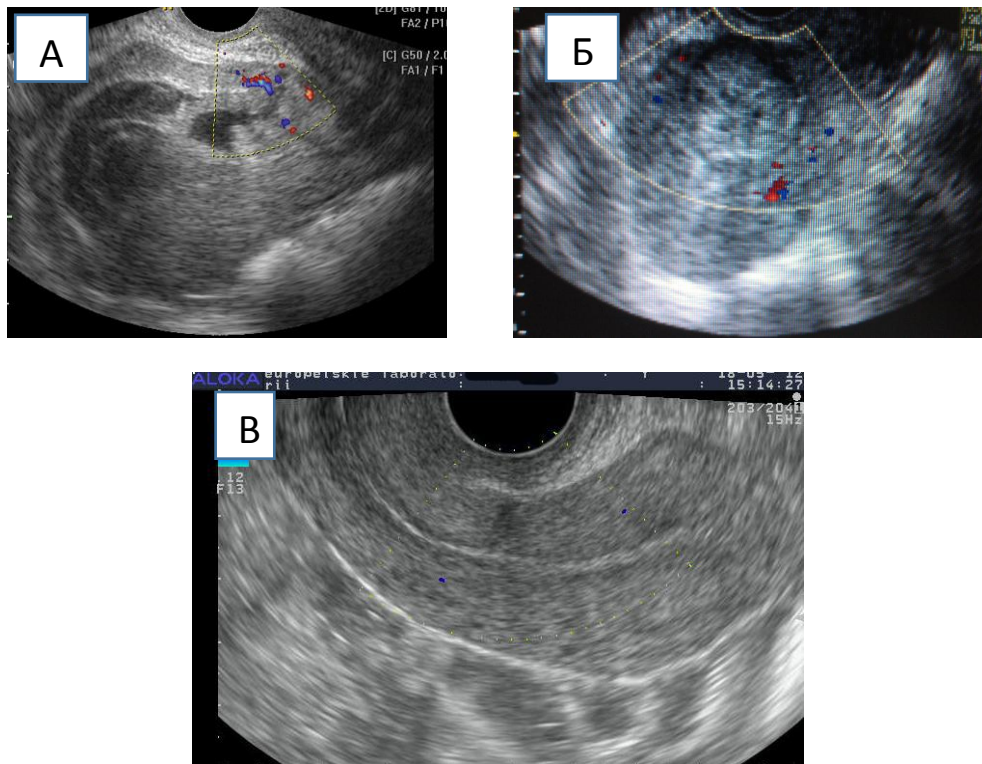


Рисунок 5.16 – Наблюдение пациентки с беременностью низкой имплантации (на рубце после КС), прерванной выскабливанием стенок полости матки:
 А – перед выскабливанием, гематома в полости матки; Б – спустя 3 недели персистирующие массы в области рубца; В – через 3 недели после локального введения метотрексата патологических образований в матке не выявлено

Пример 5.5. Пациентка 29 лет госпитализирована с выделениями крови. По данным УЗИ диагностирована беременность 5–6 недель в области рубца после КС в соответствии с Рисунком 5.17 А. Толщина миометрия в зоне имплантации – менее 1 мм, имеется незначительное выбухание наружного контура матки. После консультирования с учетом высокого риска решено прервать беременность. После локального введения метотрексата с ультразвуковой навигацией через 53 дня пациентку повторно госпитализировали с кровотечением, в области рубца – обильно васкуляризированные массы (Рисунок 5.17 Б). Выполнена ЭМА, достигнут гемостаз, кровоток в персистирующих массах при ЦДК не определялся (Рисунок 5.17 В), введена повторная доза метотрексата системно. Через 3 месяца, как показало наблюдение, сохранялись персистирующие массы в области рубца на

матке (Рисунок 5.17Г), уровень β -ХГЧ крови – менее 0,5 МЕ/л. При проспективном наблюдении в течение 3 лет желанная беременность не наступила.

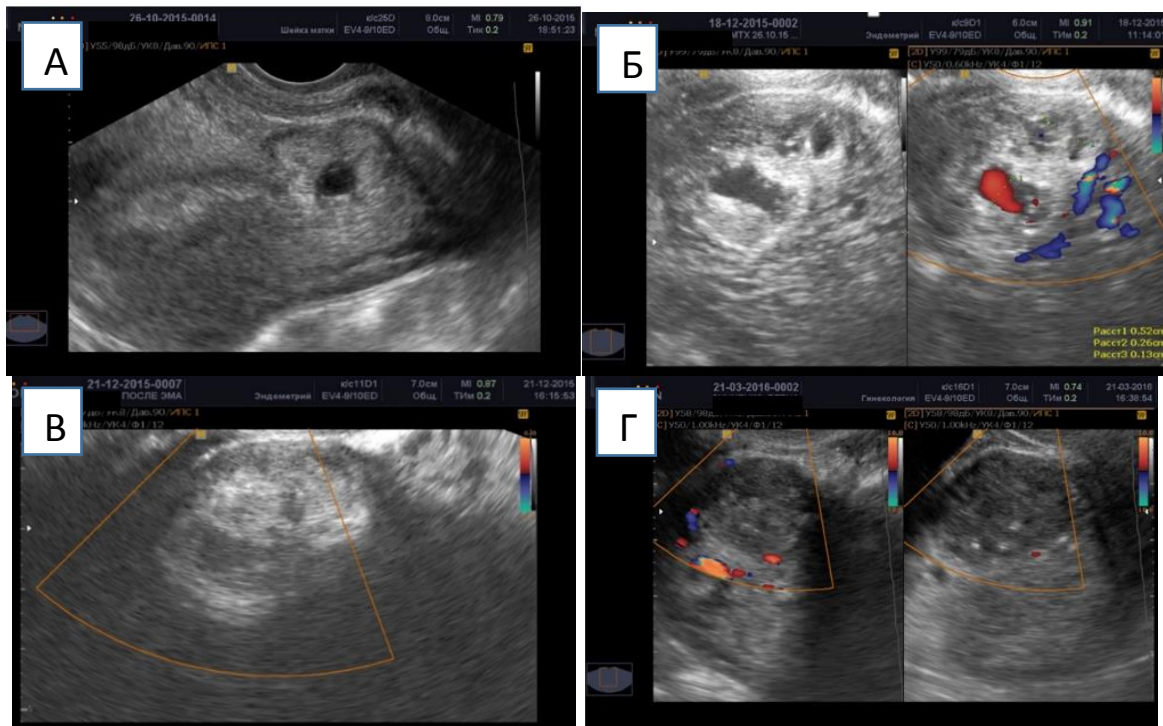


Рисунок 5.17 – Наблюдение пациентки с беременностью в рубце после кесарева сечения в процессе консервативного лечения метотрексатом (пояснение в тексте)

5.4.2 Исходы беременности высокого риска вставания плаценты, определённого в первом триместре при прогрессировании беременности более 14 недель

В ходе исследования определено, что прогрессирующие после окончания первого триместра беременности с установленным высоким риском ВП (n=43) имели следующие исходы: поздний выкидыш – 6 случаев (14%); преждевременные роды – 18 случаев (41,9%); доношенная беременность – 19 наблюдений (44,1%).

Поздний выкидыш произошел у 6 женщин: 3 случая кровотечений, в том числе 2 – при неразвивающейся беременности; 3 случая врожденных пороков развития плода (в том числе один с антенатальной гибелью в 21 неделю, один – с отхождением околоплодных вод в 21 неделю). У двух пациенток при малом КС с

последующей метропластикой в условиях временного эндоваскулярного гемостаза (1 случай ВБО, 1 случай ВБО + ЭМА) интраоперационно диагностировано ВП (в одном случае гистологически подтверждена pl. accreta; в другом случае данные гистологического исследования препарата в истории болезни отсутствовали). Остальным пациенткам с инвазией хориона в рубец выполнено выскабливание полости матки, в том числе одной – с ЭМА; двум – с повторными выскабливаниями и системным введением метотрексата.

Из прогрессировавших до третьего триместра 37 беременностей ВП подтверждено у 33 (pl. accreta – 10, pl. increta – 16, pl. percreta – 7), т.е. инвазивные формы – у 23 (69,7%). Из 33 беременностей, осложнившихся ВП, нормально расположенная плацента имела место у одной, низкая плацентация у 4, неполное предлежание – у 17, полное предлежание – у 11. Таким образом, ПП имело место у 84,8% пациенток. Плацента располагалась по задней стенке матки у двух. Родоразрешением в доношенном сроке окончились 17 беременностей, преждевременными родами – 16. В неотложном и экстренном порядке родоразрешены 12 (36,4%) женщин. Показаниями к экстренному КС явились кровотечения ($n=11$), острая внутриутробная гипоксия плода ($n=1$). Антенатальная гибель плода имела место в 1 случае; неонатальной смертей не было; задержка роста плода имела место у 5; на второй этап выхаживания переведены 10 детей. Родоразрешены в условиях временного эндоваскулярного гемостаза 23 пациентки. Гистерэктомию выполнили в 11 случаях (33,3%). Кровопотеря > 1000 мл имела место у 27 пациенток, в том числе ≥ 1500 мл – в 21 наблюдении (63,6%).

Из четырех беременностей низкой имплантации, доношенных до третьего триместра без ВП, предлежание плаценты имелось у двух; преждевременные роды – у двух женщин; задержка роста – у одного плода. Родоразрешение в условиях ВБО общих подвздошных артерий выполняли у двух; кровопотеря во всех случаях не превысила 700 мл. Все дети живы, один ребенок переведен на второй этап выхаживания.

Анализ исходов беременностей с высоким риском ВП, определённым в первом триместре обнаружил, что из 104 беременностей с диагностированной

патологической имплантацией плодного яйца в первом триместре завершились родоразрешением в доношенном сроке 19 (18,3%); отсутствие осложнений и своевременная выписка женщин из стационара с ребенком домой имела место в 9 наблюдениях (8,7%).

В ходе сравнительного анализа осложнений в зависимости от срока завершения беременности выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в объеме кровопотери, потребности в гемотрансфузии, частоте гистерэктомии, числе интра- и послеоперационных осложнений между группами пациенток, прервавших беременность в первом триместре и после 14 недель (Таблица 5.22).

Таким образом, на исследованной выборке определено, чем дольше пролонгируется беременность с патологической низкой имплантацией плодного яйца в полости матки, тем выше шансы на неэффективность попытки органосохраняющей операции (конверсии в ГЭ) в случае ситуации, требующей прерывания данной беременности: на сроке > 14 недель в сравнении со сроком < 14 недель (ОШ=3,9; 95% ДИ: 1,2–12,1, $p=0,021$) (Таблица 5.22); в пределах первого триместра на сроке > 8 нед. (56 дней) в сравнении со сроком < 8 нед. (ОШ=24,8; 95% ДИ: 1,3–475,1, $p=0,033$) (Таблица 5.21). Значимые различия ОШ и большой диапазон 95% ДИ обусловлены малым объемом выборки с учётом редкости диагностики исследуемой патологии в ранних сроках беременности, тем не менее отличия статистически значимы.

Вышеизложенное указывает на важность разработки алгоритмов прогнозирования и ранней диагностики ВП начиная с ранних сроков беременности для обеспечения максимально тщательного наблюдения женщин с высоким акушерским риском с целью предупреждения осложнений.

Таблица 5.22 – Оценка рисков осложнений беременностей с патологической имплантацией, диагностированной в первом триместре, в зависимости от срока завершения беременности

Сроки завершения беременности	Осложнения													
	Гистерэктомии (абс, %)	Средняя кровопотеря, мл Ме (Q ₁ -Q ₃)	Кровопотеря ≥ 1000 мл, (n, %)	Кровопотеря ≥ 1500 мл, (абс, %)	Гемотрансфузия, (абс, %)	Применение временного эндovasкулярного гемостаза, (абс, %)	Интра- и послеоперационные осложнения, (абс, %)	Травма мочеочника, (абс, %)	Травма мочевого пузыря, (абс, %)	Забрюшинная гематома без дренирования, (абс, %)	Гематома с дренированием, (абс, %)	Релапаротомия, (абс, %)	Повторная госпитализация для вмешательств, (абс, %)	Другие, (абс, %)
5-14 недель (n = 61)	5 (8,2)	50 (30–80)	4 (6,6)	-	5 (8,2)	15 (24,6)	13 (21,3)	-	1 (1,6)	2 (3,3)	-	-	5 (8,2)	5 (8,2)
> 14 недель (n = 43)	11 (25,6)	1500 (900–3500)	31 (72,1)	23 (53,5)	31 (72,1)	28 (65,1)	19 (44,2)	1 (2,3)	5 (11,6)	3 (7,0)	2 (4,7)	2 (4,7)	3 (7,0)	3 (7,0)
P	0,025	< 0,001*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,018	0,413	0,079	0,068	0,169	0,169	1,0	1,0
ОШ (95% ДИ)	3,9 (1,2–12,1)	1,6* (1,4–2,0)	36,8 (10,9–123,9)	141,0 (8,2–2426,5)	28,9 (9,3–89,7)	5,7 (2,4–13,5)	2,9 (1,2–6,9)	9,7 (1,1–84,1)	3,9 (0,7–21,0)	-	0,8 (0,2–3,7)	-	-	-
P (для ОШ)	0,021	< 0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,014	0,039	0,116	-	0,818	-	-	-

Примечание: * – для сравнения средних применялся U-тест Манна-Уитни, для расчета ОШ для количественных признаков использовалась бинарная логистическая регрессия, для качественных – on-line калькулятор MedCalc: <https://www.medcalc.org/calc/>. В остальных случаях частотный анализ проводился вручную по первичным данным (в связи с малым числом случаев и необходимостью их выявления в текстовых данных. Сравнение частот производилось с помощью точного критерия Фишера

5.4.3 Особенности репродуктивного катамнеза пациенток после завершения беременности, осложнившейся вращением плаценты

На исследованной выборке при подтвержденном в родах ВП (основная группа, $n=233$) гистерэктомия была выполнена у 61 пациентки, хирургическая стерилизация при сохраненной матке – у 75 женщин. Основанием к выполнению хирургической стерилизации являлись как письменно документированное желание пациенток, так и большой дефект матки после органосохраняющей операции с оформлением решения о стерилизации *ex consilio* интраоперационно. Таким образом, репродуктивная функция была сохранена 97 пациенткам. В группе с предлежанием плаценты (группа сравнения, $n=314$) гистерэктомий не было, хирургическая стерилизация по желанию женщины выполнена у 82, репродуктивная функция сохранена 232 пациенткам. В группе сравнения 1 ($n=67$) при прерывании беременности с ВП во втором триместре ($n=6$) репродуктивная функция была сохранена всем пациенткам, включенным в выборку; среди пациенток, которым беременность в рубце на матке прерывали в первом триместре ($n=61$), гистерэктомии выполнены у пяти пациенток. Таким образом, при завершении беременности, осложнившейся ВП в первом триместре, репродуктивная функция сохранена в 91,8% наблюдений, при завершении беременности в третьем триместре – в 41,6% ($p<0,01$).

Для исследования особенностей репродуктивной функции у женщин после завершения беременности, осложнившейся вращением плаценты, были проанализированы репродуктивные планы, наступление и исходы последующих беременностей у пациенток из основной и группы сравнения 1. Критерии исключения: пациентки с утраченной детородной функцией ($n=141$), позднего репродуктивного возраста (≥ 40 лет при наличии детей после завершения беременности, осложнившейся ВП) ($n=7$); находящиеся во временном интервале рекомендованной контрацепции после оперативных родов ($n=30$). С учетом критериев исключения, в катамнестический поиск были включены 122 пациентки, данные катамнеза получены у 65 (53,3%). Еще одна пациентка из группы сравнения

(с ПП) включена в группу с уточненным репродуктивным катамнезом дополнительно (в анамнезе в 2013 г. – беременность с ВП, метропластикой и гемотрансфузией). Таким образом, в группу наблюдения были включены 66 пациенток. Объяснять такой уровень вовлечения женщин в проспективное наблюдение следует, учитывая 8-летнюю «глубину» исследования, связанную с неизбежным влиянием миграционных процессов, большую территорию проживания пациенток, рекомендованные сроки контрацепции после оперативных родов, а также проблемы этического и юридического характера, связанные с удаленным сбором сведений, касающихся репродуктивной функции. Такой уровень вовлеченности практически совпадает с объединенными данными публикаций последних лет, в которых на выборке из 1743 случаев беременности в рубце репродуктивный катамнез удалось уточнить в 54,2% случаев [302].

Данные репродуктивного катамнеза пациенток группы наблюдения представлены в Таблице 5.23. При отсутствии значимых отличий по возрасту ($p > 0,05$) репродуктивные планы чаще имели пациентки после абортного исхода беременности в первом триместре (Таблица 5.23). Беременность наступила у 22 из 28 пациенток (78,6%), имевших репродуктивные планы. Из них родами завершились 12 беременностей (54,5%). Все дети живы. (Таблица 5.23. Пример 5.6).

В когорте, из которой формировалась группа, во всех случаях завершения беременности в третьем триместре использовали методику резекции стенки матки с участком врастания с последующей метропластикой. Сравнение с наблюдениями коллег, практикующих метод без удаления плаценты из полости матки, не обнаружило в наших выборках таких осложнений, как внутриматочные синехии и аменорея, которые имели место 8,3% наблюдений при выжидательной тактике [172].

Таблица 5.23 – Данные репродуктивного катамнеза у пациенток после завершения беременности, осложнившейся патологической имплантацией / вращением плаценты

Данные катамнеза	Срок завершения беременности			p
	Первый триместр (n =55)	Второй триместр (n = 3)	Третий триместр (n = 65)	
	1	2	3	1 vs 3
Получены данные катамнеза, абс. (% от включенных в поиск)	24 (43,6)	3 (100)	39 (60)	0,099
Возраст на момент окончания беременности с вращением плаценты, лет, Me (Q ₁ -Q ₃)	33 (31–36)	31 (30–32)	32 (29–35)	0,235*
Всего повторно забеременели, абс. (% от ответивших)	17 (70,8)	3 (100)	9 (23,1)	<0,001
Хотели забеременеть, абс. (% от ответивших)	19 (79,2)	3 (100)	6 (15,4)	<0,001
Желанные беременности, абс. (% от забеременевших)	15 (88,2)	3 (100)	4 (44,4)	0,028
Родили детей, абс. (% от забеременевших)	9 (52,9)	2 (66,7)	1 (11,1)	0,087
Живой ребенок, абс. (% от наступивших желанных беременностей)	9 (60,0)	2 (66,7)	1 (25)	0,303
Срок наступления беременности после окончания беременности с вращением плаценты, мес, Me (Q ₁ -Q ₃)	17 (8–31)	17 (14–20)	23 (19–43)	0,326*
Беременность в рубце с прерыванием в 1-м триместре последовавшая за прерыванием, абс. (% от наступивших беременностей)	3 (17,7)	1 (33,3)	-	
Вращение плаценты при прогрессировании беременности, абс. (% от наступивших беременностей)	1 (5,9%)	-	-	

Данные катамнеза	Срок завершения беременности			p
	Первый триместр (n =55)	Второй триместр (n = 3)	Третий триместр (n = 65)	
	1	2	3	
Выкидыш в первом триместре, абс. (% от наступивших беременностей)	3 (17,7)	-	2 (22,2)	1,0
Аборт по желанию в первом триместре, абс. (% от наступивших беременностей)	2 (11,8)	-	5 (55,6)	0,028
Выкидыш во втором триместре, абс. (% от наступивших беременностей)	-	-	1 (11,1)	
Роды преждевременные, абс. (% от наступивших беременностей)	1 (5,9)	1 (33,3)	1 (11,1)	
Роды срочные, абс. (% от наступивших беременностей)	8 (47,1)	1 (33,3)	-	
Предлежание плаценты, абс. (% от беременностей, окончившихся родами)	1 (12,5)	-	1 (100)	
Повторные беременности в рубце, в т.ч. после родов, абс. (% от ответивших)	2 (8,3)			
Гистерэктомия, абс. (% от забеременевших)	-	-	1**(11,1)	
Планирует беременность, абс. (% от ответивших)	-	-	2 (5,1)	
Бесплодие, абс. (% от ответивших)	2 (8,3)	-	-	
Нет репродуктивных планов, абс. (% от ответивших)	5 (20,8%)	-	28 (71,8%)	<0,001

Примечания: * – использован U-тест Манна-Уитни, в остальных случаях точный критерий Фишера;

** – гистерэктомия после позднего выкидыша с разрывом матки

Пример 5.6. Пациентка 28 лет. Беременность в рубце после КС сроком 5–6 недель с обильным перихориальным кровотоком до локальной терапии метотрексатом в соответствии с рисунком 5.18 А. Проспективное наблюдение спустя 5 месяцев после однократного введения метотрексата – прогрессирующая беременность 6 недель с нормальным положением плодного яйца в полости матки в соответствии с рисунком 5.18 Б.

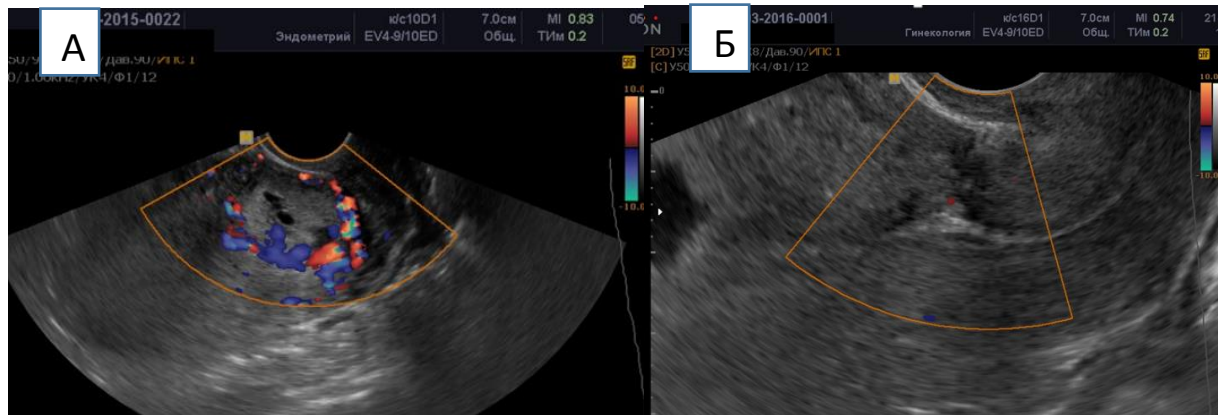


Рисунок 5.18 – Наблюдение пациентки после консервативного лечения беременности в рубце после кесарева сечения (пояснения в тексте)

У одной пациентки после прерывания беременности в рубце в первом триместре плановые оперативные роды в 39 недель при последующей беременности осложнились гипотоническим кровотечением с реинфузией аутокрови. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, здоров. Вторая последующая беременность завершилась экстренным КС в 22 недели с ранением мочевого пузыря и конверсией в гистерэктомию в связи с кровотечением при врастании плаценты. Кровопотеря составила 3 литра. Этот случай гистерэктомии не включен в анализ, поскольку удалению матки предшествовала беременность, окончившаяся живорождением.

Из 29 пациенток группы наблюдения, имевших последующие беременности, патологическая имплантация ПЯ имела место в 7 случаях (24,1%). (Таблица 5.23. Пример 5.7). У одной пациентки имели место три последовательные беременности в рубце (все прерваны в первом триместре).

Пример 5.7. Пациентка 28 лет госпитализирована со скудными выделениями крови. По данным УЗИ в соответствии с Рисунком 5.19 А диагностирована беременность сроком 6 недель в рубце после КС с истончением миометрия в области имплантации ПЯ. После консультирования с учетом высокого риска решено прервать беременность. Спустя 2,5 месяца после однократного локального введения метотрексата при снижении сывороточного уровня β -ХГЧ до 1,98 МЕ/л сохранялись персистирующие массы в области рубца в соответствии с Рисунком 5.19 Б. Спустя 4 года диагностирована повторная беременность в рубце после КС в соответствии с Рисунком 5.19 В, которая завершилась абортным исходом в первом триместре.

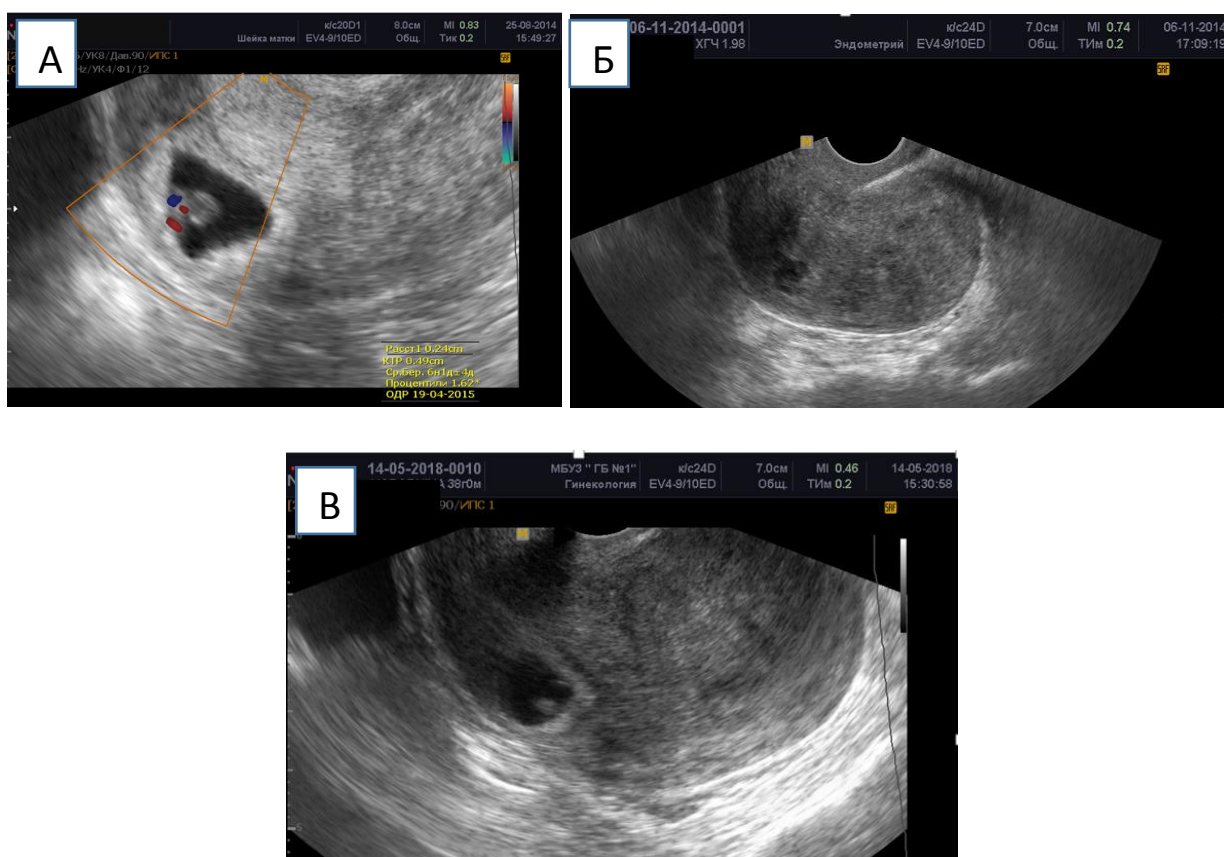


Рисунок 5.19 – Наблюдение пациентки после консервативного лечения метотрексатом беременности в рубце после КС (пояснения в тексте)

При формировании группы катамнеза были выявлены четыре пациентки из группы сравнения с предлежанием (клинический диагноз ВП был исключен по

данным гистологического исследования), имевших в последующем беременности, завершившиеся родами (не включены в Таблицу 5.23). Из них ВП имело место у двух. Во всех случаях дети живы, один ребенок родился с задержкой роста плода.

5.5 Алгоритм ведения беременных с дифференцированной оценкой акушерского риска и оценка его эффективности

С учётом данных и гипотез, основанных на знаниях о патогенезе развития ВП, была разработана система мер для улучшения исходов беременностей и родов у женщин с ВП, опирающийся на оценку индивидуального риска ВП на основе моделей прогнозирования и ранней диагностики, начиная с момента первой явки женщины для постановки на учет по беременности (Рисунок 5.20).

Ведение пациенток группы риска по ВП предполагает оценку индивидуального риска на основе раннего (до 11 недель беременности) УЗИ беременных с рубцом на матке по стандартизированному протоколу (Приложение 1) с оценкой положения ПЯ в полости матки и определением риска ВП при прогрессировании беременности при наличии признака «низкого положения плодного яйца в полости матки» с последующим расчетом риска ВП программой для ЭВМ «Определение риска вставания плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель)» и консультированием беременных высокого риска в специализированном акушерском центре относительно дальнейшей тактики ведения.

При диагностике беременности в рубце после КС (О00.8 по МКБ–10) либо при высоком риске ВП и категорическом отказе беременной после консультирования от вынашивания беременности хирургическое прерывание следует выполнять в медицинской организации, предоставляющей возможность выполнения органосохраняющего объема операции при прерывании беременности в рубце на матке и применения методов эндоваскулярного гемостаза (при необходимости) для предупреждения массивной кровопотери.

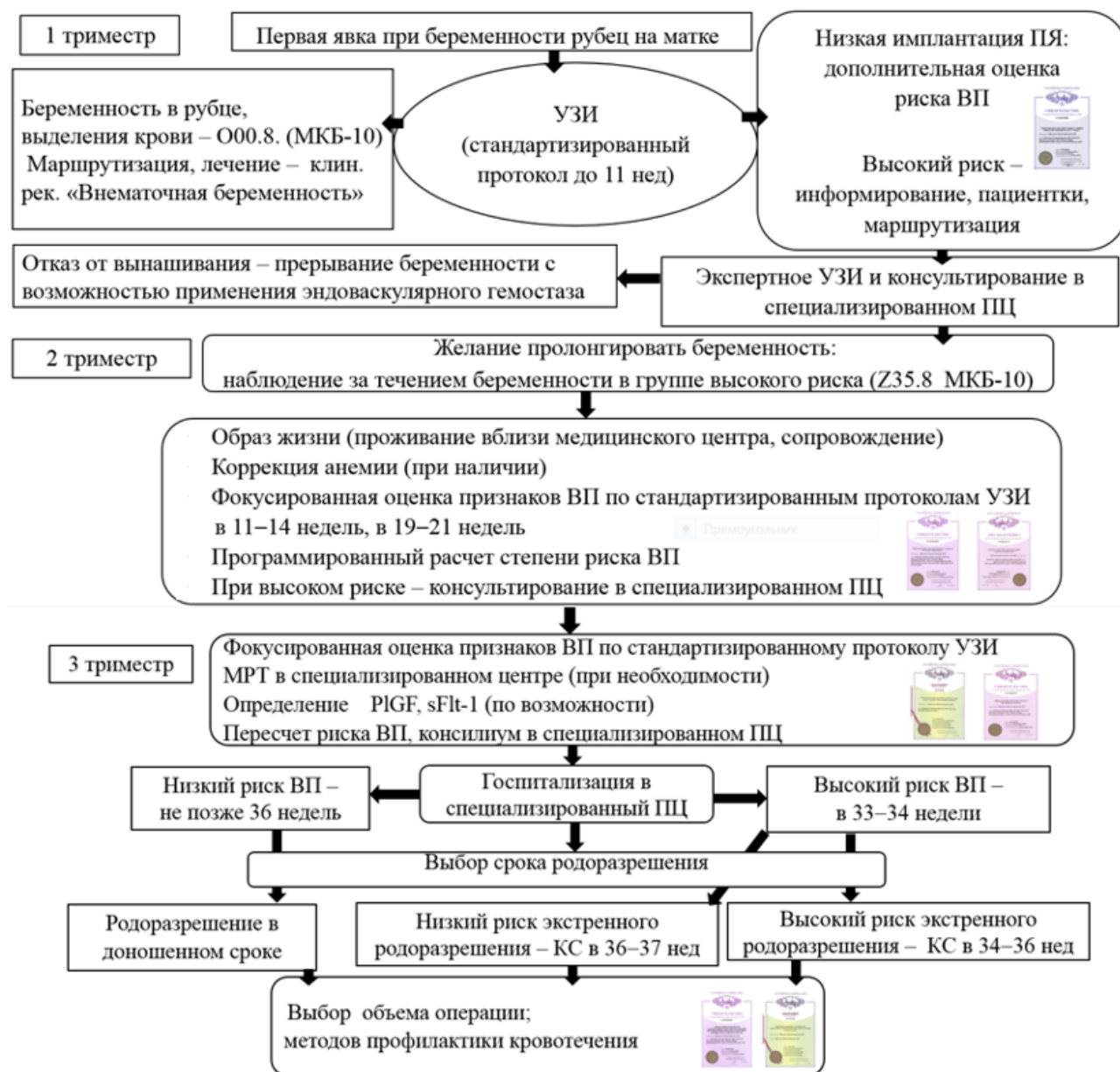


Рисунок 5.20 – Алгоритм ведения беременных группы риска по вращению плаценты

При желании женщины выносить беременность она должна наблюдаться в группе высокого риска (Z35.8 по МКБ–10). Далее риск вращающейся плаценты пересматривается с учетом фокусированной оценки признаков ВП в сроке комбинированного скрининга первого триместра с использованием стандартизированного протокола УЗИ (Приложение 2) и определением степени риска программой для ЭВМ «Определение риска вращающейся плаценты у женщин в 11–14 недель беременности»,

а также с фокусированной оценкой признаков ВП во время УЗ-скрининга второго триместра с использованием стандартизированного протокола УЗИ (Приложение 3) и расчетом риска программой для ЭВМ «Определение риска вращения у женщин с предлежанием плаценты». При высоком риске женщина подлежит консультации в специализированном центре, где возможно выполнение МРТ матки. Окончательно риск ВП определяет консилиум в специализированном акушерском центре с учетом клинических данных, результатов УЗИ матки и плода в третьем триместре с фокусированной оценкой признаков ВП по стандартизированному протоколу УЗИ, данных расчета риска программой для ЭВМ, данных МРТ (при необходимости) и уровней сывороточных биомаркеров ангиогенеза при наличии возможности выполнения анализа. Диагностика ВП предполагает плановую дородовую госпитализацию в 33–34 недели беременности в акушерский стационар третьего уровня. При отсутствии вращения плановая госпитализация беременных с предлежанием плаценты/плацентацией по рубцу – не позже 36 недель, индивидуализированная оценка риска и выбор методов профилактики послеродового кровотечения, плановое родоразрешение при отсутствии риска преждевременных родов в доношенном сроке.

В стационаре необходима оценка рисков, связанных с родоразрешением, массивной кровопотери, неэффективности органосохраняющего объема операции с использованием авторских патентов и программы для ЭВМ. Пациентку консультируют все специалисты мультидисциплинарной команды.

Срок родоразрешения беременных с ВП при отсутствии преждевременных родов в анамнезе, эпизодов повторных кровотечений, сократительной активности матки, факта подтекания околоплодных вод и иных осложнений беременности – не позже 37 недель беременности с учетом минимизации перинатальных рисков. При повторных эпизодах кровотечений во время гестации, наличии сократительной активности матки и указании на преждевременные роды в анамнезе необходимо плановое родоразрешение в 34–36 недель. Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода – в соответствии с Клиническими рекомендациями [27, 30].

Родоразрешение беременных с распространенной инвазией, а также при высоком риске гипотонического кровотечения следует выполнять в условиях эндоваскулярного гемостаза под рентгентелевизионным контролем либо с иными доступными методами надёжного интраоперационного гемостаза, с применением методов профилактики гипотонии матки при высокой готовности мультидисциплинарной команды.

На основании полученных результатов было подготовлено и выпущено информационное письмо МЗ Краснодарского края 48-02.1-32-14839/22 «Скрининг и маршрутизация беременных группы риска по вращанию плаценты» от 24.06.2022, recommending их применение в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «акушерство и гинекология» на территории Краснодарского края.

Для оценки эффективности разработанного практического алгоритма на базе прогнозирования и ранней диагностики вращающейся плаценты в Краснодарском крае в соответствии с дизайном исследования выполнен сравнительный анализ показателей, отражающих качество, полноту и своевременность оказания медицинской помощи при рассматриваемой акушерской патологии, согласно формам федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2014 – 2022 гг. по Краснодарскому краю и по Перинатальному центру в структуре ГБУЗ «ККБ № 2», специализированному для родоразрешения беременных с вращением плаценты.

Общий уровень материнской смертности в Краснодарском крае за анализируемый период остается стабильно низким. Кровотечение, как причина смерти умерших в акушерских стационарах, за анализируемый период отсутствует.

Анализ материнской заболеваемости обнаружил снижение удельного веса кровотечений при беременности, в родах и послеродовом периоде в Краснодарском крае (1967 / 476 086 родов или 4,13 / 1000 родов в 2014–2020 гг. против 189 / 112 603 родов или 1,68 / 1000 родов в 2021–2022 гг., $p < 0,001$) (Таблица 5.24). При этом растет удельный вес кровотечений при беременности, в родах и

послеродовом периоде у женщин, родоразрешенных на третьем уровне, в общей структуре кровотечений (с 38,3 % в 2014 г. до 59,5% в 2022 г.) (Таблица 5.24). Эта тенденция имеет место на фоне роста доли всех родоразрешений в акушерских стационарах третьего уровня за период с 2014 по 2022 гг. (с 18,8 до 37,8%) и сопровождается снижением удельного веса гистерэктомий (ГЭ) (с 1,70 в 2014 г. до 1,04 на 1000 родов в 2022 г., $p < 0,001$) в Краснодарском крае (Таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Статистические показатели по Краснодарскому краю за период 2014–2022 гг. согласно форме федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и вкладышу к форме № 32 «Сведения о регионализации акушерской и перинатальной помощи в родильных домах (отделениях) и перинатальных центрах»

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Количество родов в стационарах	73505	74137	73977	67870	66177	61103	59317	58888	53715
на втором уровне п (%)	59680 (81,2)	60035 (81,0)	57636 (77,9)	53112 (78,2)	50967 (77,0)	39611 (64,8)	37842 (63,8)	37386 (63,5)	33432 (62,2)
на третьем уровне п (%)	13825 (18,8)	14102 (19,0)	16341 (22,1)	14758 (21,8)	15210 (23,0)	21492 (35,2)	21475 (36,2)	21502 (36,5)	20283 (37,8)
в том числе в сроке 22-36 недель	3383	3340	3280	2861	2828	2650	2709	2677	2346
Кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде (вкладыш к ф.32)	668	669	142	131	149	112	96	78	111
на 1000 родов*	9,09	9,02	1,92	1,93	2,25	1,83	1,62	1,32	2,07
в том числе на втором уровне п (%)	412 (61,7)	509 (76,1)	76 (53,5)	65 (49,6)	71 (47,7)	41 (36,6)	35 (36,5)	29 (37,2)	45 (40,5)
в том числе на третьем уровне п (%)	256 (38,3)	160 (23,9)	66 (46,5)	66 (50,4)	78 (52,3)	71 (63,4)	61 (63,5)	49 (62,8)	66 (59,5)
Предлежание плаценты без кровотечения (ф.32)	-	380	340	244	269	271	391	376	320
Кровотечение в связи с предлежанием плаценты (ф.32)	270	123	132	96	94	82	106	92	96

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Кровотечение в последовом и послеродовом периоде (ф.32)	641	906	699	388	431	311	369	351	389
на 1000 родов*	8,72	12,22	9,45	5,72	6,51	5,09	6,22	5,96	7,24
Гистерэктомии [в том числе на сроках 22-27 недель]	125 [8]	120 [6]	121 [5]	91 [4]	89 [0]	87 [10]	70 [3]	61 [1]	56[5]
в том числе на втором уровне [в т.ч. 22-27 недель]	94 [6]	97 [4]	89 [5]	71 [2]	72 [0]	55 [7]	47 [3]	32 [1]	16 [2]
в том числе на третьем уровне [в т.ч. 22-27 недель] (% от всех гистерэктомий)	31 [2] (24,8)	23 [2] (19,2)	32 [0] (26,4)	20 [2] (22,0)	17 [0] (19,1)	32 [3] (36,8)	23 [0] (32,9)	29 [0] (47,5)	40 [3] (71,4)
Гистерэктомии на 1000 родов	1,70	1,62	1,64	1,34	1,34	1,42	1,18	1,04	1,04
Гистерэктомии на 1000 родов на 2 уровне	1,58	1,62	1,54	1,34	1,41	1,39	1,24	0,86	0,48
Гистерэктомии на 1000 родов на 3 уровне	2,24	1,63	1,96	1,36	1,12	1,49	1,07	1,35	1,97
Отношение гистерэктомий /1000 родов на 3-м уровне / на 2-м уровне*	1,42	1,0	1,27	1,0	0,79	1,07	0,86	1,57	4,1
Число случаев материнской смерти в акушерских стационарах всего (2/3 уровни) (вкладыш к ф.32)	5 (5/0)	1 (1/0)	2 (2/0)	1 (1/0)	1 (1/0)	0	0	0	1 (0/1)
Число умерших беременных, рожениц и родильниц от кровоотечений	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечания: *– показатель рассчитан автором, не входит в форму отчётности

Можно сделать вывод о том, что маршрутизация беременных группы высокого риска по акушерским кровотечениям на третий уровень способствует профилактике их осложнений.

Сравнительный анализ периодов до и после апробации и внедрения разработанного алгоритма прогнозирования и ранней диагностики ВП показал, что в течение 2014–2020 гг. не было отмечено существенного снижения удельного веса гистерэктомий, выполненных в акушерских стационарах второго уровня: в 2017–2020 гг. частота ГЭ, выполненных на втором уровне, была либо равна аналогичному показателю на третьем уровне, либо превышала его (Таблица 5.24; Рисунок 5.21). Это указывало на дефекты в определении группы высокого риска акушерских кровотечений. В случаях несоблюдения своевременной маршрутизации этих женщин в Перинатальные центры третьего уровня акушер-гинеколог на втором уровне при отсутствии высокотехнологичных методов интраоперационного гемостаза при массивной кровопотере в большинстве случаев был вынужден использовать гистерэктомию как метод остановки кровотечения.

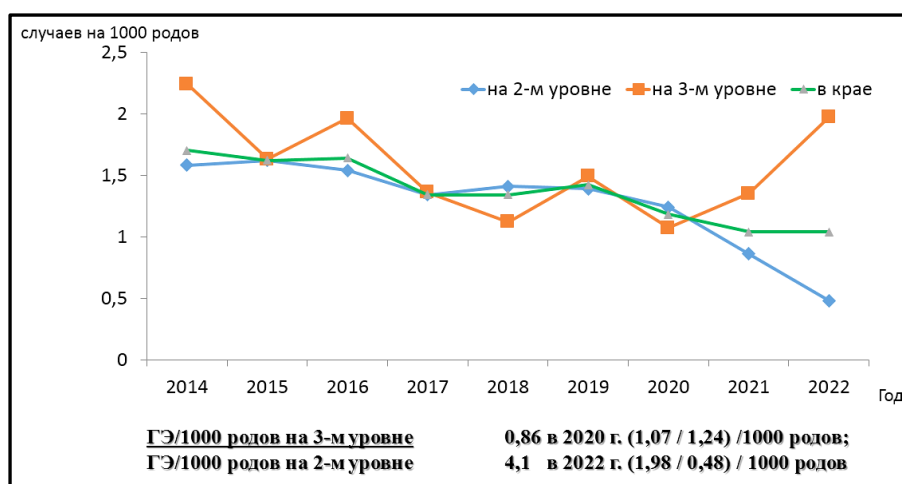


Рисунок 5.21 – Гистерэктомии в родах и послеродовом периоде
в Краснодарском крае

Повышенная частота гистерэктомий в акушерских стационарах второго уровня косвенным образом указывает на проблемы антенатальной диагностики и

маршрутизации пациенток с высоким риском ВП. Хотя истинную частоту вращаения в регионе определить не представляется возможным, поскольку данная нозология не включена в обязательную форму отчетности, можно предполагать, что большая часть гистерэктомий, выполненных на втором уровне, является следствием не диагностированного до родов вращаения плаценты. Анализ показаний к гистерэктомии в ПЦ «ККБ № 2» (Таблица 5.25) определил, что самым частым показанием к удалению матки в родах и послеродовом периоде является акушерское кровотечение [100 случаев из 122 (82%)], а среди причин кровотечений преобладает вращение плаценты – 63 наблюдения (63% от всех кровотечений). Таким образом, ВП является ведущей причиной гистерэктомий в родах (51,6%).

В сравнении с периодом 2014–2020 гг. за последние два года отмечено значительное снижение количества ГЭ в Краснодарском крае (703 / 476 086 или 1,48/1000 родов в 2014–2020 гг. против 117 / 112 603 или 1,04 / 1000 родов в 2021–2022 гг, $p < 0,001$) на 29,7% (Рисунок 5.21). При этом обращает внимание существенное (в 4,8 раза) смещение пропорции ГЭ в медицинских организациях третьего уровня по отношению к ГЭ на втором уровне (с 0,86 в 2020 г. до 4,1 в 2022 г., $p < 0,001$) (Рисунок 5.21, Таблица 5.24).

Это указывает на положительные сдвиги в организации медицинской помощи, своевременное выделение беременных высокого риска и их маршрутизацию для родоразрешения в специализированные акушерские стационары, где применение мультидисциплинарного подхода и высоких технологий позволяет предотвратить значительное число гистерэктомий.

В ходе исследования установлено, что частота встречаемости ВП в Краснодарском крае на примере ПЦ в структуре ГБУЗ «ККБ № 2», куда, согласно приказам Минздрава Краснодарского края (МЗ КК) (см. Главу 2, раздел 2.1), маршрутизируются беременные с подозрением на данную патологию, за период 2014–2022 гг. растёт от 1,75 до 9,45 случаев / 1000 родов клинически верифицированного ВП, т.е. в 5,4 раза ($p < 0,001$) (Таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Частота кровотечений, вращаний плаценты и гистерэктомий в родах и послеродовом периоде в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара за период 2014–2022 гг.

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Количество родов	8576	8146	9123	7761	7685	7780	8492	8103	8147
Количество преждевременных родов	557	624	715	589	628	653	673	679	603
Количество вращаний плаценты всего (МКБ X - O43.2)	15	19	40	41	45	58	63	48	77
Вращание и предлежание плаценты, оперативные роды	12	17	38	38	44	53	58	44	63
Вращание без предлежания плаценты, оперативные роды	2	2	2	3	1	2	2	2	1
Консервативные роды с вращанием плаценты	1	-	-	-	-	3	3	2	13
Вращание плаценты / 1000 родов (верификация клиническая)	1,75	2,33	4,38	5,28	5,86	7,46	7,42	5,92	9,45
Гистологически верифицированное вращание плаценты	11	18	39	33	43	52	54	43	61
Вращание плаценты / 1000 родов (верификация гистологическая)	1,28	2,21	4,27	4,25	5,60	6,68	6,36	5,31	7,49
Кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде (вкладыш к ф.32)	171	126	36	37	39	48	64	33	34
Кровотечения при беременности, в родах и послеродовом периоде / 1000 родов*	19,94	15,47	3,95	4,77	5,07	6,17	7,54	4,07	4,17
Предлежание плаценты без кровотечения	-	186	170	85	93	116	129	92	97

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Кровотечение в связи с предлежанием плаценты	62	25	24	15	21	26	28	15	32
Кровотечение в последовом и послеродовом периодах	67	34	24	31	41	49	99	91	137
на 1000 родов*	7,81	4,17	2,63	3,99	5,34	6,30	11,66	11,23	16,82
Число гистерэктомий (в том числе в 22-27 недель)	21 (2)	17 (2)	24 (0)	13 (2)	11 (0)	13 (2)	9 (0)	7(0)	7 (0)
Гистерэктомии / 1000 родов	2,45	2,09	2,63	1,68	1,43	1,67	1,06	0,86	0,86
Кровотечения в структуре показаний к гистерэктомии, п (%)	17 (81,0)	14 (82,4)	23 (95,8)	12 (92,3)	10 (90,9)	8 (61,5)	9 (100)	2 (28,6)	5 (71,4)
Врастание плаценты в структуре кровотечений, как показания к гистерэктомии, п (%)	8 (47,1)	10 (71,4)	17 (73,9)	7 (58,3)	6 (60,0)	6 (75,0)	4 (44,4)	2 (100,0)	3 (60,0)

Примечание: *– показатель рассчитан автором, не входит в форму отчётности

В последние годы растёт число случаев консервативных родов с кодом О43.2 (МКБ–10) с ручным отделением плаценты и выделением последа в соответствии с клинической классификацией ВП FIGO [177]. Консервативные роды, наряду с рассмотренными ранее вариантами ложноположительной диагностики ВП во время КС при наличии предлежания плаценты с расположением матки по рубцу, вносят вклад в структуру ВП без гистологической верификации. (Таблица 5.25). Для гистологически подтверждённых случаев ВП за анализируемый период времени частота встречаемости выросла в 5,9 раза (от 1,28 до 7,49 / 1000 родов, $p < 0,001$) (Таблица 5.25; Рисунок 5.22). При этом отмечен дополнительный прирост частоты гистологически верифицированных случаев ВП по ПЦ за последние два года (в 2014–2020 гг. 250 / 57563 родов или 4,34 / на 1000 родов против в 2021–2022 гг. 104 / 16250 родов или 6,40 / на 1000 родов, $p < 0,001$).

Согласно данным, представленным в Таблице 5.25, среди пациенток с вращением плаценты, родоразрешенных в ПЦ с 2014 по 2022 гг. предлежание плаценты отсутствовало у 39 (17 случаев оперативных родов и 22 случая консервативных родов). Таким образом, на исследованной когорте с учётом общего количества родов в ПЦ за исследуемый период ($n=73\,813$) и количества ПП без подтвержденного вращаения ($n=849$) предлежание плаценты явилось самым значимым фактором риска ВП (ОШ=804,2; 95% ДИ: 574,2–1126,5, $p < 0,001$).

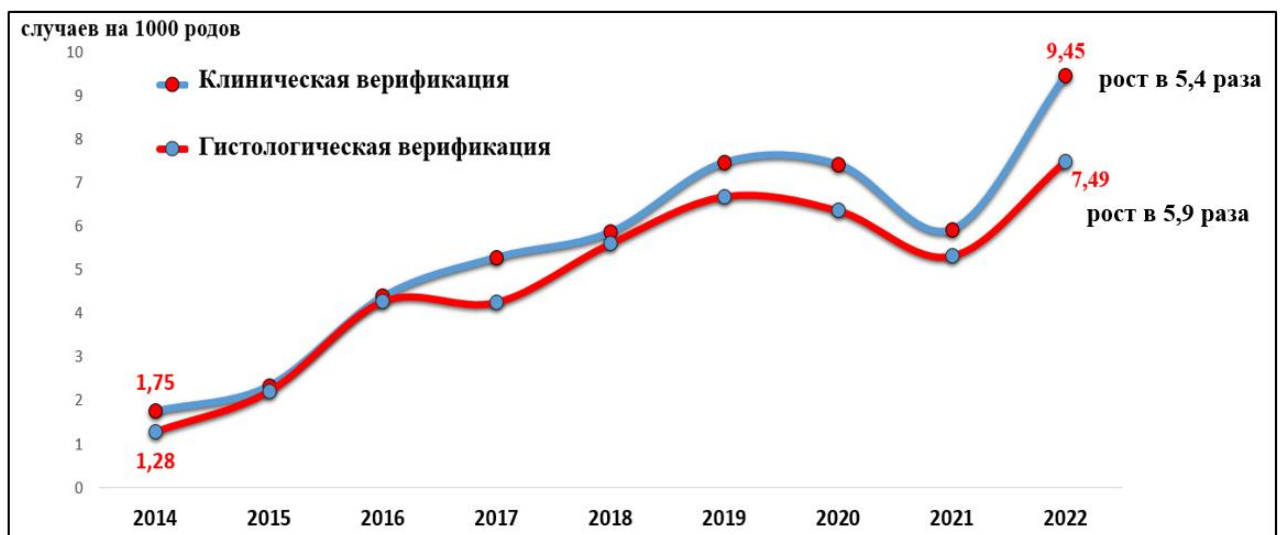


Рисунок 5.22 – Частота вращаения плаценты по данным ПЦ ГБУЗ «ККБ №2»

Анализ сроков и методов антенатальной диагностики ВП показал рост доли раннего взятия на учет беременных высокого риска по ВП в течение анализируемого периода. Однако при достаточной полноте охвата беременных скрининговыми исследованиями, Ме срока беременности, в котором впервые заподозрено ВП, не выходила за пределы третьего триместра. Снижение Ме в 2021 году нельзя рассматривать как стойкую тенденцию, т.к. существенной разницы по межквартильному диапазону для данного показателя не определено (Таблица 5.26). В течение 2014–2020 гг. у 17 из 233 пациенток (7,3%) антенатально диагноз ВП был пропущен. За последние 2 года представленного анализа (2021–2022 гг.) таких случаев не отмечено.

Хотя удельный вес беременных с ВП, которым было выполнено УЗИ в сроке второго скрининга в медицинской организации третьего уровня растет, лишь 38,2% (n=89) пациенток (за период 2014–2020 гг.) были проконсультированы в медицинской организации 3 уровня ранее третьего триместра (Таблица 5.26). В последние 2 года доля таких пациенток возросла до 58,6% (n=58), $p=0,001$. Этот показатель критически важен, поскольку чаще всего именно в центре 3 уровня впервые ставится антенатальный диагноз ВП: в 2014–2020 гг. в 73,8% (n=172) случаев; в 2021–2022 гг. – в 79,8% (n=79). Примечательно, что за период 2014–2020 гг. антенатальный диагноз ВП при первом обращении в центр 3 уровня не был поставлен в 33,1% (57 из 172 случаев ВП, впервые диагностированных в ПЦ 3 уровня, независимо от срока первого обращения в ПЦ); в течение 2021–2022 гг. таких случаев зафиксировано 8,9% (7 из 79), $p<0,001$.

Обращает внимание существенное сокращение использования МРТ для антенатальной диагностики ВП: со 164 случаев (70,4%) в 2014–2020 гг. до 31 (31,3%) в 2021–2022 гг., $p<0,001$. При этом уровень расхождений в заключениях УЗИ и МРТ за анализируемый период достаточно стабилен: 15,9% (26 из 164 случаев) в 2014–2020 гг. и 12,9% случаев (4 из 31 случая) в 2021–2022 гг. (Таблица 5.26), $p=0,674$.

Таблица 5.26 – Сроки и методы антенатальной диагностики вставания плаценты у женщин, родоразрешенных в ПЦ
ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Проанализировано случаев вставания плаценты, абс.	15	19	34	33	34	45	53	35	64
Срок взятия на учет по беременности:									
не более 13 недель беременности, абс. (%)	9 (60,0)	10 (52,6)	27 (79,4)	23 (69,7)	33 (97,1)	37 (82,2)	41 (77,4)	32 (91,4)	57 (89,1)
более 13 недель беременности, абс.	5	7	5	5	1	6	9	3	7
Из других регионов , абс.	1	1	2	1	-	2	3	-	-
Не состояла/нет данных, абс.	-	1	-	4	-	-	-	-	-
Выполнение объема скрининговых исследований:									
Выполнен комбинированный скрининг первого триместра, абс. (%)	8 (53,3)	8 (42,1)	27 (79,4)	26 (78,8)	32 (94,1)	38 (84,4)	42 (79,2)	31 (88,6)	55 (85,9)
Выполнено ультразвуковое исследование в 11-14 недель беременности, абс. (%)	10 (66,7)	11 (57,9)	28 (82,4)	27 (81,8)	33 (97,1)	39 (86,7)	44 (83,0)	31 (88,6)	59 (92,2)
Выполнен ультразвуковой скрининг второго триместра, абс. (%)	12 (80,0)	18 (94,7)	34 (100)	33 (100)	34 (100)	45 (100)	53 (100)	35 (100)	62 (96,9)
Медицинская организация, в которой выполнен ультразвуковой скрининг второго триместра:									
2 уровень, абс.	7	16	27	27	22 (2)	27	27	19	38
3 уровень, абс. (% от числа, прошедших скрининг)	3	2	7	6	11	13	20	12	23

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	(25,0)	(11,1)	(20,6)	(18,2)	(32,4)	(28,9)	(37,7)	(34,3)	(37,1)
Частный центр/ другой регион, абс.	2/-	-/-	-/-	-/-	-/1	4/1	3/3	4/-	1/-
Маршрутизация беременных группы риска для консультации на 3-й уровень:									
Консультация в медицинской организации акушерского профиля 3 уровня в сроке менее 28 недель, абс. (%)	4 (26,7)	7 (36,8)	7 (20,6)	10 (30,3)	15 (44,1)	18 (40,0)	28 (52,8)	22 (62,9)	36 (56,3)
Срок первой консультации в медицинской организации акушерского профиля 3 уровня, недель, Me (Q ₁ -Q ₃)	34 (26–35)	33 (26–37)	34,5 (29–36)	32 (26–36)	29,5 (22–33)	29 (24–34)	26 (18–34)	23 (18–30)	27 (20–33)
Врастание плаценты впервые заподозрено:									
в медицинской организации 2 уровня, абс.	2	2	5	2	7	6	13	8	10
в мед. организации 3 уровня, абс. (%)	8 (53,3)	10 (52,6)	26 (76,5)	30 (90,9)	26 (76,5)	36 (80,0)	36 (67,9)	26 (74,3)	53 (82,8)
Диагноз вставания плаценты не поставлен при первом ультразвуковом исследовании в медицинской организации 3 уровня, абс. (%*)	5 (62,5)	5 (50,0)	10 (38,5)	11 (36,7)	6 (23,1)	8 (17,8)	12 (22,6)	1 (2,9)	6 (9,4)
в частном центре/ в другом регионе, абс.	-/-	-/-	-/-	-/-	-/1	-/1	3/1	1/-	1/-
Диагноз вставания плаценты антенатально не поставлен, абс.	5	6	3	1	-	2	-	-	-

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Диагноз вставания плаценты заподозрен до 14 недель беременности, абс.	1	-	1	-	1	4	8	5	7
Диагноз вставания плаценты поставлен до 28 недель, в т.ч. заподозрен до 14 недель, абс.	4	6	6	7	14	19	27	24	32
Срок первого предположения о наличии вставания плаценты, недель Me (Q ₁ -Q ₃)	33,5 (26–34)	29 (25–37)	35 (31–36)	34 (28,5–36)	30 (21–33)	29 (21–34)	27 (20–31)	23 (20–31)	28 (20–33)
Диагностика вставания плаценты по данным МРТ:									
Выполнена МРТ малого таза, абс. (%)	9 (60,0)	7 (36,8)	23 (67,7)	26 (78,8)	23 (67,7)	36 (80,0)	40 (75,5)	19 (54,3)	12 (18,8)
Повторные МРТ малого таза при беременности, абс.	-	1	1	-	1	2	-	1	-
Срок выполнения МРТ, недель; Me (Q ₁ -Q ₃)	35 (28–36)	31,5 (27–33)	34 (31–35)	35 (34–36)	34 (31–35)	33,5 (29,5–35)	32 (28–34)	33 (30–36)	31 (30–32)
Расхождения в заключениях ультразвукового исследования и МРТ, абс.	2	2	6	6	3	3	4	3	1

Примечания: *от случаев вставания плаценты, диагностированных на 3-м уровне

Анализ порядка родоразрешения беременных с ВП в ПЦ выявил: почти каждая третья беременная с ВП родоразрешается в экстренном порядке – 29,5% (98 из 332, включенных в анализ) (Таблица 5.27). Говорить о стабильном снижении этого показателя не приходится [$n=76$ (32,6%) в 2014–2020 гг. против $n=22$ (22,2%) в 2021–2022 гг., $p=0,057$]. Ведущим показанием к экстренному родоразрешению у беременных с ВП ожидаемо явилось кровотечение: $n=72$ (73,5%). Выше уже отмечалось, что объем кровопотери при плановом и экстренном родоразрешении в стационаре 3 уровня при высокой готовности команды к экстренному сценарию событий на исследованной выборке не имел статистически значимых отличий $p=0,830$ (Таблица 5.14).

Анализ данных ПЦ обнаружил снижение удельного веса кровотечений при беременности, в родах и послеродовом периоде за последние 2 года в 2,2 раза (521 / 57 563 родов или 9,05 / 1000 родов в 2014–2020 гг. против 67 / 16 250 родов или 4,12 / 1000 родов в 2021–2022 гг., $p<0,001$) (Таблица 5.25). Определено негативное влияние ВП на возможность последующей реализации детородной функции женщины за счёт высокого риска гистерэктомий: из 122 ГЭ в ПЦ 63 случая - у женщин с ВП (ОШ=228,3; 95% ДИ: 157,6–330,8, $p<0,001$). При этом вклад ВП в структуру показаний к ГЭ за анализируемый период снизился с 58 / 108 случаев (53,7%) в 2014–2020 гг. до 5 / 14 случаев (35,7%) в 2021–2022 гг., но сохранил лидирующую позицию среди акушерских кровотечений как показаний к удалению матки [58 / 93 случая (62,4%) в 2014–2020 гг. против 5 / 7 случаев (71,4%) в 2021–2022 гг.] (Таблица 5.25). На исследованной когорте в 2014–2020 гг. отсроченные ГЭ при ВП выполнялись в 4 наблюдениях (2 – в связи с ранним послеродовым кровотечением, 2 – в связи с поздним послеродовым кровотечением). В 2021–2022 гг. случаев отсроченных ГЭ у женщин с ВП не было.

При анализе данных, представленных в Таблицах 5.25, 5.27, определено, что ВП значительно повышает риск преждевременных родов (ОШ=5,5; 95% ДИ: 4,4–7,0, $p<0,001$).

Таблица 5.27 – Методы интраоперационного гемостаза и акушерские исходы беременностей, осложнившихся вращением плаценты по данным ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2»

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Проанализировано случаев, абс.	15	19	34	33	34	45	53	35	64
Экстренные родоразрешения, абс. (%)	6	9	9	9	16	13	14	6	16
и показания к ним:	(40,0)	(47,4)	(26,5)	(27,3)	(47,1)	(28,9)	(26,4)	(17,1)	(25,0)
кровотечение, абс.	3	7	7	8	10	10	10	5	12
другие показания со стороны матери, абс.	2	1	1	1	4	2	4	1	2
острая внутриутробная гипоксия плода, абс.	1	1	1	-	2	1	-	-	2
Срок беременности на момент родоразрешения, недель Ме (Q ₁ -Q ₃)	37 (36-37)	37 (34-38)	36,8 (35,6-37)	37 (37-37)	37 (36,6-37)	37 (35,9-37,3)	37 (36,4-37,1)	37 (36,7-37,1)	36,8 (36,1-37,0)
Число преждевременных родов, абс.	6	7	17	8	11	13	23	8	11
Гистерэктомия, абс.	8	10	17	7	6	6	7*	2	3
Двухуровневые турникеты, абс. (в т.ч. с гистерэктомией)	-	-	-	-	-	11 (1)	5 (0)	3 (0)	32 (3)**
Всего случаев ВБО (в т.ч. с гистерэктомией)	7 (1)	7 (4)	19 (9)	24 (4)	29 (4)	26 (3)	41 (1)	31 (1)	32 (0)
ЭМА самостоятельно и с ВБО (в т.ч. с гистерэктомией)	2 (0)	1 (0)	3 (1)	4 (0)	4 (0)	4 (2)	1 (0)	-	1 (0)

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Управляемая баллонная тампонада матки	2	6	13	11	14	29	22	5	2
Перевязка восходящих ветвей маточных артерий, абс.	6	11	17	22	22	39	44	29	59
Компрессионные швы на матке, , абс.	-	5	-	5	5	11	9	0	0
Койко-день после родов, дни	8	7,5	7	8	7	8	8	8	8
Me (Q ₁ -Q ₃)	(7–10,5)	(7–9)	(7–9)	(7–9)	(7–8)	(7–9)	(7–10)	(7–11)	(7–9)

Примечания: *– включены 4 пациентки, находившиеся на лечении в отделении патологии ПЦ, которым гистерэктомия при родоразрешении выполнена после выписки из ПЦ по м. жительства; в анализ не вошла одна пациентка, которой выполнена гистерэктомия при многоплодной беременности;

** – четырем пациенткам с метропластикой в качестве временного интраоперационного гемостаза одновременного использовали турникеты и ВБО;

ВБО – внутрисосудистая баллонная окклюзия под рентгентелевизионным контролем;

ЭМА – эмболизация маточных артерий

В ходе исследования установлено, что частота преждевременных родов у беременных с ВП в ПЦ составила 31,3% (104 / 332 случаев ВП) (Таблица 5.27). Медиана срока родоразрешения на протяжении всего анализируемого периода соответствовала 36,8–37 неделям (Таблица 5.27). Таким образом, предпочтение отдавалось пролонгации беременности максимально близко к доношенному сроку при высокой готовности к оперативным родам в случае появления клинических показаний. При сравнении периодов 2014–2020 гг. и 2021–2022 гг. прослеживается тенденция к пролонгированию беременности в интересах плода до срока доношенности. Определено значимое снижение частоты преждевременных родов у беременных с ВП за последние два года наблюдения на 47,4% [$n=85$ (36,5%) в 2014–2020 гг. против $n=19$ (19,2%) в 2021–2022 гг., $p=0,002$].

Анализ показывает, что после внедрения системы мер прогнозирования осложнений в родах частота применения эндоваскулярной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий как метода временного интраоперационного гемостаза при родоразрешении беременных с ВП остается стабильной [153 (65,7%) до внедрения против 63 (63,6%) после внедрения, $p=0,711$], но частота применения ЭМА сократилась на 87,8% (19 (8,2%) до внедрения против 1 (1,0%) после внедрения, $p=0,013$] (Таблица 5.27, Рисунок 5.23).

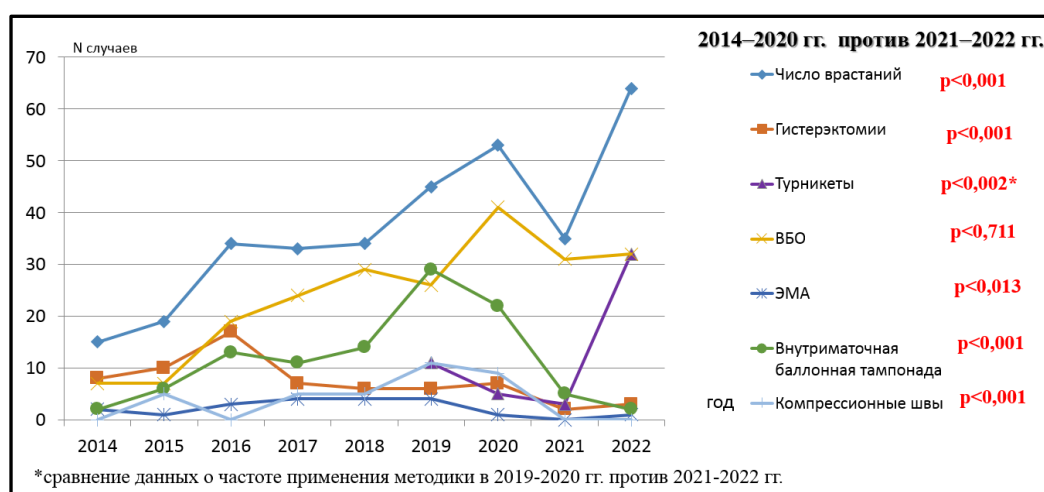


Рисунок 5.23 – Методы интраоперационного гемостаза при родоразрешении беременных с ВП в специализированном ПЦ в Краснодарском крае

Растет частота использования методики двухуровневых турникетов, в ряде случаев этот метод сочетается с ВБО общих подвздошных артерий (Рисунок 5.23). В последние два года не использовались компрессионные швы на матку как метод гемостаза у пациенток с ВП [35 (15,0%) до внедрения, 0 – после внедрения, $p < 0,001$]. Частота применения управляемой баллонной тампонады матки снизилась на 82,9% [$n=97$ (41,6%) в 2014–2020 гг. против $n=7$ (7,1%) в 2021–2022 гг., $p < 0,001$], что можно связать с дифференцированным подходом к оценке риска раннего послеродового гипотонического кровотечения.

В то же время в большинстве случаев выполнялась двусторонняя перевязка восходящих ветвей маточных артерий, что скорее указывает на сформированный стереотип действий врача, чем на эффективность метода при имеющейся зоне патологической васкуляризации со множеством анастомозов и коллатералей в нижнем сегменте матки (Таблица 5.27).

Интра- и послеоперационные осложнения сопровождают от 1/3 до 1/2 всех случаев родоразрешений женщин с ВП (Таблица 5.28), что согласуется с опубликованными результатами метаанализов, определяющих высокую частоту осложнений при оперативных родах у женщин с ВП [130; 361]. Сравнительный анализ данных частоты осложнений в акушерском стационаре за 2019–2022 гг. (32522 родов, всего 979 осложнений) показал, что ВП значительно повышает риск интра- и послеоперационных осложнений (ОШ=25,0; 95% ДИ: 18,7–33,4, $p < 0,001$). Не выявлено отчетливой тенденции к снижению частоты осложнений в течение последних двух лет [$n=105$ (45,1%) в 2014–2020 гг. против $n=38$ (38,4%) в 2021–2022 гг., $p=0,258$]. Чаще других встречались послеоперационные забрюшинные гематомы; интраоперационные ранения мочевыводящих путей и гипотонические кровотечения. Также не отмечено различий в длительности послеоперационного пребывания в стационаре [Me (Q_1 - Q_3) 8 (7–9) койко-дней в 2014–2020 гг. против 8 (7–9) койко-дней в 2021–2022 гг., $p=0,820$] (Таблица 5.27).

Сокращению кровопотери при родоразрешении способствовали как дородовая оценка риска гипотонического кровотечения, позволяющая своевременно выполнить комплекс профилактических мероприятий, так и

своевременная конверсия в гистерэктомию, которая сокращает объем интраоперационной кровопотери. Маршрутизация беременных высокого риска акушерских кровотечений, включая кровотечения вследствие ВП, в акушерские стационары третьего уровня объясняет отсутствие положительной динамики кровотечений в последовом и послеродовом периодах в ПЦ, на базе которого выполнялось исследование (Таблица 5.25). Анализ данных о числе случаев кровопотери $\geq 1,5$ литров в родах и раннем послеродовом периоде по акушерскому стационару за 2019–2022 гг (32522 родов, 180 случаев), показал, что наличие ВП значительно увеличивало вероятность массивной кровопотери (ОШ=177,3; 95% ДИ: 125,4–250,5, $p<0,001$). В то же время по данным анализа показателей исхода родов в ПЦ обнаружено как снижение общего числа случаев массивной кровопотери (112 случаев или 6,88 / 1000 родов в 2019–2020 гг. против 68 случаев или 4,18 / 1000 родов в 2021–2022 гг.), так и снижение частоты случаев массивной кровопотери у пациенток с ВП на исследованной выборке на 44,7% [115 (49,4%) случаев в 2014–2020 гг. против 27 (27,3%) — в 2021–2022 гг., $p<0,001$] (Таблица 5.28, Рисунок 5.24). Выявлены стабильная частота использования аппаратов Cell Saver [162 (69,5%) случаев в 2014–2020 гг. против 61 (61,6%) — в 2021–2022 гг., $p=0,162$] и значимое снижение случаев потребности в гемотрансфузии от донора на 25,0% [135 (57,9%) случаев в 2014–2020 гг. против 43 (43,4%) — в 2021–2022 гг., $p=0,016$], а также в частоте использования трансфузии свежезамороженной плазмы на 42,6% [82 (35,2%) случаев в 2014–2020 гг. против 20 (20,2%) — в 2021–2022 гг., $p=0,007$] (Таблица 5.28, Рисунок 5.24), что указывает на эффективность проводимых профилактических мероприятий по снижению акушерского риска, в том числе с использованием предложенных в работе инструментов.

Таблица 5.28 – Осложнения при родоразрешении беременных с вращением плаценты по данным ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2»

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Проанализировано случаев, абс.	15	19	34	33	34	45	53	35	64
Интра-и послеоперационные осложнения, абс. (%), в том числе:	8 (53,3)	8 (42,1)	12 (35,3)	14 (42,4)	19 (55,9)	23 (51,1)	21 (39,6)	14 (40,0)	24 (37,5)
ранение мочевыводящих путей, абс.	3	3	5	1	1	5	5	3	5
гипотоническое кровотечение/шок, абс.	2	2	1	5	5	4	4	1	5
забрюшинная гематома, абс.	2	2	3	4	11	9	9	5	7
в т.ч. с дренированием (гематомы), абс.	-	2	3	-	2	5	1	1	1
тромбозы (артериальные и венозные), абс.	-	-	-	2	5	5	2	2	2
послеродовая инфекция, абс.	1	-	4	2	5	5	6	5	2
другое, абс.	3	2	2	2	2	2	4	4	1
релапаротомия, абс.	-	2	3	-	3	2	1	-	1
лапароскопия в послеродовом периоде, абс.	-	1	1	-	1	2	-	1	1
повторная госпитализация, абс.	-	-	-	1	2	1	1	-	-
Кровопотеря 1500 мл, не менее, абс. (%)	8 (53,3)	13 (68,4)	19 (55,9)	16 (48,5)	13 (38,2)	24 (53,3)	22 (41,5)	15 (42,9)	12 (18,8)
Гемотрансфузия (от донора), абс. (%)	11 (73,3)	10 (52,6)	21 (61,8)	16 (48,5)	17 (50,0)	24 (53,3)	36 (67,9)	19 (54,3)	24 (37,5)

Показатель	Год								
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Использование Cell Saver, абс. (%)	13 (86,7)	14 (73,7)	26 (76,5)	25 (75,8)	18 (52,9)	26 (57,8)	40 (75,5)	25 (71,4)	36 (56,3)
Применение свежзамороженной плазмы, абс. (%)	10 (66,7)	4 (21,1)	12 (35,3)	13 (39,4)	13 (38,2)	14 (31,1)	16 (30,2)	10 (28,6)	10 (15,6)

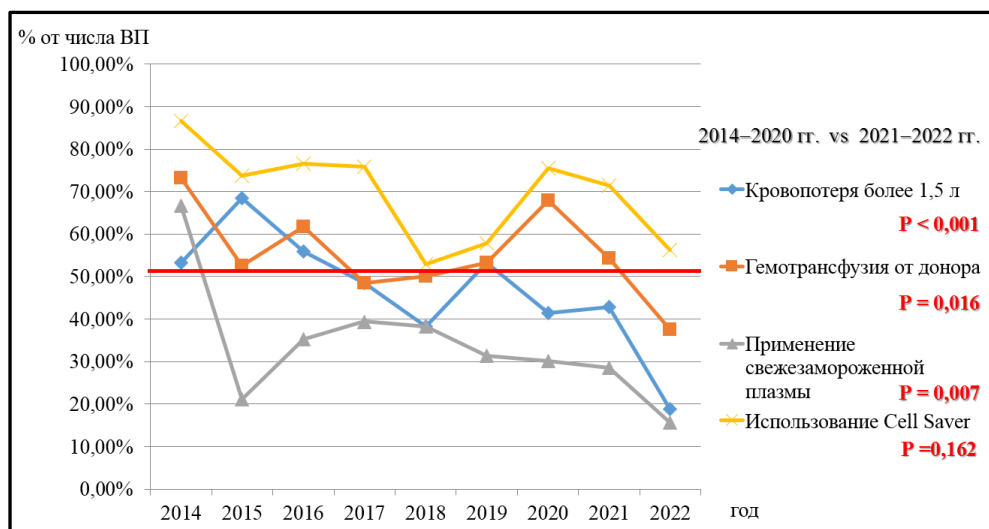


Рисунок 5.24 – Массивная кровопотеря и её восполнение при родоразрешении беременных с врастанием плаценты в ПЦ в структуре ГБУЗ «ККБ № 2»

Таким образом, анализ 9-летних наблюдений ведения и исходов беременностей, осложнившихся ВП, в специализированном центре третьего уровня подтвердил рост частоты врастания плаценты в Краснодарском крае. Это осложнение беременности сохраняет лидирующее место в структуре акушерских кровотечений, являющихся показанием к гистерэктомии. Антенатальная диагностика, основанная на данных анамнеза и методах визуализации, надежно диагностирует ВП лишь в третьем триместре. Несоблюдение маршрутизации пациенток с ВП ведет к экстренным родоразрешениям в акушерских стационарах второго уровня с необратимой утратой женщиной последующей детородной функции. Внедрение в медицинских организациях Краснодарского края системы мер прогнозирования и ранней диагностики ВП имеет следствием положительный вектор снижения удельного веса органонусящих операций, массивной кровопотери и потребности в трансфузии препаратов донорской крови среди этого контингента женщин.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе проведенного исследования обнаружено, что в настоящее время остаются нерешенными проблемы определения прогностической ценности дополнительных факторов риска вращения плаценты с учётом региональных особенностей, в том числе у женщин, проживающих в Краснодарском крае. Ввиду национальных, социальных, культурных различий, а также в связи с недостаточной разработанностью критериев учета патологии, сведения о распространенности ВП как о формах патологии варьируют между странами и регионами [124]. Их изучение актуально, поскольку полученные данные влияют на прогностическую ценность тестов для создания моделей персонифицированного прогноза риска ВП с целью предупреждения осложнений.

Одним из основных факторов риска ВП является рубец после КС. Считается, что ВП без рубца на матке встречается крайне редко [64]. В мультицентровом исследовании североамериканских женщин частота ВП без рубца на матке составила 2/55 (3,6%) [263]. Между тем, согласно данным исследования RACRETA (2021) у французских женщин [124], лишь у 48% беременных с ВП имелось сочетание предлежания плаценты с наличием рубца на матке. В мультицентровом проспективном итальянском исследовании ADoPAD (Antenatal Diagnosis of Placental Attachment Disorders) частота ВП у женщин с ПП и рубцом после КС составила 91/166 (54,8%), без рубца на матке – 63/307 (20,5%) [352]. При этом клинически значимые ситуации, требовавшие применения инвазивных методов временного гемостаза при ВП при отсутствии рубца на матке, имели место только в 7,2%, т.е. при отсутствии рубца на матке ВП протекало более благоприятно. В мультицентровом отечественном исследовании С.В. Барина и соавт., [158] сочетание ПП с рубцом на матке имело место у 93,3% женщин с ВП. В исследовании Р.Г. Шмакова и соавт., рубец после КС встретился в 100% случаев ВП [71]. В нашей выборке ВП без рубца на матке после КС встретилось в 20 случаях (8,6%); 13 пациенток (5,6%) не имели ни одного хирургического

вмешательства на матке. Таким образом, отсутствие КС в анамнезе снижало риск ВП, но не позволяло полностью его исключить.

В нашем исследовании у пациенток с ВП значительно чаще встречалось КС до активной фазы родов в анамнезе как в сравнении с нормальной плацентацией, так и при наличии предлежания плаценты, что противоречит имеющимся данным А.А. Веницкого [9], обнаружившего, что «выполнение первого КС по экстренным показаниям является значимым фактором риска аномалий положения и прикрепления плаценты», но согласуется с выводами В.Е. Радзинского и соавт. [52], указывающих, что КС, выполненное до начала активной фазы родов, в два раза повышает вероятность предлежания плаценты, а также риск врастания плаценты при последующей беременности. Объяснение следует искать в толщине рубца и объеме рубцовой ткани. При выполнении операции до активной фазы родов разрез на матке будет выполняться выше, где стенка матки толще, соответственно указанные параметры будут больше.

Информативным оказался такой клинический ФР в третьем триместре беременности, как «неправильное положение плода», что согласуется с полученными данными о значимости асимметричного утолщения предлежащей плаценты, которая может препятствовать физиологическому положению плода в полости матки.

В целом сравнительный анализ ФР между пациентками с предлежанием плаценты и ВП в представленном исследовании обнаружил множественные совпадения. В то же время нами выделено значительное количество факторов, имеющих статистически значимые отличия по частоте встречаемости у беременных в группах сравнения, что подчеркивает актуальность разработки программ прогнозирования и диагностики на основе машинного интеллекта, учитывающего факторы в их взаимосвязи и взаимовлиянии. Но одних только клинико-анамнестических ФР недостаточно ввиду крайне низкой чувствительности опирающихся на них моделей диагностики, что подтвердил выполненный регрессионный анализ.

Контраверсионны точки зрения как на оптимальный срок выполнения УЗИ для поиска признаков ВП в группе риска, так и на оптимальное сочетание ультразвуковых маркеров для диагностики данного осложнения беременности. Авторы определяют в качестве оптимальных сроки от первого до третьего триместров [157; 200; 315]. Однако большинство специалистов склоняются к середине второго триместра как к общепринятому сроку ультразвукового скрининга, в рамках которого следует провести поиск ультразвуковых маркеров ВП [111; 176; 182; 330]. Согласно данным канадского исследования 2021 г. [316], хотя 80% женщин, подвергшихся гистерэктомии в связи с ВП, имели признаки ВП во время ультразвукового скана в сроки скрининга в 11–13 недель, Ме срока гестации на момент подозрения на ВП у них составила 21 нед. (сОШ=9,9), а Ме антенатальной диагностики – 28 недель (сОШ=8,9).

Ретроспективный анализ антенатального скрининга и диагностики ВП в Краснодарском крае показал, что при высоком охвате ультразвуковым скринингом второго триместра (98,3%) менее половины (38,2%) беременных с ВП консультировались в медицинской организации 3 уровня до 28 недель беременности. Антенатальный диагноз ВП был выставлен во втором триместре у одной из трех женщин. И хотя первое предположение о наличии ВП и имело тенденцию к смещению в сторону более раннего срока беременности, тем не менее этот диагноз в среднем выставлялся в 30 недель.

В результате внедрения мер по формированию группы высокого риска по ВП с ранних сроков беременности и по повышению качества антенатальной диагностики в процессе выполнения работы отмечены положительные тенденции по более ранней антенатальной диагностике ВП. К ним мы относим следующее: увеличение охвата беременных высокого риска консультированием в медицинской организации 3 уровня до 28 недель (63,8%); смещение сроков диагностики к более раннему выявлению патологии: более половины (59,6%) случаев были диагностированы уже во втором триместре; на завершающем этапе работы (2021–2022 гг.) пропущенных до момента родов диагнозов не было вовсе, в сравнении с 7,3% согласно данным ретроспективной выборки 2014–2020 гг. При

этом основным методом антенатальной диагностики оставалось УЗИ, в то время как роль МРТ снижалась.

Выполненное исследование доказало ограниченные возможности формирования группы беременных высокого риска, опираясь исключительно на клинико-анамнестические факторы, и целесообразность включения в алгоритм ведения пациенток УЗИ начиная с ранних сроков гестации до комбинированного скрининга первого триместра. Включение в обследование УЗИ расширяет перспективы надёжного определения высокого риска ВП в сроке до 11 недель при прогрессировании беременности низкой имплантации у женщин с оперативным анамнезом. Ранняя диагностика инвазивных форм ВП (до старта второй волны инвазии хориона) практически малоизучена. Как правило, в анализ включали пациенток с уточненным при прогрессировании беременности диагнозом ВП. Особенностью проведенного анализа явилось включение в статическую обработку исходов беременностей у пациенток с низкой имплантацией ПЯ в первом триместре и отсутствием ВП при прогрессировании и последующем родоразрешении. Такой подход позволил оценить специфичность признака низкой имплантации и повысить точность индивидуального прогноза.

Отличием работы является также включение в модель раннего прогноза наличия гематомы в полости матки, что не учитывалось в других подобных исследованиях. Известно, что избыточная васкуляризация ПЯ в ранних сроках гестации является неблагоприятным прогностическим фактором, ведущим к оксидативному стрессу [142; 195; 238]. Защитой эмбриона и ворсин хориона от неблагоприятного влияния избытка кислорода являются трофобластические «пробки» в спиральных артериях. При истончении миометрия хорион контактирует с более крупными сосудами наружного слоя миометрия, отличающимися относительно высокими скоростными характеристиками [142]. Преждевременная фрагментация «пробок» ведет к дегенерации части ворсин и формированию гематомы [195]. Таким образом, значительная часть беременностей низкой имплантации прерывается в ранних сроках, что подтверждает метаанализ [252]. Те же, что прогрессируют, имеют морфологические отличия в виде толстого

слоя фибриноида в зоне плацентаии [170]. Результаты выполненного исследования подтвердили значимость наличия гематомы как независимого предиктора патологической плацентаии в ранних сроках беременности и целесообразность включения этого признака в модель ранней предикции аномальной инвазии плаценты.

Разработанная модель прогноза ВП с интерпретацией данных УЗИ, выполненного в 11–14 недель беременности, адаптирована для анализа первичных исследований до выполнения экспертного уровня диагностики. Она включает наличие данных без описания рубца на матке, интегративный признак «подозрение на вращение», что позволяет снизить вероятность ошибки, связанной с субъективной интерпретацией конкретных признаков специалистами с малым опытом исследований пациенток с рассматриваемой патологией, и отобрать группу для экспертного консультирования в специализированном центре. Отличительной особенностью работы явилось включение в статистический анализ результатов УЗИ у пациенток без предлежания плаценты в третьем триместре при прогрессировании беременности. В исследовании G. Calì et al. [144] определены более значимые диагностические параметры УЗИ для ВП в сроке 11–14 недель беременности, но только для пациенток с доказанным предлежанием плаценты в третьем триместре. В то же время общеизвестно, что ввиду феномена «миграции» большая часть случаев предлежания хориона/плаценты в первом и втором триместрах к третьему триместру имеет исход в нормальное положение плаценты [15]. Следовательно, авторы не учли случаи ложноположительной диагностики в первом триместре при наличии признаков ВП, исключенные из анализа ввиду миграции и нормального положения плаценты в третьем триместре. Таким образом, выполненная работа по анализу информативности ультразвуковых маркеров ВП в первом триместре, более адаптирована к запросам практического здравоохранения по сравнению с аналогами. Предложенная модель имеет специфичность 93,6%, что позволяет не согласиться с мнением С.М. Coutinho et al. [157], предлагающих выполнять контингентный скрининг ВП только в третьем триместре ввиду низкой специфичности ранних исследований. Напротив,

откладывание диагностики ВП на третий триместр существенным образом снизит качество наблюдения пациенток с ВП и негативно скажется на акушерских исходах. Формирование группы высокого риска для наблюдения в первом триместре при указанных параметрах специфичности не ведет к дополнительной нагрузке на экспертную диагностическую службу в связи с необходимостью обследования большого количества пациенток с ложноположительными заключениями.

Дальнейший анализ информативности методов визуализации после 16 недель гестации включал исследования у пациенток группы высокого риска с ПП и/или плацентацией по рубцу после КС. Хотя ВП при отсутствии данных факторов риска и встречается, но частота настолько низка, что не позволяет рассматривать данный вариант в рамках формата скрининга ввиду несоответствия критериями распространенности заболеваний, претендующих на включение в программы скрининговых исследований [366]. В нашей выборке ВП при нормальном расположении плаценты имелось лишь у 14 (6,0 %) женщин (в шести случаях – плацентация по рубцу после КС, в одном – по рубцу после удаления рудиментарного рога матки). Только у семи (3,0%) женщин с ВП и нормальным расположением плаценты не было рубца на матке. Из них первородящих было 3, первобеременных – 2. Только в двух случаях (0,9%) отсутствовали любые хирургические вмешательства на матке (в одном случае это была повторнородящая пациентка с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, в другом – первобеременная с остеосаркомой в личном анамнезе). У одной пациентки в анамнезе имелись роды и выкидыши с выскабливаниями стенок полости матки, а при текущей беременности – инвазивный рак шейки матки. Всего в выборку вошли две пациентки с раком, диагностированным во время беременности (оба случая – инвазивный рак шейки матки). У второй пациентки (с двумя КС в анамнезе) имелось предлежание pl. percreta. Таким образом, частота онкопатологии в когорте пациенток с ВП составила 0,9%, что выше, чем в популяции беременных низкого риска, и косвенным образом указывает на

правомерность данных об общности механизмов патогенеза этих патологических состояний.

Сравнительный анализ диагностической значимости УЗИ и МРТ для антенатальной диагностики ВП на экспертном уровне в условиях специализированного центра обнаружил преимущества ультразвукового метода при использовании его экспертами в случае несовпадений выводов в предшествующих заключениях. При кажущейся высокой частоте разногласий в заключениях УЗИ и МРТ (21,5%), она оказалась ниже, чем в публикациях коллег, где расхождения составили более 1/3 случаев [230]. По данным Н.Е. Baumann et al. [88] на частоту расхождений в заключениях влияет глубина инвазии. Частота несовпадений в заключениях, согласно цитируемой публикации, составила 21,5% для инвазивных форм (pl increta/percreta), что практически полностью совпадает с нашими данными, и 80% – для pl. accreta. Учитывая, что глубина инвазии оценивается при гистологическом исследовании ретроспективно, становятся понятны сложности клинической интерпретации данных антенатальной инструментальной диагностики в случае расхождений в заключениях, сформированных по разным методам исследования. В то же время при согласии мнений специалистов, выполняющих УЗИ и МРТ, повышение чувствительности комплексной диагностики нивелировалось низкой специфичностью данных, что не позволило превзойти точность УЗД. Полученные результаты согласуются с данными других центров [122], в которых специфичность сочетания УЗИ и МРТ для диагностики ВП составила 13,7%. Работы последних лет указывают на высокую вероятность гипердиагностики и на субъективизм интерпретации данных МРТ разными специалистами [35; 230]. При интерпретации результатов следует учитывать опыт специалиста в выполнении данного вида исследований [22]. При анализе первичного материала было отмечено большое число специалистов лучевой диагностики, интерпретировавших данные исследования в одном центре. Возможно, что отличия в квалификации вследствие недостаточного личного опыта врачей могли влиять на результаты. Организация исследований с привлечением экспертов в случае подозрения на ВП, несомненно, положительно влияет на

качество диагностики. Дифференцированный анализ данных, представленный в 4 главе для отдельных категорий пациенток с ВП (без ПП, без КС в анамнезе, при локализации плаценты по задней стенке матки) и накопленных в течение 7-летнего периода наблюдений, хотя и подвержен ошибке, связанной с анализом малых групп, но дает достаточно представление о частоте таких случаев среди беременных с ВП и диагностических возможностях каждого из методов в отдельности и совместно.

Расположение плаценты с вращением по задней стенке матки в нашей выборке имело место в 7,3% случаев, что практически совпало с данными Р.Г. Шмакова и соавт. [91] (5/54, что составляет 7,4%). Нельзя не отметить, что даже до внедрения стандартизированного расширенного протокола, УЗИ в ПЦ выявляло ВП в заднюю стенку матки с чувствительностью 64,7% (11 из 17 случаев), что выше опубликованных данных метаанализа 2021 г. [311]. В 2021–2022 гг. в ПЦ зарегистрированы 2 случая ВП в заднюю стенку матки, оба были заподозрены пренатально по данным УЗИ.

Стандартизация исследований имеет ключевое значение для повышения качества диагностики [139]. Отсутствие единообразия в интерпретации данных УЗИ и МРТ увеличивает нагрузку на систему здравоохранения за счет многочисленных дополнительных исследований, выполнение которых не влияет на акушерские исходы. В тоже время эти исследования могут иметь следствием ятрогенный эмоционально-психологический дискомфорт у беременной [1].

Проведенный анализ демонстрирует преимущества расширенного протокола УЗИ со стандартизированной оценкой признаков, включая данные доплерографии, у беременных с подозрением на ВП с повышением точности антенатальной диагностики до 95,8%, но в то же время указывает на недостаточную специфичность исследования. Это заключение подтверждают метаанализы информативности методов медицинской визуализации для антенатального диагноза ВП, изложенные выше. Вероятность ложноположительного диагноза с последующим досрочным родоразрешением пациентки без ВП диктует необходимость совершенствования алгоритмов антенатальной диагностики.

Работа показала отсутствие надёжных критериев антенатальной и интранатальной дифференциальной диагностики «плацентарной грыжи» у беременных с pl. percreta (терминология, согласно клиническим рекомендациям «Патологическое приращение (предлежание и вращение) плаценты», 2023 [27]) и случаев предлежанием плаценты с «расползанием рубца на матке» (терминология, согласно клиническим рекомендациям «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», 2021 [28]). Последующий анализ был направлен на поиск доступных для клинического применения биомаркеров, включая маркеры ангиогенеза в сыворотке крови, и расширение представлений о вкладе факторов ангиогенеза в патогенез ВП, а также возможностей использования полученных знаний в практической деятельности, учитывая отсутствие систематизации и единых методических подходов к клинической интерпретации результатов исследований в настоящее время.

Большинство сывороточных биомаркеров ВП ввиду известных ограничений, описанных в первой главе представленного исследования, к настоящему времени не используются в рутинной клинической практике для антенатальной диагностики ВП. Модели, основанные на изолированной оценке стандартизованного уровня (в МоМ) для PAPP-A и β -ХГЧ в первом триместре, а также β -ХГЧ и АФП во втором триместре, демонстрируют низкие показатели чувствительности и специфичности, поскольку возможны колебания уровня маркеров под влиянием большого числа факторов, не связанных с ВП.

Представленное исследование прогностического потенциала биомаркеров, включенных в скрининг первого триместра (PAPP-A и β -ХГЧ), подтвердило статистически значимое повышение сывороточного уровня данных белков среди беременных с ВП, однако низкая чувствительность и прогностичность для определённых порогов на исследованной выборке не позволили рассматривать их в качестве самостоятельных предикторов.

Сывороточный уровень β -ХГЧ в 16–18 недель беременности обнаружил статистически значимые отличия у беременных в группе с ВП только с учетом

порогового значения $> 1,2$ МоМ. Но прогностическая способность потенциального предиктора не подтвердилась результатами ROC-анализа (Таблица 4.15).

Для уровня АФП в сроке 16–18 недель выявлены те же закономерности, что и для уровней РАРР-А и β -ХГЧ. Однако, следует учитывать, что АФП вырабатывается тканями плода и его взаимосвязь с патологической плацентацией является опосредованной, соответственно, более подверженной влиянию ко-факторов, описанных в первой главе исследования.

Полученные в представленной работе данные отличаются от ранее выполненных исследований [319], изучавших связь уровня АФП с риском ВП, более высокой специфичностью показателей. Это объясняется особенностями выборки пациенток, поскольку в критерии исключения вошли тяжелая ранняя преэклампсия, наличие врожденных пороков развития плода, явившихся показанием к досрочному прерыванию беременности ввиду неблагоприятного прогноза для жизни ребенка, поскольку эти осложнения определяли лечебную тактику, предполагавшую досрочное родоразрешение, независимо от наличия рассматриваемой патологии. Кроме того, концентрация биомаркеров меняется при наличии хромосомных аномалий, самопроизвольном выкидыше. Таким образом, целый ряд состояний, ведущих к прерыванию беременности до срока жизнеспособности плода, влияет на анализируемые показатели, что неизбежно будет снижать специфичность параметров при обследовании неселективной группы пациенток. Задачей исследования было определить прогностические возможности маркеров для конкретного осложнения беременности, что требовало соблюдения обозначенных выше критериев исключения. Следует отметить, что случаев наблюдений во втором триместре было значительно меньше в связи с тем, что в настоящее время биохимический скрининг второго триместра не является популяционным, а выполняется при отсутствии данных комбинированного скрининга первого триместра. Таким образом, разработка алгоритмов, включающих определение уровня АФП в 16–18 недель беременности, представляется малоперспективным направлением повышения точности прогнозирования врожания плаценты.

Модели, учитывающие параметры таких биомаркеров, как матриксные металлопротеиназы [58], PlGF [7], выраженные абсолютными значениями сывороточных уровней, требуют применения конкретного диагностического оборудования и отличаются недостаточной специфичностью и воспроизводимостью.

Представленное исследование ставило задачу преодолеть общий недостаток большинства изучаемых биомаркеров, а именно: отсутствие стандартизации. Именно поэтому из всего многообразия потенциальных предикторов были выделены для изучения маркеры ангиогенеза, что дало возможность принять во внимание ресурс данных маркеров для прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии, уже нашедший применение в клинике. В то же время установлено, что ПП снижает риск гестационной гипертензии и преэклампсии (ОШ=0,4; 95% ДИ: 0,2–0,9, $p=0,025$) [103]. Можно предположить, что VEGF и его рецептор sFlt-1 играют важную функциональную роль в регуляции плацентарной инвазии. В то же время авторы не подтвердили выявленную связь для случаев сочетания ПП с ВП, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Выполненная работа демонстрирует диагностические возможности оценки биомаркеров ангиогенеза для прогнозирования вероятности ВП у пациенток с ПП, т.е. в самой сложной для дифференциальной диагностики методами визуализации группе пациенток, среди которых частота ВП по данным зарубежных публикаций достигает 11,1% [160]. В исследованной когорте частота случаев ВП с предлежанием плаценты среди всех случаев ПП составила в 2015 г. 8,1% (17 случаев ВП из 211 случаев ПП); а в 2022 г. – 48,8% (63 случаев ВП из 129 случаев ПП) (Таблица 5.25, раздел 5.5). Возможность исключить аномальную инвазию среди этих пациенток повышает шансы на пролонгирование беременности до доношенного срока в интересах плода.

Выполненные ранее исследования уровня биомаркеров при ВП обнаружили далеко не идентичные результаты. Учитывая точки приложения действия VEGF, логично ожидать повышение его уровня в крови у беременных с ВП. Однако в ряде исследований [85; 238; 320] обнаружен обратный феномен со снижением

сывороточной концентрации VEGF в третьем триместре у женщин с ВП в сравнении с контрольной группой. N. Wang et al. [125] обнаружили негативную корреляцию уровней VEGF и sFlt-1. Полученные в представленной работе данные совпали с результатами других авторов [292; 317; 321], которые не нашли статистически значимых различий по данному маркеру между пациенткам с/без ВП. Разнородность результатов можно объяснить отличиями в дизайне исследований. A. Schwickert et al. [238], H. Uyanikoglu et al. [320], в качестве группы сравнения рассматривали беременных с нормальной плацентацией; согласно дизайну представленной работы оценка проводилась в сравнении с данными у беременных с ПП. На различия методик анализа указывают абсолютные значения уровня VEGF, которые отличались на порядки результатов измерений в разных работах, несмотря на использование одних единиц измерения. Определить концентрации этого биомаркера в сыворотке крови технически сложно вследствие его низкой концентрации. Следует отметить, что у трёх пациенток представленного исследования уровень белка оказался ниже порогового значения, а в работе H. Uyanikoglu et al. [320] таких неинформативных образцов было еще больше.

При оценке уровня PlGF в третьем триместре наши данные не совпали с результатами авторов [321], которые не обнаружили разницы между группами независимо от положения плаценты, наличия ВП и срока беременности, как и с данными других групп авторов [36; 61; 320], отметивших статистически значимое снижение уровня PlGF у беременных с pl. percreta в сравнении с женщинами с нормальной плацентацией. На нашей выборке обнаружен парадоксальный прирост уровня PlGF в сыворотке крови при ВП к сроку доношенной беременности в сравнении с пациентками с ПП со статистически значимой разницей ($p=0,005$), что указывает на сохраняющийся проангиогенный фенотип плаценты в течение третьего триместра беременности в случае ВП.

Работа китайских коллег F. Zhang et al. [149], изданная через несколько месяцев после публикации наших результатов [38], демонстрирует полное совпадение с нашими выводами, касающимися изменений уровня факторов ангиогенеза в третьем триместре беременности при ВП. Данные, представленные в

исследовании, совпали и с результатами выполненной ранее работы A. Faraji et al. [292], в которой также отмечено повышение сывороточной концентрации PlGF у беременных с ВП, независимо от наличия/отсутствия предлежания плаценты, а также с результатами исследования S. Lumbanraja et al. [331], обнаруживших снижение уровня sFlt-1 в третьем триместре у беременных с ВП в сравнении с беременными с нормальной плацентацией.

В то же время F. Zhang et al. [149] указывают на высокую значимость уровня sFlt-1 для дифференциации наличия/отсутствия ВП у беременных с ПП в третьем триместре (площадь под ROC-кривой = 0,914). На нашей выборке эти различия были менее выражены и демонстрировали лишь тенденцию к статистической значимости в доношенном сроке ($p = 0,07$), что также можно связать с разницей в дизайне, который у коллег учитывал клиническую верификацию ВП без обязательного подтверждения данными гистологического исследования. При сравнении полученных в представленном исследовании результатов с «нормативными параметрами» для российского контингента беременных [16] мы обнаружили невозможность сопоставить интерпретацию показателей, полученных на разных аналитических диагностических системах. В настоящее время отсутствие стандартизации уровней показателей маркеров ангиогенеза в третьем триместре в крови матери, выраженных в МоМ по аналогии с показателями, входящими в комбинированный скрининг первого триместра, существенно ограничивает их использование в клинической практике. Поэтому особый интерес с точки зрения практического применения, по-нашему мнению, представляет анализ отношения уровней sFlt-1/PlGF, которое определяет интегративную оценку баланса про- и антиангиогенного потенциала трофобласта без жёсткой привязки к абсолютным значениям показателей.

Анализ отношения уровней sFlt-1/PlGF при ВП в представленном исследовании обнаружил значительно более низкие результаты в сравнении с «нормативом» для неосложнённой беременности [16] как в сроках от 34 до 36 недели, так и при доношенной беременности в обеих группах, что не позволяет

согласиться с мнением A. Schwickert et al. [238] о том, что наличие ПП не оказывает влияния на сывороточный уровень проангиогенных факторов у беременных.

Учитывая разнонаправленные векторы изменения уровней PlGF и sFlt-1, именно их отношение позволяет определить имеющийся дисбаланс, который может не улавливаться имеющимися аналитическими системами при изолированном определении каждого маркера. Так, по нашему мнению, можно объяснить полученные L. Alessandrini et al. на популяции жительниц Индонезии данные о снижении сывороточного уровня sFlt-1 у беременных с pl. percreta, при отсутствии значимых различий между группами с ПП, pl. accreta и pl. increta по данному фактору и по уровню PlGF между всеми группами [343]. Эту точку зрения подтверждают данные коллег [149], в работе которых точность прогноза ВП при наличии ПП по данным отношения sFlt-1/PlGF оказалась весьма высокой (площадь под ROC-кривой = 0,985).

Создание модели, включающей, наряду с данными биомаркеров, клиничко-анамнестические параметры, повысило прогностические возможности оценки лабораторных данных для выявления ВП в третьем триместре. Проверка эффективности модели на группе валидации подтвердила достаточные прогностические возможности сывороточных биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре для того, чтобы рекомендовать их к применению в клинической практике для уточнения диагноза у беременных с ПП, в том числе при наличии выпячивания фрагментов плаценты по данным УЗД.

Отсутствие стандартизации показателей уровня в сыворотке крови факторов ангиогенеза в ранних сроках беременности и проблемы раннего выделения группы высокого риска по ВП существенно ограничивают исследования по разработке прогностических моделей на основе данных сывороточного уровня биомаркеров для ВП в первом триместре беременности.

Учитывая, что самый высокий уровень статистической значимости между группами без и с ВП при прогрессировании беременности среди стандартизированных маркеров в сыворотке крови по полученным в выполненной работе результатам был определен для PAPP-A, была выполнена попытка найти

возможную связь между его уровнем в первом триместре и данными биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре у беременных с ВП. При создании гипотезы принимали во внимание однонаправленные изменения уровня PAPP-A и PlGF при патологической плацентации, что используется для выделения группы риска развития преэклампсии, а также то, что уровень PAPP-A отражает интенсивность внутриклеточного метаболизма, повышенную у пациенток с патологической инвазией плаценты [273; 369]. Эту гипотезу подтверждают работы F. Wang et al. [180; 181], в которых обнаружено статистически значимое повышение сывороточного уровня PAPP-A и PlGF в первом триместре у беременных с ВП.

Следует ожидать, что повышенный уровень в сыворотке крови биомаркеров ВП на протяжении всей гестации (от первого к третьему триместру), определяющих проангиогенный фенотип плаценты, может влиять на вероятность реализации данной патологии. Комплексная оценка сывороточного уровня биомаркеров в рамках одного теста сокращает временные и экономические затраты на определение вероятности ВП у беременных с ПП. Важным моментом является факт, что уровень в сыворотке крови PAPP-A не связан с предлежанием плаценты или рубцом на матке после КС [159; 180]. Между тем известно, что диагностика ВП у пациенток без предлежания и рубца после КС представляет наибольшие сложности [198; 260]. Это открывает дополнительные перспективы для использования данного биомаркера в дифференциальной диагностике наличия вращающегося как в группе высокого риска с рубцом на матке и ПП, так и без ФР.

Предложенное новое отношение сывороточного уровня PAPP-A в МоМ к отношению сывороточных концентраций sFlt-1/PlGF отличает воспроизводимость результатов за счет использования данных, не зависящих от вариабельности измерений, выполненных на конкретном оборудовании. Это создает возможности применения показателя не только в научных целях, но и в рутинной клинической практике. Важна также экономическая составляющая, поскольку определение уровня в сыворотке крови PAPP-A входит в программу комплексного скринингового исследования первого триместра для всех беременных и не требует дополнительных материальных вложений.

Полученные новые данные с использованием оригинального показателя отношения уровней биомаркеров продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность и могут использоваться в дополнение к методам визуализации. Они необходимы для выбора оптимальной лечебной тактики, включая срок планового родоразрешения (возможность пролонгации беременности до доношенного срока при предлежании по рубцу и отсутствии ВП в интересах плода), выбора метода интраоперационного гемостаза (применения высокотехнологичных интервенционных методов гемостаза при наличии ВП), операционного доступа (выбора способа разреза кожи, матки). Следствием является снижение материнской заболеваемости, материальных затрат за счет своевременного определения срока и метода родоразрешения.

Представленная работа не выявила различий в сывороточной концентрации sFlt-1 между беременными с ПП в зависимости от наличия либо отсутствия врастания плаценты. Однако анализ баланса про- и антиангиогенных маркеров выявил статистически значимые отличия со снижением пропорции уровней sFlt-1/PlGF у беременных в группе с ВП. Выше уже указывалось, что диагностические возможности отношения уровней биомаркеров в сыворотке крови представляются более перспективными, т.к. не зависят от абсолютной сывороточной концентрации белков и могут использоваться в клинической практике вне зависимости от марки, от производителя оборудования и диагностических тестов.

В тоже время при оценке результатов анализа соотношения уровней биомаркеров нет четкого ответа на вопрос о том, является ли снижение отношения уровней sFlt-1/PlGF следствием изменением концентрации обоих маркеров или параметр отражает исключительно возрастание уровня в сыворотке крови PlGF при аномальной инвазии? Кроме того, нет уверенности, что вероятное изменение концентрации sFlt-1 связано с аномальной инвазией, а не является ассоциированным фактором. Для понимания значения отношения уровней sFlt-1/PlGF и перспектив его применения в клинике для диагностики ВП было необходимо сравнить данные исследования сывороточного уровня маркеров

ангиогенеза и их экспрессии в зоне плацентации в норме и при ВП. Для решения этой задачи был использован ИГХ метод.

Выполненное исследование подтвердило данные К. McMahon et al. [150], которые обнаружили снижение экспрессии sFlt-1 на локальном уровне в ворсинах хориона при тенденции к статистической значимости ($p = 0,11$) с увеличением глубины врастания плаценты между пациентками с pl. accreta и pl. percreta, как и статистически значимые различия в экспрессии биомаркера в ворсинах между инвазивными формами ВП и предлежанием плаценты. Однако представленная работа не выявила статистически значимых различий в уровне Flt-1 у пациенток с ВП между ворсинами в зонах нормальной и патологической плацентации с инвазией в миометрий, что совпало с результатами другой группы исследователей [152]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что выявленные отличия не ограничиваются зоной инвазии, а носят системный характер. Следовательно, оценка соотношения биомаркеров про- и антиангиогенеза на системном уровне может использоваться в клинической практике как диагностический критерий ВП. Обнаруженная в нашем исследовании повышенная экспрессия VEGF на локальном уровне полностью совпала с результатами ранее выполненных работ и подтвердила проангиогенный фенотип плаценты [69; 85; 169; 218].

Выявленное многообразие параметров, меняющихся при наличии высокого риска ВП, сложно учесть в клинической практике. Это диктует необходимость разработки алгоритмов и программ, облегчающих и ускоряющих работу врача. Применение технологии нейросетевого моделирования в представленной работе позволило впервые разработать программу комплексной оценки риска ВП начиная с ранних сроков беременности с учетом не только наличия, но и взаимосвязи клинических данных, показателей сывороточных уровней биомаркеров в первом триместре и ультразвуковых признаков в разных сроках беременности. Простой и удобный интерфейс позволяют использовать этот инструмент в ежедневной практике акушера-гинеколога без существенных временных затрат, а программное обеспечение адаптировано к установке на любую модель компьютера и не требует специальных условий для эксплуатации.

Предложенный комплекс программ прогнозирования риска ВП направлен на формирование инструмента точного прогноза в любом сроке гестации, доступного для практического применения в клинической практике. Сравнение параметров, отражающих прогностические и диагностические возможности методов, выявило преимущества программ на основе нейронных сетей перед традиционными методами антенатальной диагностики ВП в разных сроках беременности, включая мультипараметрические модели, объединяющие клинико-анамнестические факторы с данными уровней биомаркеров либо с сонографическими признаками (Рисунок 6.1).

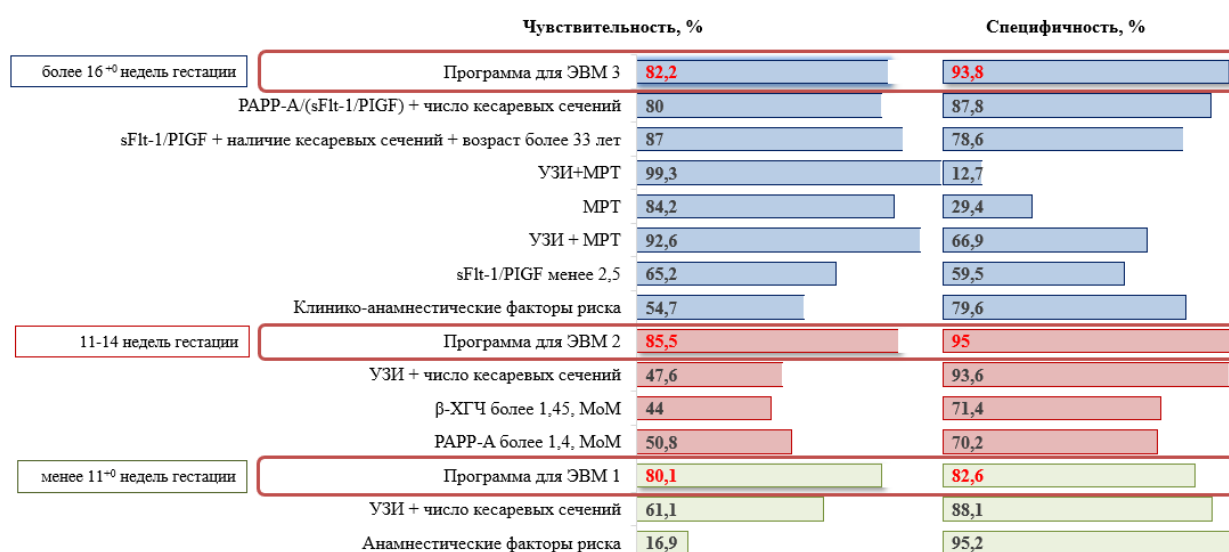


Рисунок 6.1 – Информативность моделей прогнозирования и ранней диагностики вращающейся плаценты у беременных группы риска (при наличии рубца на матке и/или предлежании плаценты)

Для определения лечебной тактики у беременных с ВП большое значение имеет прогнозирование риска осложнений. Самыми значимыми среди осложнений беременности при ВП являются преждевременные роды, массивная кровопотеря и гистерэктомия [52; 128; 362].

В представленной работе на оригинальной группе выборки «случай-контроль» были получены обнадеживающие результаты о возможности

использования данных дисбаланса уровней биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре беременности в сторону повышения проангиогенной фракции для прогнозирования экстренного досрочного родоразрешения беременных с вращением плаценты. Но дальнейшая проверка гипотезы на группе валидации не подтвердила полученные результаты ввиду неоднородности групп по удельному весу случаев экстренного родоразрешения. Это не опровергает первоначально полученных данных и позволяет надеяться на возможность подтверждения их в более масштабных исследованиях. При этом в работе было доказано повышение сывороточного уровня PlGF при вращении плаценты с 34 недель беременности, коррелирующее с глубиной инвазии. Эти данные определяют срок, начиная с которого растет вероятность дородового кровотечения и целесообразно наблюдение за беременными с вращением плаценты в стационаре с возможностью круглосуточного оказания экстренной высокотехнологичной помощи. Таким образом, с учетом особенностей профиля биомаркеров ангиогенеза можно определить срок дородовой госпитализации беременных с вращением плаценты – не позднее 34 недель беременности.

Обоснованность выбора срока дородовой госпитализации при ВП косвенно подтверждает значимая положительная динамика частоты ГЭ в регионе Краснодарского края со значительным сокращением числа оргоуносящих операций на втором уровне оказания специализированной акушерской помощи – беременные успевают своевременно поступить в центр третьего уровня и получить необходимый объем помощи. Вопрос о возможности амбулаторного наблюдения асимптомных пациенток с ВП до срока родоразрешения обсуждается, в том числе экспертами IS-AIP [164]. Но, учитывая, что те же эксперты рекомендуют плановое родоразрешение в 34+0–36+0 недели беременности, можно считать, что по сроку дородовой госпитализации мнения совпадают.

В то же время опыт работы ПЦ показывает, что в отсутствие факторов риска преждевременных родов в виде повторных антенатальных кровотечений, подтекания околоплодных вод, повышенной сократительной активности матки и отягощенного по преждевременным родам анамнеза, выжидательная тактика

имела следствием снижение за последние два года числа преждевременных родов у беременных с ВП в 1,5 раза [с 36,5% (85 из 233 случаев в 2014–2020 гг.) до 19,2% (19 из 99 случаев в 2021–2022 гг)], но не привела к ухудшению акушерских исходов: частота ГЭ, массивной кровопотери, потребности в гемотрансфузии от доноров снизились; а частота интра- и послеоперационных осложнений, количество койко-дней пребывания в стационаре после родов не изменились.

Анализ частоты родоразрешений в экстренном и неотложном порядке (объединены для анализа в единую категорию) в зависимости от срока беременности в основной группе представленного исследования показал, что рост удельного веса экстренных родоразрешений у беременных с ВП с увеличением срока беременности не является скачкообразным (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Структура порядка родоразрешения у беременных с вращением плаценты в зависимости от срока беременности в основной группе исследования

Срок беременности, недель	Число пациенток, находящихся под наблюдением, абс.	Всего родов на данном сроке беременности, абс. (%)	Порядок родоразрешения	
			экстренный /неотложный, абс. (%)	плановый, абс. (%)
23	233	1 (0,4)	1 (0,4)	0
24	232	1 (0,4)	1 (0,4)	0
25	231	0	0	0
26	231	0	0	0
27	231	3 (1,3)	3 (1,3)	0
28	228	3 (1,3)	3 (1,3)	0
29	225	5 (2,2)	5 (2,2)	0
30	220	1 (0,5)	1 (0,5)	0
31	219	3 (1,4)	3 (1,4)	0
32	216	4 (1,9)	4 (1,9)	0
33	212	3 (1,4)	3 (1,4)	0

Срок беременности, недель	Число пациенток, находящихся под наблюдением, абс.	Всего родов на данном сроке беременности, абс. (%)	Порядок родоразрешения	
			экстренный /неотложный, абс. (%)	плановый, абс. (%)
34	209	9 (4,3)	7 (3,3)	2 (1,0)
35	200	15 (7,5)	11 (5,5)	4 (2,0)
36	185	37 (20,0)	12 (6,5)	25 (13,5)
37	148	125 (84,5)	11 (7,4)	114 (77,0)
38 и более	23	23 (100)	11 (47,8)	12 (52,2)
Итого		233	76	157

Так, разница в частоте экстренных родоразрешений на 33 неделе по сравнению с частотой на 34 неделе не является статистически значимой ($p=0,198$). Различия частоты на 34 неделе по сравнению с 35, 36 и 37 неделями также не являются статистически значимыми (соответственно $p=0,278$, $0,139$ и $0,080$). Именно срок беременности, равный 37 неделям, по результатам анализа явился тем рубежом, который определил переход количественных изменений в качественные. Была выявлена высокая статистическая значимость различий в частоте экстренных родоразрешений как между 34 и 38 и более неделями беременности ($p<0,001$), так и между 37 и 38 и более неделями ($p<0,001$). Таким образом, оптимальные сроки родоразрешения беременных с вращением плаценты с позиции минимизации риска экстренного порядка оперативных родов определил интервал от 34 до 37 недели беременности.

Частота экстренных родоразрешений при использовании выжидательной тактики в отсутствие эпизодов выделений крови у беременных с ВП в исследованной выборке не изменилась [76 из 233 (32,6%) в 2014–2020 гг. против 22 из 99 (22,2%) в 2021–2022 гг., $p>0,05$] (Таблица 5.27), что согласуется с данными Y. Wang et al. [92], также не обнаружившими статистически значимых различий в частоте экстренных родоразрешений у беременных с ВП в 32–36 недель. Установлено, что риск экстренного родоразрешения повышают эпизоды

кровотечений, а антенатальный диагноз ВП снижает этот риск, что позволяет пролонгировать беременность до 36–37 недель [92; 237]. В то же время в популяционном исследовании, включавшем более 8 тысяч случаев ВП [355], доказано, что инвазивные формы ВП ассоциированы с меньшим гестационным возрастом на момент родоразрешения. Эти данные подчеркивают важность точности дородового определения степени и распространенности инвазии для индивидуализированного выбора срока родоразрешения.

На исследованной выборке обнаружено отсутствие значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери при ВП между пациентками родоразрешенными в плановом и экстренном порядке ($p=0,83$) (Таблица 5.14). Полученные данные не противоречат опубликованным в последние годы результатам [237]. A. Schwickert et al [105] указывают на вероятность более низкой кровопотери при плановом родоразрешении, но это относится только к случаям кровопотери более 3,5 литров. Обнаруженная в исследовании обратная корреляция объема кровопотери и срока беременности на момент родоразрешения ($\rho = -0,303$; $p < 0,001$) указывает на возможность пролонгирования беременности в случае низкого риска экстренного родоразрешения (антенатальные кровотечения) и находит подтверждение в других работах. Так N. Maison et al. [212] также обнаружили снижение объема кровопотери при ВП после 34 недель с минимальными значениями в сроке 36+0–36+6 недель ($p < 0,05$).

Представленные доводы обосновывают рекомендацию пролонгировать беременность, осложнившуюся вращением плаценты, в интересах плода у беременных с низким риском преждевременных родов и в отсутствие распространенной инвазии при условии круглосуточного наблюдения в специализированном акушерском центре до 36–37 недель.

Массивная кровопотеря у беременных с вращением плаценты определяется глубиной и распространенностью инвазии [212; 272; 339]. Клиническая классификация ВП FIGO [175] позволяет прогнозировать массивную кровопотерю и материнские осложнения, но она неприменима пренатально [128]. К настоящему моменту отсутствуют общепризнанные надёжные модели прогнозирования

осложнений при родоразрешении беременных с ВП, основанные на комплексе клинических данных, методов медицинской визуализации и данных биомаркеров.

Существуют модели балльной оценки комплекса клинических и ультразвуковых признаков. Согласно данным Х. Yang et al. [128], предложенная комплексная модель превосходит изолированные возможности УЗД и клинической классификации FIGO в точности прогноза ПР; имеет равные с ними возможности в прогнозе массивной кровопотери, но уступает возможностям клинической классификации в прогнозе ГЭ. Балльная оценка риска ВП предсказывает для *pl. percreta* (от 12 баллов) ранние ПР ≤ 34 недель (чувствительность – 71,1%; специфичность – 81,0%), массивную кровопотерю 2000 мл (чувствительность – 68,0%; специфичность – 62,9%) и ГЭ (чувствительность – 100%; специфичность – 60,3%). Но дизайн цитируемой работы не предполагал обязательной гистологической верификации диагноза, с чем можно связать получение авторами очень высокого удельного веса пациенток с *pl. percreta* (53%) в их исследовании.

Именно массивная кровопотеря определяет необходимость конверсии органосохраняющей операции при вращении в оргоуносящую [51]. Очевидно, что оба этих осложнения определяются одними и теми же факторами, учет которых может быть полезен для заблаговременного прогнозирования риска и его профилактики.

Работы, посвященные оценке риска гистерэктомии, немногочисленны, поскольку во многих центрах, включая стационары с возможностью оказания специализированной высокотехнологичной помощи мультидисциплинарной командой, плановая ГЭ продолжает оставаться приоритетной методикой и является операцией выбора. На это указывают данные метаанализа 29 исследований, рассматривающих в совокупности более чем 5,5 млн родов [296]. В исследовании отмечается, что при ВП частота ГЭ в родах составляет 52,2% (95% ДИ: 38,3–66,4), а для родов с кровотечениями, требовавшими гемотрансфузии, – 46,9% (95 % ДИ: 34,0–59,9). Т.е. в плановом порядке (без массивной кровопотери) оргоуносящий объем операции выполняется чаще. Между тем ГЭ в родах в

сравнении с ГЭ вне связи с беременностью связана с повышенной частотой ранения мочевыводящих путей, релапаротомии, гемотрансфузии. При этом частота осложнений выше, если показанием к ГЭ является ВП, также частота осложнений выше при инвазивных формах ВП [212; 354]. Сравнительный анализ тактики ведения пациенток с ВП в Великобритании и Франции показывает, что во Франции органосохраняющие операции выполняются чаще и это влечет меньшую частоту массивной кровопотери, чем в Великобритании [241].

Нам представляется более точной формулировка прогноза эффективности выполнения органосохраняющих операций при ВП, поскольку она отражает стремление хирурга сохранить орган и подчеркивает, что конверсия в ГЭ определяет неэффективность этой попытки, связанной с массивностью кровопотери. В мультицентровых исследованиях в клиниках, практикующих органосохраняющие операции, ограничиться этим объемом удалось почти в 80% случаев (без учета типа ВП) [272; 286]. При этом антенатальная диагностика ВП демонстрировала прогностическую ценность положительного теста, равную 72% (326 / 452 случаев) [272]. Дооперационная оценка риска ГЭ дает возможность планировать и выполнить адекватный объем операции и тем самым предотвратить массивную кровопотерю. В то же время недооценка распространенности процесса либо массивное кровотечение в родах/послеродовом периоде требуют интраоперационной конверсии с удлинением времени операции, а иногда релапаротомии, привлечения дополнительных ресурсов и в целом оказывают негативное влияние на качество оказания медицинской помощи и течение послеоперационного периода.

Попытки сформировать модели расчета рисков интра- и послеоперационных осложнений при ВП предпринимались неоднократно [141; 275; 286; 291; 294; 350; 362]. Одной из первых попыток прогноза эффективности с использованием машинных технологий явились работы S.A. Shazly et al. [285; 286, 291]. Авторы учитывали как антенатальные, так и интранатальные факторы, включая число КС, технику операции (тип разреза на матке и возможность резекции стенки матки).

Эффективность модели, согласно показателю площади под ROC-кривой, составила 0,91 для оригинальной когорты и 0,90 – для когорты валидации [285].

Однако математический расчет показателей, полученных не заранее, а непосредственно при выполнении операции, технически сложно выполнить, требует привлечения дополнительных человеческих ресурсов и может вести к увеличению времени операции, не позволяет воспользоваться преимуществами планового принятия решения до начала операции и не снизит риски вследствие несвоевременной конверсии органосохраняющей операции в гистерэктомию. Следует учитывать, что для минимизации осложнений оперативного родоразрешения критически важно определение риска на дооперационном этапе.

Обращает внимание то, что в исследованной авторами когорте пациенток удельный вес использования внутрисосудистого эндовакулярного гемостаза оказался крайне низок: всего в 3,2% случаев использовались интервенционные технологии под рентгентелевизионным контролем [291]. Также не использовались методики двухуровневого турникетного гемостаза и двойной баллонной тампонады матки. В то время как работы последних лет доказывают иное: применение современных методик повышает эффективность попытки органосохраняющего объема операции при ВП [57; 71; 74].

В большинстве российских центров, специализирующихся на родоразрешении беременных с ВП, приоритетными являются органосохраняющие операции в объеме метропластики с различными модификациями временного интраоперационного гемостаза [55; 57; 64; 74, 75; 106].

Модель оценки риска на пренатальном этапе диагностики, предложенная W. Zheng et al. [362], включает балльную оценку клинических факторов и данных УЗИ для оценки риска гистерэктомии у женщин с инвазивными формами ВП (pl. increta и pl. percreta). Согласно данным авторов, модель имеет чувствительность, равную 100%, а специфичность, равную 92,3%. Но в указанной работе не представлены сведения о прогностической ценности способа, определяющей индивидуальный прогноз конкретной пациентки. Недостаточная специфичность модели может указывать на нецелесообразность попытки

сохранить матку почти в каждом 10 случае (7,7%) при наличии такой возможности. Малая выборка случаев, на которых были рассчитаны показатели ($n=41$), существенным образом влияет на точность результатов. Из анализа были исключены пациенток с pl. accreta, в то время как точно определить глубину инвазии плаценты по данным УЗИ до операции не представляется возможным. Наконец, работа выполнена на популяции китайских женщин, у которых имелась национальная специфика факторов риска. Эта специфика определялась социальной политикой, направленной на регулирование темпов рождаемости, что могло вести к смещению удельного веса медицинских абортов в структуре факторов риска.

При создании модели пренатального определения риска конверсии в ГЭ в случае выполнении органосохраняющего объема операции у женщины с ВП в исследовании стояла задача избежать недостатков представленных выше методов оценки пренатального риска ГЭ. Отличием предложенной модели явилась высокая специфичностью прогноза за счет определения риска конверсии в ГЭ на дородовом этапе у всех пациенток с ВП, независимо от глубины инвазии, определенной антенатально. Разработанная модель не сводилась к простой сумме наличия/отсутствия определенных предикторов, как в представленных выше моделях, основанных на балльной оценке, но учитывала взаимосвязь и взаимовлияние признаков. Это позволило снизить зависимость результата от субъективной интерпретации данных методов визуализации и повысить прогностическую ценность метода для конкретной пациентки за счет комплексной оценки признаков при отсутствии влияния факторов, ограничивающих реализацию репродуктивного потенциала женщины. Использование предложенного способа позволяет рассчитывать на снижение материнской заболеваемости, материальных затрат за счет своевременного определения оперативной тактики с исключением неэффективного этапа операции, уменьшение времени операции, интраоперационной кровопотери, послеоперационных осложнений. Адаптация программы к любому компьютеру позволяет минимизировать затраты времени на получение результата и использовать данный информационный продукт в клинической практике.

Представленные в исследовании данные основаны на анализе материалов работы одного центра в период с момента внедрения в локальный протокол родоразрешения беременных с ВП этапа внутрисосудистой баллонной окклюзии магистральных сосудов (общих подвздошных артерий, брюшного отдела аорты) как этапа интраоперационного гемостаза.

Таким образом, в исследовании анализировали исходы оперативных родов у беременных со стандартизированным протоколом родоразрешения. Влияние фактора технического обеспечения операции на исход было минимизировано. В представленной модели акцентированы параметры, доступные на антенатальном этапе диагностики и наблюдения, что позволяет определить тактику родоразрешения заблаговременно.

Исследование подтвердило значимость известных клинико-анамнестических факторов риска для прогноза массивного кровотечения [310]. Анализ информативности ультразвуковых предикторов для прогноза риска ГЭ выявил, что важное значение имеют признаки, отражающие проангиогенный потенциал плаценты. К подобному выводу пришли и авторы метаанализа [147], показавшие, что параметры ЦДК имеют наибольшую предсказательную ценность для прогноза тяжелых форм ВП. При этом авторами метаанализа не было выявлено ни одного специфичного для *pl. percreta* признака.

Наибольшая значимость ультразвуковых и клинических данных, отражающих проангиогенный фенотип плаценты, для прогноза вероятности ГЭ указана и в работе А.М. Hussein et al. [345]. Ценность ультразвукового признака субплацентарной гипervasкуляризации для прогноза массивной кровопотери при ВП также подтвердили Y. Wang et al. [94]. В отличие от исследования E. Bostanci et al. [358] в представленной работе не удалось подтвердить достаточные предиктивные возможности толщины миометрия для успеха органосохраняющей резекции стенки матки. Исследование предиктивного потенциала сывороточного уровня биомаркеров ангиогенеза при ВП в представленной работе не позволило оценить возможную связь с неэффективностью органосохраняющего объема операции ввиду малого числа ГЭ в группе беременных, обследованных с оценкой

биомаркеров. Однако данные ультразвуковой доплерометрии, пусть косвенно, но подтверждают высокую вероятность такой связи, что открывает дальнейшие перспективы для изучения этого направления прогнозирования интраоперационных рисков и совершенствования алгоритмов лечения.

Также следует отметить проявившееся при статистической обработке материала влияние на точность прогноза данных МРТ. При недостаточной эффективности повышения точности антенатальной диагностики ВП в исследованной когорте в условиях специализированного центра с экспертным уровнем ультразвуковых исследований, МРТ сохраняет значимость в комплексной оценке рисков для дифференцированного подхода к определению лечебной тактики у пациенток с различной степенью и распространенностью инвазии. Это указывает на целесообразность включения метода МРТ в диагностический алгоритм на этапе планирования объема операции перед родоразрешением.

Внедрение методики дооперационной оценки риска массивной кровопотери с конверсией органосохраняющей реконструктивно-пластической операции в гистерэктомию вследствие глубины и распространенности инвазии в работу ПЦ внесло вклад в снижение частоты массивной кровопотери и потребности в трансфузии препаратов донорской крови у женщин с ВП, что подтверждает анализ показателей работы ПЦ, приведенный в Главе 5.

Известно, что у женщин с патологической плацентацией повышен риск гипотонического кровотечения в родах и послеродовом периоде [259; 280]. Антенатальное прогнозирование кровотечений у беременных в группе умеренного риска определяет своевременное применение комплекса профилактических мер и снижает риск развития послеродовых кровотечений (ПРК) и связанных с ними осложнений (вероятность его реализации) [63; 356; 281].

Для профилактики и остановки гипотонического кровотечения в родах и послеродовом периоде используют широкий арсенал средств, включая утеротоники, механическую компрессию, хирургический гемостаз [32; 281]. Применение любых вмешательств, как известно, связано с определенными рисками. В Главах 3 и 5 представленной работы приводятся данные о повышении

риска как ВП, так и его осложнений при последующих беременностях у женщин, которым в родах и послеродовом периоде выполнялись различные вмешательства, включая ручное обследование/вакуум-аспирацию полости матки, управляемую баллонную тампонаду матки, выскабливание стенок полости матки. Таким образом, антенатальное прогнозирование с целью определения максимально бережной, но и максимально эффективной профилактики гипотонического кровотечения для пациенток с патологической плацентацией критически важно.

Согласно метаанализу 2021 г. [284], нет опубликованных инструментов прогнозирования ПРК, готовых для клинического использования. Антенатальная оценка демографических и клинико-анамнестических факторов риска на исследованной выборке показала низкую чувствительность прогноза. Включение в модели логистической регрессии ультразвуковых предикторов неэффективного сокращения оперированной матки существенно повышало качество прогнозирования за счет параметров чувствительности и прогностической ценности как положительного, так и отрицательного тестов. Разработанный в ходе исследования способ прогнозирования раннего послеродового кровотечения с массивной кровопотерей позволил повысить специфичность прогноза в сравнении с известными подобными способами на базе оценки ультразвуковых признаков [226] за счет комплексного учета признаков, указывающих на вероятное нарушение сократительной функции матки в раннем послеродовом периоде.

Предложенный способ отличается простотой применения, не требующая дополнительного программного обеспечения, а также надёжностью ввиду исключения из оценки погрешности абсолютных измерений, зависящих от специалиста и оборудования, на котором выполнялось исследование. Учет клинических факторов риска и объективных показателей, рассчитанных по предложенному способу, способствует снижению акушерской агрессии с соблюдением необходимой настороженности у пациенток с умеренным риском ПРК, что подтверждает анализ исходов родов у женщин с ВП. Сокращение потребности в переливании донорской крови, её компонентов в последние годы фиксировалось одновременно со статистически значимым сокращением

применения управляемой баллонной тампонады матки в послеродовом периоде у этих же пациенток.

Таким образом, разработанные модели антенатального прогнозирования интра- и послеоперационных рисков у женщин с факторами риска ВП и патологическим прикреплении плаценты позволяют индивидуализировать лечебную тактику и снизить число акушерских осложнений. Их отличием является возможность применения для прогноза осложнений на этапе планирования операции в клинической практике без привлечения сложного оборудования.

К настоящему времени отсутствуют однозначные рекомендации о тактике ведения беременности низкой имплантации в первом триместре у асимптомных пациенток с рубцом на матке. Практически решать судьбу такой беременности предоставляют самой женщине после её информирования о соответствующих рисках как при прерывании, так и при прогрессировании.

Консультирование с предоставлением полной и актуальной информации по всем аспектам, связанным с возможностью сохранения и рисками при вынашивании текущей беременности, способами её завершения, последствиями для здоровья и качества жизни пациентки и перспективами последующей повторной реализации репродуктивной функции, даёт возможность женщине выбрать оптимальную тактику, чтобы максимально полно реализовать имеющиеся репродуктивные планы и профилактировать осложнения патологической плацентации. Полученные нами результаты согласуются с выводами метаанализа о том, что определение патологической имплантации ПЯ в раннем сроке беременности связано со снижением риска неблагоприятных исходов, включая массивную кровопотерю, потребность в гемотрансфузии, разрыв матки и ГЭ [251]. Эти данные и определяют необходимость смещения вектора выявления патологической имплантации ПЯ к ранним срокам беременности до комбинированного скрининга первого триместра.

При выборе асимптомной пациенткой с низкой имплантацией ПЯ выжидательной тактики с пролонгированием беременности следует учитывать, что частота неразвивающихся беременностей в первом триместре среди этого

контингента женщин достигает 26,6–51,1% [142; 252]. Среди 104 пациенток ретроспективного этапа представленного исследования, у которых низкая имплантация ПЯ была определена в первом триместре, неразвивающаяся беременность была диагностирована в 21 наблюдении (20,2%). Следовательно, выбор выжидательной тактики в отсутствие жалоб определяет необходимость тщательного наблюдения для уточнения прогрессирования беременности.

Следует иметь ввиду высокую вероятность ВП при прогрессировании беременности с низкой имплантацией ПЯ до третьего триместра: 89,2% наблюдений в нашем исследовании, 74,8% – по данным G. Cali et al. [252], 55,6% – по данным E. Jauniaux et al. [142]. Инвазивных формы ВП определены: у 69,7% пациенток в исследованной выборке (pl. increta и pl. percreta); у 69,7% – в работе G. Cali et al. [252] (pl. percreta); у 70% – согласно данным E. Jauniaux et al. [142] (pl. increta). Частота ГЭ в третьем триместре также оказалась высока: 29,7% – в представленной выборке; 44,4% – по данным E. Jauniaux et al. [142] и 60,6% – по данным G. Cali et al. [252]. Учитывая ретроспективный дизайн представленных данных и достигнутые успехи в снижении частоты ГЭ при ВП в последние годы, следует ожидать более обнадеживающих показателей для исходов беременностей прогрессирующих до срока живорождения в настоящее время.

Таким образом, в случае решения женщиной пролонгировать беременность низкой имплантации в ранних сроках возможна и оправдана выжидательная тактика в отсутствие выделений крови либо эндогенного типа имплантации [99; 188] при условии тщательного мониторинга в ранних сроках беременности и наблюдения в группе высокого риска в дальнейшем.

При беременности в рубце после кесарева сечения, наличии выделений крови и решении женщины реализовать репродуктивные планы с меньшим риском необратимой утраты детородной функции, снизить риск осложнений возможно при ранней элиминации плодного яйца [4; 40; 114; 214; 231]. Возможно, это связано с меньшей глубиной инвазии трофобласта и отсутствием ремоделирования эндоваскулярным вневорсинчатым трофобластом крупных сосудов миометрия.

Это предположение согласуется с современными данными об отсутствии макроскопических ультразвуковых признаков патологической инвазии при низкой имплантации плодного яйца до срока 8 недель беременности [114].

Прерывание беременности в рубце в первом триместре к настоящему моменту не стандартизировано: описано более 30 различных режимов [4; 197]. Хирургические методы являются более предпочтительными ввиду высокой эффективности и безопасности. Согласно данным систематического анализа [197], опубликованного в 2022 г., 812 случаев беременностей в рубце, описанных в 10 исследованиях, удаление плодного яйца под контролем гистероскопии, включая варианты с применением ЭМА и ультразвуковой абляции (High Intensity Focused Ultrasound), было успешным в 91% случаев, сопровождалось кровопотерей более 500 мл в 1,66% и гистерэктомией в 0,28% случаев.

В одноцентровом исследовании [338], включившим оценку эффективности различных методов прерывания беременности у 117 пациенток, не выявлено разницы в частоте применения внутриматочного баллона с целью гемостаза между группами, в которых кюретаж выполнялся с лапароскопическим либо ультразвуковым контролем, ЭМА потребовалась в 9,4% случаев, а дополнительное введение метотрексата – в 6,8%. В более раннем исследовании [235] с выборкой из 45 пациенток осложнения имели место в 22,2% случаев, что сопоставимо с данными, полученными в представленном исследовании, – 21,3%. Эта группа авторов не выявила дополнительного риска осложнений у пациенток в зависимости от срока беременности на момент прерывания и от интенсивности васкуляризации области имплантации ПЯ. Авторы указали, что эти факторы в ретроспективном исследовании могли влиять на выбор метода лечения, что увеличивает вероятность ошибки статистического анализа. Они отметили наибольшее число осложнений у пациенток, у которых хирургическое удаление ПЯ сочеталось с ЭМА, а наименьшее – при сочетании кюретажа с системным введением метотрексата. Однако именно высокий уровень перихориальной васкуляризации является отличительной особенностью патологической имплантации в раннем сроке беременности [142] и фактором, определяющим необходимость использования

ЭМА как метода временного интраоперационного гемостаза при хирургическом прерывании беременности [13]. То есть перихориальная васкуляризация и применение ЭМА являются взаимозависимыми факторами, которые нельзя рассматривать изолированно друг от друга.

В представленном исследовании применяли вакуум-аспирацию и кюретаж как самостоятельный метод лечения у пациенток с беременностью в рубце гестационным сроком менее 8 недель, либо при неразвивающейся беременности более 8 недель, но в отсутствие обильного перихориального цветового паттерна по данным ЦДК (не более 3 баллов). При малых размерах ПЯ, отсутствии истончения миометрия данный метод хирургического лечения имел преимущества ввиду безопасности и меньших экономических затрат, связанных с использованием ЭМА [99; 214].

В представленном исследовании не использовали системное введение метотрексата как самостоятельный вид лечения беременности в рубце, что согласуется с опубликованными данными о преимуществах локального применения препарата [167]. Локальное введение МТХ как монотерапию применяли у 8 пациенток, повторную дозу при отсутствии достаточного снижения сывороточной концентрации к 7 дню наблюдения вводили трем (37,5%) пациенткам.

При выборе ЭМА в качестве метода временного гемостаза, важно учитывать последующие репродуктивные планы женщины. Работы последних лет, в которых исследовали динамику половых стероидов, данные фолликулометрии и доплерометрии [120; 346], не подтвердили негативного влияния ЭМА на овариальный резерв, но отметили, что возраст ≥ 35 лет повышал вероятность его снижения [347]. Использование ЭМА связано с риском развития синдрома Ашермана [96], некроза матки и мочевого пузыря [223; 347]. На исследованной выборке определена значимая разница в частоте применения ЭМА в зависимости от срока гестации (чаще выполнялась после 8 недель беременности), а также в числе наступивших впоследствии беременностей (реже – после прерывания в сроке более 8 недель гестации). Исследования последних лет показывают, что после

прерывания беременности в рубце после КС в первом триместре с совместным применением выскабливания стенок полости матки и ЭМА далее беременности наступали у 82,6% женщин, завершали рождением здоровых детей – у 78,9%, а повторная беременность в рубце имела место в 5,3% случаев [306]. Другое исследование 1126 случаев беременностей в рубце после КС выявило, что после прерывания беременности под контролем гистероскопии, при необходимости дополненной ЭМА, далее в течение двух лет забеременели 166 женщин, родили здоровых детей 58 (34,9%), а частота рецидива беременности в рубце составила 10,2%. При этом количество рубцов после КС явилось фактором риска рецидива [ОШ=10,8 (95% ДИ: 2,5–46,5), $p=0,001$] [93].

Однако этих данных недостаточно для однозначного вывода о влиянии ЭМА на последующую репродуктивную функцию. В имеющихся работах отсутствовала стратификация риска в зависимости от возраста женщин на момент ЭМА, а также других факторов, независимо влияющих на овариальный резерв и функциональные возможности матки обеспечить имплантацию и вынашивание беременности.

В представленное исследование вошел 61 случай прерывания беременности низкой имплантации/в рубце на матке в первом триместре за период наблюдения с 2009 по 2021 гг. Если ориентироваться на частоту встречаемости данного осложнения беременности 1:1800 – 1:2200 кесаревых сечений [109], то, с учетом всех КС в Краснодарском крае за этот период времени (177 433, согласно данным вкладыша к форме 32), ожидаемое количество беременностей в рубце по данной территории за указанный период времени составляет 80-100 случаев. Принимая во внимание, что в работу включены данные только по двум медицинским организациям (одной – 3 уровня, второй – 2 уровня), очевидно, что истинная частота данного осложнения беременности в рамках Краснодарского края выше, чем ожидалось.

Тем не менее, эта патология относится к редкой, что объясняет проблемы корректности статистических сравнений при интерпретации данных. Исследование из базы Cochrane [210], анализировало различные методы лечения беременности в рубце после КС и включало 5 рандомизированных контролируемых исследований

исходов лечения у 303 пациенток. В цитируемой работе отмечено, что качество доказательств варьировало от умеренного до очень низкого ввиду малых размеров и неоднородных данных выборок, а также за счет очень широких доверительных интервалов для большинства работ, как и по причине множественных сравнений на небольших выборках наблюдений. Таким образом, данные, полученные в нашей работе на выборке Краснодарского края, также требуют сопоставления с результатами из других территорий.

Наши данные по особенностям репродуктивной функции после прерывания беременности низкой имплантации/в рубце на матке в первом триместре в целом оказались весьма сходны с результатами мультицентрового исследования [302] 252 случаев беременностей в рубце после КС, прерванных в первом триместре как по доле женщин, заинтересованных в последующей беременности (73,8% против 70,8% – в нашей работе), так и по частоте повторной патологической имплантации [34,3% против 35,3% (у 6 из 17 с повторной беременностью) – в нашей выборке]. Среди наших пациенток последующая желанная беременность регистрировалась у 88,2%, что чаще, чем в аналогичных исследованиях: 62,1% по данным I. Timor-Tritsch et al. [251]; 84% по данным X. Sun et al. [334]; 42,1% по данным X. Xu et al. [338].

Метаанализы 3380 случаев [256] и 3598 случаев [305] беременностей в рубце после КС обнаружили более низкую частоту повторной беременности в рубце после КС – 15,3% и 17,6% соответственно. Данные, представленные в работе Tang Y. et al. [335], при трёхлетней глубине наблюдения показали частоту повторных беременностей в рубце после КС, равной 8,3%. По нашему мнению, это связано с ограничениями по срокам наблюдения и выбыванием из последующего наблюдения значительного числа пациенток. В то же время частота последующих живорождений при наблюдении женщин после прерывания беременностей в рубце [335] практически совпала с нашей серией наблюдений (62,5% против 60,0% соответственно). В работе [93], опубликованной в 2022 г. и включавшей 1126 случаев беременностей в рубце после КС при временном периоде наблюдения не менее двух лет, из наступивших 166 беременностей рецидив беременностей в

рубце после КС имел место у 17 пациенток (10,2%), а фактором риска для последующей патологической имплантации оказалось число предшествовавших КС (ОШ=10,8; 95% ДИ: 2,5–46,5, $p=0,001$). В нашей выборке ввиду меньшего числа наблюдений такой связи проследить не удалось.

В отечественной практике родоразрешения беременных с ВП органосохраняющий эффект предполагает выполнение метропластики. Выше уже упоминалось, что в сравнении с центрами, практикующих выжидательную тактику без удаления вросшей плаценты из полости матки, в нашей выборке не было таких осложнений, как внутриматочные синехии и аменорея, описанных в работе L. Sentilhes et al. [172]. Отсроченная ГЭ у пациенток с выжидательной тактикой согласно опубликованным данным имела место в 26,7–45,5% случаев [172; 228]. В то же время последующие беременности, завершившиеся живорождением, среди женщин с репродуктивными планами после выжидательной тактики отмечены в 50–77,8% случаев [172; 228], что выше, чем в наших наблюдениях. Рецидивы ВП при последующих беременностях после выжидательной тактики имели место в 22–29% [172], что сопоставимо с нашими данными. Однако малые выборки не позволяют выполнить статистическое сравнение влияния разных тактик лечения на последующую успешную реализацию фертильной функции.

В 2022 г. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, опубликовал результаты наблюдения 10 беременностей у 9 пациенток после 393 органосохраняющих операций при ВП [12]. Если предположить, что у всех пациенток центра с органосохраняющим объемом операции была сохранена детородная функция (т.е. не выполнялась симультанная хирургическая стерилизация), то беременность наступила у 2,3% женщин. Но сопоставлять эти данные с нашей выборкой сложно, поскольку в цитируемом исследовании не учитывались репродуктивные планы женщин, а последующие беременности фиксировались по самообращениям женщин в центр. Из 10 беременностей лишь одна имела патологическую имплантацию в первом триместре в рубце (10%) и была прервана. В нашей выборке частота патологической имплантации в рубце при

последующих беременностях без учета срока прерывания первой патологической имплантации оказалась выше (24,1%).

Сравнение особенностей репродуктивной функции женщин после прерывания беременности с патологической имплантацией/врастанием в первом и третьем триместрах в нашем исследовании обнаружило следующее: при однородности групп по возрасту ($p > 0,05$) в группе после раннего прерывания беременности значимо чаще ($p < 0,001$) женщины имели репродуктивные планы и беременели (Таблица 5.23). В случае наступления беременности не найдено статистически значимой разницы ($p > 0,05$) по числу случаев живорождения между группами (Таблица 5.23). Эти данные можно использовать при консультировании пациенток с патологической имплантацией в раннем сроке беременности. Без сомнения, после завершения беременности с ВП родами оценка особенностей репродуктивной функции имеет существенные отличия от фиксации органосохраняющего эффекта и требует изучения в мультицентровых исследованиях с четко регламентированным дизайном.

Удаление матки, помимо невозможности последующей реализации репродуктивной функции, связано со множеством эффектов, влияющих на здоровье женщины: в дополнение к известному высокому риску послеоперационных осложнений и повторной госпитализации [254] растёт риск сердечно-сосудистых заболеваний [104; 357], инсульта [101; 104], апикального пролапса, требующего реконструктивного оперативного лечения [364], раннего старения [363], депрессии [100]; когнитивных нарушений, включая деменцию [304; 324]. При этом более ранняя хирургическая менопауза (< 35 лет) связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в сравнении с прекращением менструаций в 35–39 лет (сОШ=2,6; 95% ДИ: 2,2–2,9) и (сОШ=1,9; 95% ДИ: 1,7–2,1) соответственно, в сравнении с менопаузой в 50–54 года [357]. Между тем, согласно данным Федерального фонда ОМС лечение инфаркта миокарда у 1 пациента с учетом стентирования обходится бюджету почти в 290 000 руб. Эта цифра складывается из стоимости вызова «Скорой помощи», госпитализации, лечения и медицинской реабилитации (<http://www.ffoms.gov.ru>).

Применение менопаузальной гормонотерапии у женщин после гистерэктомии снижает кардиоваскулярные риски [357], но связано с экономическими затратами и побочными эффектами от применения данных препаратов.

Монетизация перечисленных неблагоприятных эффектов удаления матки является сложной задачей, поскольку требуется учитывать как прямые затраты на диагностику, лекарственное обеспечение, хирургическую помощь, психологическую коррекцию, так и косвенные, связанные со сниженной производительностью труда, периодами временной утраты трудоспособности, более ранним периодом прекращения трудовых функций в связи с низким качеством жизни при развитии поздних последствий удаления органа.

В 2020 г. в Российской Федерации частота гистерэктомий в родах и послеродовом периоде, выполненных на первом и втором уровнях медицинской помощи, составила 608 / 811428 или 0,75 / 1000 родов [47]. При внедрении предложенных технологий в масштабах страны ожидаемое снижение уровня ГЭ на первом и втором уровнях до 0,48 / 1000 родов, достигнутое на примере Краснодарского края, только за счет своевременной маршрутизации беременных высокого риска для родоразрешения на 3 уровень позволит предотвратить 36% органоуносящих операций и составит порядка 220 ГЭ в год, что имеет существенное значение не только для здоровья и благополучия женщин и их семей, но также и значимый эффект для народного хозяйства, т.к. позволит экономить в масштабах страны значительные материальные средства.

Нельзя не отметить, что своевременность диагностики без эффективной маршрутизации беременных может свести на «нет» усилия специалистов и материальные затраты. Известно, что при наличии высокого риска кровотечения (ПП/ВП, несостоятельность рубца на матке), лишь 40,26% женщин с развившимся состоянием «near miss» госпитализируются в учреждение здравоохранения в плановом порядке, в том числе в крупных мегаполисах [33]. В последние годы отмечен неуклонный рост частоты кровотечений в последовом и послеродовом периоде в Российской Федерации (от 10,2 / 1000 родов в 2014 г. до 13,4 / 1000 родов в 2022 г.) [67]. В то же время в Краснодарском крае этот показатель согласно

данным формы 32 за аналогичный период времени снизился (от 8,72 / 1000 в 2014 г. до 7,24 / 1000 родов в 2022 г.). Т.е. беременные высокого риска своевременно маршрутизировались в стационары с возможностью оказания специализированной высокотехнологичной помощи. Эффективная маршрутизация беременных высокого акушерского риска, включая вращение плаценты, имела следствием снижение удельного веса ГЭ в масштабах края. Таким образом, предложенный в исследовании комплекс мер по скринингу, диагностике и предикции ВП реализует цель снижения материнской заболеваемости и неблагоприятных исходов, связанных с данным осложнением беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота вставания плаценты отличается тенденцией к росту и остается важной проблемой системы родовспоможения, далекой от окончательного решения. Предотвратить серьезные последствия для здоровья, включая сохранение репродуктивного потенциала женщины, возможно, при условии совершенствования мер профилактики осложнений патологической плацентации, что требует мультидисциплинарного подхода. Повышение качества прогнозирования и диагностики с использованием современных лабораторных и инструментальных методов, а также математического моделирования позволяет своевременно выполнить маршрутизацию, определить сроки, методы родоразрешения, профилактировать органосохраняющие операции и массивную кровопотерю при вставании плаценты.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Динамика встречаемости вставания плаценты у рожениц Краснодарского края за период 2014–2022 гг. определяется её ростом в 5,9 раза (соответственно 1,28 и 7,49 / 1000 родов, $p < 0,001$). Вставание плаценты предопределяет повышение риска ($p < 0,001$) гистерэктомии (ОШ=228,3; 95% ДИ: 157,6–330,8), массивной кровопотери (ОШ=177,3; 95% ДИ: 125,4–250,5), интра- и послеоперационных осложнений кесарева сечения (ОШ=25,0; 95% ДИ: 18,7–33,4) и преждевременных родов (ОШ=5,5; 95% ДИ: 4,4–7,0), но не влияет на материнскую смертность ($p=1,0$). Частота беременностей при планировании после органосохраняющего лечения в Краснодарском крае составляет 78,6%, при этом у каждой четвертой беременной (24,1%) имеет место патологическая имплантация.

2. Прогностически значимыми ($p < 0,01$) факторами риска вставания плаценты следует считать: указания в анамнезе на повторные кесарева сечения (два – ОШ=6,4; 95% ДИ: 3,6–11,6; три и более – ОШ=9,5; 95% ДИ, 4,1–22,2), преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ОШ=6,7; 95% ДИ: 2,5–18,1), кесарево сечение до активной фазы родов (ОШ=5,5;

95% ДИ: 3,8–7,9), преждевременные роды (ОШ=5,5; 95% ДИ: 3,0–10,0), повторные выскабливания стенок полости матки после прерывания беременности (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,7–16,3), перинатальные потери (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,9–9,6), предлежание плаценты (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,7–9,9), акушерские кровотечения (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,5–6,5). Также имеют значение ($p<0,05$) осложненное течение послеоперационного периода (заживление рубца на матке – ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,3–10,5, послеродовая инфекция – ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,1–5,0), наличие в анамнезе родов (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,3–7,1), инвазивных вмешательств после родов (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,2–4,0), а также число родов (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,4–2,1), число выкидышей (ОШ=1,4; 95% ДИ: 1,2–1,8), число беременностей в целом (ОШ=1,3; 95% ДИ: 1,2–1,5), число искусственных абортов (ОШ=1,17; 95% ДИ: 1,03–1,34). Из клинических факторов риска значимыми ($p<0,001$) для прогнозирования врастания плаценты являются указания на повторные кровотечения до 14 недель текущей беременности (ОШ=7,8; 95% ДИ: 4,3–13,9), однократный эпизод кровотечения до 14 недель беременности (ОШ=5,4; 95% ДИ: 3,5–8,2), неправильное положение плода (ОШ=3,4; 95% ДИ: 2,1–5,5). Также имеют значение ($p<0,01$) повторные кровотечения после 14 недель (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,4–3,7) и наличие анемии (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,3–2,6).

3. Предикторами риска врастания плаценты в регрессионной мультипараметрической модели прогноза на базе только анамнестических факторов определены: число кесаревых сечений; предлежание плаценты; число выкидышей; число беременностей. Но такая модель при высокой специфичности (95,2%) имеет низкую чувствительность (16,9%), площадь под ROC-кривой – 0,734, $p<0,001$. При наличии предлежания плаценты предикторами риска врастания плаценты являются: число кесаревых сечений; повторные антенатальные кровотечения после 14 недель текущей гестации и неправильные положения плода. Но этот прогноз также имеет низкую чувствительность – 54,7%; специфичность – 79,6%, площадь под ROC-кривой – 0,766, $p<0,001$.

4. Сонография у женщин с рубцом на матке в сроки беременности до 11 недель прогнозирует высокий риск врастания плаценты при его

прогрессировании с чувствительностью 61,1%, специфичностью 88,1%, ($p < 0,001$). Предикторами риска до 11 недель беременности следует считать ($p < 0,001$) «низкое положение плодного яйца в полости матки» (ОШ=17,8; 95% ДИ: 5,6–56,4) и наличие «ретрохориальной гематомы» (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,9–11,1).

5. Сонография в 11–14 недель беременности повышает ($p < 0,001$) специфичность прогноза (чувствительность – 47,6%, специфичность – 93,6%), что позволяет исключить высокий риск инвазии. Ультразвуковыми предикторами риска врастания плаценты при исследовании в сроках 11–14 недель беременности у женщин с рубцом на матке ($p < 0,05$) следует считать «ранние лакуны и/или деформацию контура матки и/или отсутствие границы между хорионом и миометрием» (ОШ=7,9; 95% ДИ: 2,3–27,3), «расположение края хориона у внутреннего зева шейки матки» (ОШ=7,2; 95% ДИ: 3,5–14,9), «локализацию хориона по передней стенке матки» (ОШ=6,0; 95% ДИ: 3,0–11,9), наличие «гематомы в полости матки» (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,3–14,7), «предлежание хориона» (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,8–7,1) и «отсутствие описания рубца на матке» (ОШ=3,6; 95% ДИ: 2,4–5,5).

6. Ранняя диагностика врастания плаценты становится возможной только после 16 недель беременности. При этом по диагностической ценности сонография превосходит ($p < 0,001$) МРТ (соответственно чувствительность – 92,6% против 84,2%; специфичность – 66,9% против 29,4%; точность – 78,0% против 64,5%). Стандартизированная оценка ультразвуковых признаков повышает диагностическую ценность исследования (чувствительность – 100%, специфичность – 83,7%). Прогностически значимыми ($p < 0,001$) признаками врастания плаценты у беременных с предлежанием плаценты либо плацентацией по рубцу по данным УЗИ следует считать: «прерывистость задней стенки мочевого пузыря» (ОШ=12,6; 95% ДИ: 3,8–42,3), выявление «субплацентарной гиперваскуляризации» (ОШ=8,5; 95% ДИ: 5,6–12,7), «прерывистость стенки матки в зоне плацентации» (ОШ=6,1; 95% ДИ: 4,2–8,8), наличие «асимметрии плаценты» (ОШ = 6,4; 95% ДИ: 3,8–10,6), «утолщение плаценты до более 45 мм» (ОШ=4,7; 95% ДИ: 3,0–7,3), «множественные плацентарные лакуны» (ОШ=3,8;

95% ДИ: 2,6–5,4), «полное предлежание плаценты» (ОШ=3,2; 95% ДИ: 2,0–4,9), а также ($p<0,05$): наличие «утраты гипоэхогенной ретроплацентарной зоны» (ОШ=5,5; 95% ДИ: 1,8–16,8), выявление «утеро-везикальной гиперваскуляризации» (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,4–18,1), «расширенной сосудистой сети матки» (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,2–16,6) и сочетание более 5 указанных признаков (ОШ=4,5; 95% ДИ: 3,0–6,7). Прогностически значимым признаком врастания плаценты по данным МРТ следует считать «внутриплацентарные гипоинтенсивные тяжи по T2 изображению» (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,1–9,7, $p=0,037$).

7. Несмотря на выявленные в 11–14 недель беременности значимые различия ($p<0,05$), биомаркеры РАРР-А ($> 1,40$ МоМ) и β -ХГЧ ($> 1,45$ МоМ) не могут использоваться у женщин с рубцом на матке для прогнозирования врастания плаценты ввиду их низкой чувствительности (соответственно 50,8% и 44,0%; специфичность – 70,2% и 71,4%). Пороговые значения АФП $> 1,45$ (МоМ) и β -ХГЧ $> 1,2$ (МоМ), выявленные в 16–18 недель, могут рассматриваться как факторы риска врастания плаценты ($p<0,05$). Однако, по данным ROC-анализа, их прогностическая способность не подтверждается (площадь под ROC-кривой, $p>0,05$). Биомаркеры VEGF ($> 10,0$ пг/мл) и sFlt-1 ($< 2,4$ нг/мл) в третьем триместре не имеют диагностической ценности для диагностики врастания плаценты ($p>0,05$).

8. Сывороточный уровень PlGF у беременных с врастанием плаценты растет с 34 недель ($p<0,05$) и коррелирует с глубиной инвазии ($\rho=0,29$; $p=0,006$). В то же время отношение сывороточных концентраций sFlt-1/PlGF снижается к 37 неделям ($p=0,003$). Несмотря на значимые различия ($p<0,05$) в третьем триместре биомаркеры PlGF ($> 254,0$ пг/мл) и sFlt-1/PlGF ($< 2,5$) не могут использоваться у женщин с предлежанием плаценты для прогнозирования риска её врастания ввиду низкой специфичности (соответственно 45,2% и 59,5%; чувствительность – 82,6% и 65,2%).

9. Экспрессия Flt-1 в ворсинах хориона у женщин с наличием врастания плаценты ниже, чем при его отсутствии, как в зоне инвазии ($p<0,01$ для pl. accreta, pl. increta, pl. percreta соответственно), так и вне её для инвазивных форм врастания

($p < 0,01$ для pl. increta и pl. percreta соответственно). Различия уровней экспрессии Flt-1 в интактных ворсинах и в ворсинах в зоне инвазии у женщин с вращанием плаценты отсутствуют ($p > 0,05$). Структурно-функциональные особенности плаценты при наличии её вращаения обусловлены однонаправленным снижением локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона и снижением sFlt-1/PlGF в сыворотке крови у беременных в третьем триместре гестации.

10. Прогностическая модель, созданная на основе комплексной оценки PAPP-A (MoM) в первом триместре и sFlt-1/PlGF в третьем триместре с учетом числа кесаревых сечений в анамнезе, повышает специфичность диагностики вращаения плаценты при её предлежании в сравнении с методами визуализации (чувствительность – 80,0%; специфичность – 87,8%, $p < 0,001$).

11. Нейросетевые модели, разработанные на основе интегрального анализа клинико-анамнестических, визуализирующих и молекулярно-биологических исследований, позволяют прогнозировать и диагностировать вращаение плаценты у женщин с рубцом на матке в сроках до 11 недель гестации с чувствительностью 80,1% и специфичностью 82,6%, ($p < 0,001$); в сроках 11–14 недель беременности – соответственно с чувствительностью 85,5% и специфичностью 95,0% ($p < 0,001$). После 16 недель у беременных с предлежанием плаценты чувствительность метода составляет 82,2%, специфичность – 93,8%, ($p < 0,001$).

12. При прогрессировании беременности с установленным в первом триместре высоким риском вращаения плаценты растёт ($p < 0,001$) вероятность реализации риска патологической кровопотери ≥ 1000 мл (ОШ=36,8; 95% ДИ: 10,9–123,9), потребности в гемотрансфузии (ОШ=28,9; 95% ДИ: 9,3–89,7), потребности в применении эндоваскулярного гемостаза (ОШ=5,7; 95% ДИ: 2,4–13,5), а также ($p < 0,05$): риски гистерэктомии (ОШ=3,9; 95% ДИ: 1,2–12,1), интра- и послеоперационных осложнений хирургического лечения (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,2–6,9), в том числе травм мочевыводящих путей (ОШ=9,7; 95% ДИ: 1,1–84,1). При абортивном исходе беременности с высоким риском вращаения сроком ≥ 8 недель в сравнении со сроком до 8 недель, независимо от использованного метода, растёт ($p < 0,05$) вероятность гистерэктомии

(ОШ=24,8; 95% ДИ: 1,3–474,1), потребности в применении эндоваскулярного гемостаза (ОШ=8,8; 95% ДИ: 2,3–33,1), а также снижается шанс на наступление последующей беременности (ОШ=0,16; 95% ДИ: 0,03–0,78, $p=0,024$).

13. Объем кровопотери в процессе реконструктивной родоразрешающей операции на матке при вращении плаценты прямо коррелирует с глубиной ($p=0,373$, $p<0,001$) и распространенностью ($p=0,328$, $p<0,001$) инвазии, обратно коррелирует со сроком беременности ($p= - 0,303$, $p<0,001$) и влечет за собой необходимость выполнения гистерэктомии (при кровопотере $\geq 1,5$ литра – ОШ=8,4; 95% ДИ: 5,0–17,7, $p<0,001$). Математическая модель, основанная на анализе комплекса факторов, определяющих распространенность и глубину инвазии (анамнез, уровень РАРР-А в МоМ в первом триместре, параметры УЗИ, МРТ, с учетом возраста), позволяет прогнозировать массивную кровопотерю в родах и риск конверсии органосохраняющей операции в гистерэктомию с чувствительностью 68,0% и специфичностью 96,8%; $p<0,001$.

14. Риск раннего послеродового гипотонического кровотечения у беременных группы риска вращающейся плаценты при наличии рубца на матке определяет совокупность ультразвуковых признаков: «асимметрия в толщине плаценты», «выбухание наружного контура матки в области рубца», «минимальная толщина стенки матки в области плацентации». Математическая модель с учётом этих параметров позволяет прогнозировать риск послеродового кровотечения с чувствительностью 85,4% и специфичностью 98,5%; $p<0,001$.

15. Система мер для улучшения исходов беременностей и родов у женщин с вращающейся плацентой должна включать: выделение контингента высокого риска этого осложнения с момента первой явки для постановки на учёт по беременности; консультирование в специализированном центре сразу после определения высокого риска для подтверждения диагноза, информирование пациентки о возможных осложнениях и их профилактике; наблюдение беременных в группе высокого риска; дородовую госпитализацию не позже 34 недель, персонализированную оценку рисков осложнений при выборе срока и метода родоразрешения.

16. Внедрение разработанной системы мер на примере региона Краснодарского края за период с 2021 по 2022 годы в сравнении с периодом с 2014 по 2020 годы позволяет снизить ($p < 0,001$) частоту гистерэктомий в 1,4 раза (с 1,48 до 1,04 / 1000 родов); а у пациенток с вращением плаценты снизить ($p < 0,001$): частоту массивной кровопотери в 1,8 раза (с 49,4% до 27,3%), частоту использования управляемой баллонной тампонады матки в 5,9 раз (с 41,6% до 7,1%), нивелировать необходимость применения компрессионных швов на матке (с 15,0% до 0%); уменьшить ($p < 0,05$) частоту преждевременных родов в 1,9 раза (с 36,5% до 19,2%); сократить частоту применения гемотрансфузии от донора на 25% (соответственно 57,9% и 43,4%) и трансфузии свежезамороженной плазмы на 42,6% (соответственно 35,2% и 20,2%), сократить частоту применения эмболизации маточных артерий в 8 раз (с 8,2% до 1,0%).

Полученные результаты дают возможность сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. При первой явке беременной с рубцом на матке в сроке до 11 недель беременности следует рекомендовать УЗИ матки и придатков по стандартизированному протоколу с оценкой положения плодного яйца в полости матки и регистрацией факта риска вращающейся плаценты при прогрессировании беременности в случае верификации признака «низкого положения плодного яйца в полости матки».

2. Для определения риска вращающейся плаценты следует использовать программу для ЭВМ «Определение риска вращающейся плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель)». При высоком риске показана консультация в специализированном акушерском центре для подтверждения диагноза, информирования пациентки о возможных осложнениях при вынашивании беременности и составления индивидуальной программы их профилактики.

3. В клинических ситуациях прерывания беременности высокого риска вращающейся плаценты в первом триместре следует обеспечить возможность применения методов эндоваскулярного гемостаза для предупреждения массивной кровопотери.

4. Рекомендована фокусированная оценка признаков вращаения во время ультразвукового скрининга в 11–14 недель у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения по стандартизированному протоколу и исключение высокого риска вращаения плаценты программой для ЭВМ «Определение риска вращаения плаценты у женщин в 11–14 недель беременности». При его подтверждении показано ведение беременной в группе беременности высокого риска.

5. Во время ультразвукового скрининга на 19–21 неделе у беременных с предлежанием плаценты, плацентацией по рубцу, вращаением плаценты в анамнезе, а также при низкой имплантации плодного яйца в сроках до 11 недель беременности, ультразвуковых признаках вращаения в 11–14 недель беременности либо высоком риске вращаения, определенном в первом триместре, рекомендована фокусированная оценка признаков вращаения по стандартизированному протоколу и расчет риска программой для ЭВМ «Определение риска вращаения у женщин с предлежанием плаценты». При высоком риске показано уточнение диагноза и консультирование в специализированном акушерском центре.

6. При ведении беременных с предлежанием плаценты, с плацентацией в области рубца, с высоким риском вращаения плаценты по данным программы для ЭВМ целесообразно в третьем триместре определять сывороточные уровни PlGF, sFlt-1 и рассчитывать индивидуальный риск вращаения как показатель $PK1 = (P+1) \times (nKC + 1)$, где P – это отношение PAPP-A, MoM (по данным исследования в первом триместре) к sFlt-1/PlGF, а nKC – число кесаревых сечений. При значении $PK1 > 3,3$ следует диагностировать вращаение плаценты;

7. При ведении беременных с вращаением плаценты и отсутствием эпизодов антенатальных кровотечений необходима дородовая госпитализация в специализированный акушерский стационар не позже 34 недель беременности и плановое оперативное родоразрешение не позже 37 недель беременности.

8. При ведении беременных с вращаением плаценты перед родоразрешением необходимо рассчитывать риск конверсии в гистерэктомию с использованием программы для ЭВМ «Определение вероятности неэффективности органосохраняющей операции конверсией в гистерэктомию у

женщин с вращением плаценты» и планировать объем операции с учетом результата расчета.

9. Для всех беременных с рубцом на матке в третьем триместре необходимо оценивать риск послеродового гипотонического кровотечения по данным УЗИ матки, с определением показателя $PK2 = K + T + KM$ как суммы коэффициента асимметрии толщины плаценты (K), минимальной толщины стенки матки в области плацентации (T) в мм и деформации-выбухания наружного контура матки в области рубца (KM) (наличие выбухания $KM = 0,5$ условной единицы; отсутствие выбухания $KM = 1,0$ условная единица). При значении $PK2 < 3,0$ следует констатировать высокий риск и применить комплекс мер для профилактики гипотонического кровотечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными для дальнейшего исследования следует считать анализ диагностических возможностей биомаркеров третьего триместра для оценки глубины и распространённости инвазии, а также разработку технологий прогнозирования риска антенатальных кровотечений для упреждения экстренных родоразрешений у беременных с вращением плаценты с возможностью интеграции полученных данных в нейронные сети.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФП (α ФП) – альфа- α -фетопротеин

β -ХГЧ – свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человеческого

ВБО – внутрисосудистая баллонная окклюзия

ВП – вращение плаценты

ГЭ – гистерэктомия

ДИ – доверительный интервал

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КС – кесарево сечение

МТХ – метотрексат

МКБ – международная классификация болезней

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ПП – предлежание плаценты

ПЦ – перинатальный центр

ПРК – послеродовое кровотечение

ПЯ – плодное яйцо

сОШ – скорректированное отношение шансов

ТВЭ – трансвагинальная эхография

УЗД – ультразвуковая диагностика

УЗИ – ультразвуковое исследование (эхография, сонография)

ФР – факторы риска

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭМА – эмболизация маточных артерий

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists (американский колледж акушеров и гинекологов)

Асс – accuracy (точность)

AUC – area under (ROC) curve (площадь под ROC-кривой)

FIGO – Federation International of Gynecology and Obstetrics (международная федерация акушеров-гинекологов)

IS-AIP – International Society for Abnormally Invasive Placenta (международное общество по аномально инвазивной плаценте)

Me – median (медиана)

MoM – multiple of median (множитель отклонения от медианы)

NPV – negative predictive value (прогностическая ценность отрицательного теста)

PAPP-A – Pregnancy-associated plasma protein-A (ассоциированный с беременностью сывороточный протеин А)

PlGF – Placental Growth Factor (плацентарный фактор роста)

PPV – positive predictive value (прогностическая ценность положительного теста)

Q₁–Q₃ – Interquartile range (межквартильный интервал)

RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (королевский колледж акушеров-гинекологов)

ROC-curve – receive operator characteristic curve (кривая рабочей характеристики приёмника)

RR – relative risk (относительный риск)

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

Se – sensitivity (чувствительность)

sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (растворимая fms-подобная тирозин киназа – 1)

SMFM – Society for Maternal-Fetal Medicine (общество медицины матери и плода)

SOGC – Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (общество акушеров-гинекологов Канады)

Sp – specificity (специфичность)

VEGF-A – Vascular endothelial growth factor A (сосудистый эндотелиальный фактор роста А)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ ятрогенных причин психоэмоционального дискомфорта в процессе ультразвукового мониторинга беременных с рубцом на матке после кесарева сечения / М. А. Чечнева, Н. Ю. Земскова, С. Ю. Лукашенко [и соавт.] // МИР специальной педагогики и психологии : научно-практический альманах. Т. 12–13. – М.: ЛОГОМАГ – 2020. – С. 118–122.
2. Аномалии плацентации: современное представление об этиологии, патогенезе и диагностике / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, И. А. Куликов [и соавт.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 20–25.
3. Барташук, А. Е. Прогнозирование показателя Глисона рака предстательной железы с помощью искусственной нейронной сети / А. Е. Барташук // Процессы управления и устойчивость. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 175–181.
4. Беременность в рубце после кесарева сечения: возможности хирургической коррекции / С. Н. Буянова, Н. А. Щукина, М. А. Чечнева [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – № 20 (6). – С. 65–70.
5. Ближайшие и отдаленные результаты временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при вращении плаценты / М. А. Курцер, Т. О. Нормантович, А. М. Григорьян [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – № 21(1). – С. 116–122.
6. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных и машинное обучение на STATISTICA / В. П. Боровиков. – М.: Горячая линия – Телеком, 2021. – 354 с.
7. Боровков, В. А. Поэтапное прогнозирование вращаения плаценты у женщин с рубцом на матке : дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Боровков Владимир Анатольевич. – Барнаул, 2020. – 156 с.
8. Бреслав, И. Ю. Органосохраняющие операции при неотложных состояниях в акушерстве: послеродовые кровотечения, вращение плаценты,

разрывы матки : дис. докт. мед. наук: 14.01.01 / Бреслав Ирина Юрьевна. – Москва, 2018. – 299 с.

9. Веницкий, А.А. Вростание плаценты: диагностика и органосохраняющая тактика при оперативном родоразрешении : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Веницкий Александр Анатольевич. – Москва, 2018. – 26 с.

10. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике вростания плаценты / А. Ю. Ральникова, Б. В. Аракелян, А. Н. Морозов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 12. – С. 125–132.

11. Возможности раннего прогнозирования перинатальных исходов в I триместре у пациенток с предлежанием плаценты, осложнившимся ее аномальной инвазией / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, Е. С. Лебедеико [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 47–52.

12. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций при вростании плаценты / А. А. Михеева, Р. Г. Шмаков, О. В. Рогачевский [и соавт.] // Акушерство и Гинекология. – 2022. – №1. – С.90–96.

13. Возможности эхографии с цветным доплеровским картированием в выборе метода лечения “нетрубной” внематочной беременности / А. В. Поморцев, В. В. Макухина, Т. Б. Макухина [и соавт.] // REJR. – 2018. – № 8(2). – С. 134–141.

14. Гуменюк, Е. Г. Вростание плаценты : обзор литературы с обсуждением клинического случая «nearmiss» / Е. Г. Гуменюк, И. С. Рудакова // Медико- фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 21–33.

15. Демидов, В. Н. О возможности высокоточной диагностики вростания плаценты в рубец на матке после кесарева сечения при ультразвуковом исследовании / В. Н. Демидов, А. И. Гус, Т. А. Ярыгина // Пренатальная диагностика. – 2020. – № 19(4). – С. 336–342.

16. Диагностическая значимость определения плацентарного фактора роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 в качестве маркеров преэклампсии / Т. Ю. Иванец, М. Л. Алексеева, Н. Е. Кан [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2015. – № 4. – С. 129–133.

17. Заманская, Т. А. Особенности маточно- и фетоплацентарной гемодинамики у беременных с предлежанием и вращением плаценты / Т. А. Заманская, А. В. Буштырев, И. О. Буштырева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 1. – № 3. – С. 5–10.

18. Здоровоохранение в России. 2021: статистический сборник / Росстат. – М., 2021. – 171 с.

19. Земскова, Н. Ю. Мониторинг течения беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / Н. Ю. Земскова, С. Ю. Лукашенко, М. А. Чечнева // Труды научно-исследовательского института системных исследований Российской академии наук. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 55–74.

20. Земскова, Н. Ю. Прогнозирование течения беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения : дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Земскова Надежда Юрьевна. – Москва, 2021. – 140 с.

21. Значение мультидисциплинарного подхода в родоразрешении и последующем ведении пациенток с вращением плаценты / А. А. Ящук, Т. П. Байтман, А. Д. Симонов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 186–194.

22. Инструментальные методы диагностики аномалий плацентации при беременности в различные сроки гестации / С. В. Баринов, Т. Н. Неустроева, Д. Д. Ноев [и соавт.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24. – № 2. – С. 11–16.

23. Итинсон, К.С. Искусственный интеллект как перспективная технология в области медицинского образования и медицины / К. С. Итинсон // Карельский научный журнал. – 2020. – Т. 9. – № 2(31). – С. 16–18.

24. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность», 2017 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.medkirov.ru/docs/id/381A27> (дата обращения: 11.03.2022).

25. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность», 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 09.01.2022).

26. Клинические рекомендации «Нормальная беременность», 2020 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 10.02.2022).

27. Клинические рекомендации «Патологическое прикрепление плаценты (предлежание и вращение плаценты)», 2023 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 12.05.2023).

28. Клинические рекомендации «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 10.04.2023).

29. Клинические рекомендации «Послеродовое кровотечение», 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 18.04.2022).

30. Клинические рекомендации «Преждевременные роды», 2022 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 19.05.2022).

31. Клинические рекомендации «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения», 2021 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения: 20.06.2022).

32. Клинические случаи материнской смертности от септических осложнений послеродового периода после перенесенной массивной кровопотери /

О. В. Лазарева, С. В. Баринев, Е. М. Шифман [и соавт.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2023. – №2 (93). – С. 85–91.

33. Кровотечение как причина несостоявшейся и состоявшейся материнской смертности в условиях мегаполиса / А. С. Оленев, Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 9–19.

34. Лисицына, О. И. Вростание плаценты. Эволюция знаний и умений / О. И. Лисицына, Н. В. Низяева, А. А. Михеева // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 34–40

35. Магнитно-резонансная томография в диагностике приращения плаценты / Е. С. Семенова, Г. Е. Труфанов, И. А. Мащенко [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 67–75.

36. Магнитно-резонансные и лабораторные критерии риска развития акушерского кровотечения у беременных с приращением плаценты / Е. С. Семенова, А. О. Годзоева, И. А. Мащенко [и соавт.] // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов, Санкт-Петербург, 08–10 ноября 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 225–226.

37. Макухина, Т.Б. Внематочная беременность: анализ изменений структуры факторов риска, диагностических и лечебных алгоритмов как инструмент снижения репродуктивных потерь / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 51–58.

38. Макухина, Т.Б. Возможности сывороточных маркеров ангиогенеза в прогнозировании вростания плаценты у беременных с предлежанием плаценты / Т. Б. Макухина, Г. А. Пенжоян, А. М. Амирханян // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 62–71.

39. Макухина, Т.Б. Эктопическая стеночная беременность / Т. Б. Макухина, В. В. Макухина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 6. – С. 150–160.

40. Менеджмент пациенток с вращением плаценты на разных сроках гестации/ Г. А. Пенжоян, Т. Б. Макухина, Н. В. Мингалева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7. – № 1. – С. 79–84.

41. Милованов, А.П. Особенности цитотрофобластической инвазии при полном предлежании и вращении плаценты / А. П. Милованов, А. В. Буштарев, Т. В. Фокина // Архив патологии. – 2017. – № 79(6). – С. 30–35.

42. О правилах проведения патолого-анатомических исследований. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации № 179н от 24.03.2016 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334099>. (дата обращения: 24.10.2022).

43. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации №1130н от 20.10.2020 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://base.garant.ru/74840123/>. (дата обращения 21.07.2022).

44. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации № 572н от 01.11.2012 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://base.garant.ru/70352632/>. (дата обращения 17.09.2022).

45. Оленев, А. С. Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса: дис. докт. мед. наук: 3.1.4. / Оленев Антон Сергеевич. – Москва, 2022. – 374 с.

46. Опыт ведения родов осложненных Placenta accreta / А. Н. Рымашевский, А. Е. Волков, Е. С. Никитина [и соавт.] // Вестник

национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 11 (3). – С. 76–80.

47. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2020 году / О. С. Филиппов; Е. В. Гусева // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. – М., 2021. – 31 с.

48. Особенности течения неонатального периода при вращении плаценты / Т. Н. Белоусова, Н. Ю. Князева, Г. С. Голосная [и соавт.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – № 44. – С. 20–25.

49. Перспективы использования биохимических маркеров при вращении плаценты / А. Г. Ящук, И. И. Мусин, Э. А. Берг [и соавт.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2022. – Т. 9. – № 3. – С. 133–142.

50. Пирогова, М. М. Роль неинвазивных методов диагностики в оптимизации акушерской тактики при вращении и предлежании плаценты: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Пирогова Мария Михайловна. – Москва, 2021. – 140 с.

51. Послеродовая гистерэктомия: причины акушерских кровотечений, усовершенствованный подход к выполнению оперативного вмешательства / С. В. Баринев, И. В. Медяникова, Ю. И. Тирская [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 95–102.

52. Предиктивное акушерство / В. Е. Радзинский, С. А. Князев, И. Н. Костин [и соавт.]. – М.: Медиабюро СтатусПрезенс, 2021. – 520 с.

53. Предлежание и вращение плаценты: вопросы диагностики и акушерской тактики / Е. Г. Сюндюкова, Ю. С. Чуланова, С. Л. Сашенков [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – № 3. – С. 12–20.

54. Предлежание плаценты: факторы риска, материнские и перинатальные исходы / Ю. С. Чуланова, Е. Г. Сюндюкова, С. Л. Сашенков [и соавт.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 4–13.

55. Применение временной баллонной окклюзии внутренних подвздошных артерий при родоразрешении беременных с плацентарной

адгезивно-инвазивной патологией / Е. С. Шелепова, Н. А. Осипова, О. А. Ли [и соавт.] // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – № 1(56). – С. 18–29.

56. Применение методов математического моделирования для прогнозирования осложнений гипертонической болезни / К. О. Туценко, А. Н. Наркевич, Д. А. Россиев [и соавт.] // Врач и информационные технологии. – 2022. – № 1. – С. 4–11.

57. Приращение плаценты в области рубца на матке после миомэктомии: комбинированный подход при оперативном родоразрешении / С. В. Баринов, И. В. Медяникова, Ю. И. Тирская [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 18(2) – С. 88-91.

58. Прогнозирование врастания плаценты при беременности на основании определения уровней сывороточных маркеров патологии / А. А. Лукашевич, В. А. Аксененко, А. П. Милованов [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 6–11.

59. Прогнозирование приращения плаценты при ее предлежании / С. В. Баринов, И. В. Медяникова, Ю. И. Тирская [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 61–69.

60. Прогнозирование стадии распространения заболевания у пациентов, страдающих аденомиозом, нейронными сетями / А. А. Халафян, Л. Ю. Карахалис, Н. С. Папова [и соавт.] // Врач и информационные технологии. – 2018. – № 4. – С. 67–74.

61. Прогностическая значимость sFlt-1 и PlGF в диагностике глубокой инвазии плаценты / А. О. Годзоева, И. Е. Зазерская, Е. Ю. Васильева [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71. – № 2. – С. 39–48.

62. Прогностическая ценность анти- и проангиогенных факторов при тяжелой преэклампсии / М. Ю. Васильева, И. В. Смирнов, В. В. Ишкараева [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72. – № 2. – С. 5–17.

63. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях : клинические рекомендации / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, А. М. Роненсон [и соавт.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 3. – С. 9–33.

64. Родоразрешение беременных с вращением плаценты без рубца на матке / Т. М. Забелина, О. Н. Васильченко, Г. Н. Каримова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 150–156.

65. Родоразрешение беременных с вращением плаценты: наш опыт / М. Н. Уманский, Т. В. Хвалина, А. В. Буштырев [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 3. – С. 51–56.

66. Современные представления о патогенетических механизмах развития послеродового кровотечения / М. Н. Мочалова, А. Г. Сидоркина, Е. С. Ахметова [и соавт.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2023. – № 1(139). – С. 11–21.

67. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721/>. – Дата публикации: 30.11.2023.

68. Спектр значимых сывороточных биомолекул и генетических предикторов в антенатальной диагностике патологической инвазии плаценты / А. В. Каюмова, О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 12. – С. 5–15.

69. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты / И. А. Куликов, Н. В. Низяева, Т. В. Сухачева [и соавт.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8. – № 4. – С. 68–79.

70. Тактика ведения беременных с наличием плодного яйца в «нише» рубца после кесарева сечения / С. Н. Буянова, М. Т. Торобаева, Л. С. Логутова [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 65–70.

71. Хирургическая тактика при вращении плаценты с различной глубиной инвазии / Р. Г. Шмаков, М. М. Пирогова, О. Н. Васильченко [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 78–82.

72. Хомякова, Е. В. Факторы, регулирующие ангио/васкулогенез плаценты при осложненном течении беременности и родов / Е. В. Хомякова, М. М. Зиганшина, О. Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 9. – С. 12–21.

73. Цхай, В. Б. Сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического гемостаза у пациенток с вращением плаценты / В. Б. Цхай, А. А. Бакунина // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13. – № 3. – С. 161–172.

74. Эффективность метода дистального компрессионного гемостаза с применением турникетов в сочетании с баллонной тампонадой влагалища вагинальным катетером Жуковского при родоразрешении беременных с вращением плаценты / И. А. Куликов, Р. Г. Шмаков, Т. Н. Белоусова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 58–66.

75. Эффективность эндоваскулярного гемостаза при родоразрешении пациенток с предлежанием/приращением плаценты / Т. Б. Макухина, В. А. Хорольский, С. П. Никитин [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – №27(3). – С. 32–44.

76. (Dis)similarities between the Decidual and Tumor Microenvironment / J. Krstic, A. Deutsch, J. Fuchs [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10 (5). – P. 1065.

77. A comparison of praevia and non-praevia outcomes in placenta accreta spectrum cases: A single centre analysis / R. Heading, L. Slade, S. Kennedy-Andrews [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol. 62 (4). – P. 487–493.

78. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy / M. Palm, S. Basu, A. Larsson [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2011. – Vol. 90 (11). – P. 1244–1251.

79. A new methodologic approach for clinico-pathologic correlations in invasive placenta previa accreta / E. Jauniaux, A. M. Hussein, N. Zosmer [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (4). – P. 379.e1-379.e11.
80. A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa / K. Tanimura, M. Morizane, M. Deguchi [et al.] // *Placenta.* – 2018. – Vol. 64. – P. 27–33.
81. A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) - From the International Society for AIP / O. Morel, S. L. Collins, J. Uzan-Augui [et al.] // *Diagn Interv Imaging.* – 2019. – Vol. 100 (6). – P. 319–325.
82. Abdel-Aleem, M.A. Long-Term Outcomes of Conservative Management of PAS: Long-Term Sequences and Impact on Future Pregnancies / M. A. Abdel-Aleem, S. A. Shazly, A. A. Nassr // *Placenta Accreta Spectrum* / S. A Shazly, A.A.Nassr. ed. – Cham: Springer, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-103476_16 (дата обращения: 06.02.2023).
83. Abdelwahab, M. Placenta Accreta Spectrum and Postpartum Hemorrhage / M. Abdelwahab, M. Cackovic // *Clin Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 66 (2). – P. 399– 407.
84. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries / L. Thurn, P. Lindqvist, M. Jakobsson [et al.] // *BJOG.* – 2016. – Vol. 123 (8). – P. 1348–1355.
85. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast / M. J. Wehrum, I. A. Buhimschi, C. Salafia [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 204 (5). – P. 411. e1-411.e11.
86. Accuracy and Interobserver Reliability of Magnetic Resonance Imaging for Placenta Accreta Spectrum Disorders / B. D. Einerson, C. E. Rodriguez, R. M. Silver [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2021. – Vol. 38. – P. 960–967.

87. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosing Placenta Accreta: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Lin, L. Li, Y. Lin [et al.] // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – Vol. 26. – P. 275.
88. Accuracy of ultrasound for the detection of placenta accreta spectrum in a universal screening population / H. E. Baumann, L. K. A. Pawlik, I. Hoesli [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2023. – V. 161 (3). – P. 920–926.
89. Ali, H. Etiopathogenesis and risk factors for placental accreta spectrum disorders / H. Ali, E. Chandrachan // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2021. – Vol. 72. – P. 4–12.
90. All maternal deaths related to placenta accreta spectrum are preventable: a difficult-to-tell reality / A. J. Nieto-Calvache, J. M. Palacios-Jaraquemada, L. M. Vergara-Galliadi [et al.] // *AJOG Glob Rep.* – 2021. – Vol. 1 (3). – P. 100012.
91. Alternative approaches to surgical hemostasis in patients with morbidly adherent placenta undergoing fertility-sparing surgery / R. G. Shmakov, A. A. Vinitskiy, V. D. Chuprinin [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 3(12). – P. 2042–2048.
92. An observation study of the emergency intervention in placenta accreta spectrum / Y. Wang, L. Zeng, Z. Niu [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 299 (6). – P. 1579–1586.
93. Analysis of pregnancy outcomes following surgical treatment of cesarean scar pregnancy / Z. Xu, C. Sheng, Q. Yang [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 644.
94. Analysis of risk factors for massive intraoperative bleeding in patients with placenta accreta spectrum / Y. Wang, Y. Zhou, L. Zeng [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 116.
95. Arakaza, A. Placenta Accreta Spectrum Diagnosis Challenges and Controversies in Current Obstetrics: A Review / A. Arakaza, L. Zou, J. Zhu // *Int J Womens Health.* – 2023. – Vol. 15. – P. 635–654.

96. Asherman Syndrome after Uterine Artery Embolization: A Cohort Study about Surgery Management and Fertility Outcomes / M. Jegaden, C. Bleas, E. Debras [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2023. – V. 30 (6). – P. 494–501.
97. Assessment of abnormal placentation in pregnancies conceived with assisted reproductive technology / C. J. Violette, R. S. Mandelbaum, S. Matsuzaki [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2023. – Vol. 163 (2). – P/ 155–162.
98. Assessment of postpartum haemorrhage for placenta accreta: Is measurement of myometrium thickness and dark intraplacental bands using MRI helpful? / X. Chen, Y. Ming, H. Xu [et al.] // *BMC Med Imaging.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 179.
99. Assessment of the necessity of uterine artery embolization during suction and curettage for caesarean scar pregnancy: a prospective cohort study / J. Ou, P. Peng C. Li [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 378.
100. Association between hysterectomy and depression: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort / H. G. Choi, C. C. Rhim, J. Y. Yoon [et al] // *Menopause.* – 2020. – Vol. 27 (5). – P. 543–549.
101. Association between hysterectomy status and stroke risk and cause-specific and all-cause mortality: evidence from the 2005-2018 National Health and Nutrition Examination Survey / R. Shen, J. Wang, Y. Tian [et al] // *Front Neurol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1168832.
102. 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.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2022. – Vol. 48 (9). – P. 2363–2376.
103. Association between placental implantation abnormalities and hypertensive disorders of pregnancy / P. Zheng, D. Chen, B. Ye [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2022. – V. 48 (3). – P. 654–662.

104. Association of Early Hysterectomy With Risk of Cardiovascular Disease in Korean Women / J. S. Yuk, B. G. Kim, B. K. Lee [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – P. e2317145.
105. Association of peripartum management and high maternal blood loss at cesarean delivery for placenta accreta spectrum (PAS): A multinational database study / A. Schwickert, H. J. van Beekhuizen, C. Bertholdt [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2021. – Vol. 100 (Suppl 1). – P. 29–40.
106. Barinov, S. V. A new technique to preserve the uterus in patients with placenta accreta spectrum disorders / S. V. Barinov, G. C. Di Renzo // *Am J Obstet Gynecol*. – 2023. – V. 23. – S0002-9378(23)00460-X.
107. Bayramoğlu Tepe, N. Elevated serum YKL-40 levels as a diagnostic and prognostic marker in the placenta accreta spectrum / N. Bayramoğlu Tepe, D. Bayramoglu, İ. Taşkum // *Turk J Obstet Gynecol*. – 2022. – Vol. 19 (2). – P. 98–103.
108. Biomarkers of abnormally invasive placenta / A. Al-Khan, Y. H. Youssef, K. M. Feldman [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 91. – P. 37–42.
109. Caesarean scar ectopic pregnancy: Evolution from medical to surgical management / C. Roche, R. McDonnell, P. Tucker [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. – 2020. – V. 60 (6). – P. 852–857.
110. Caesarean scar pregnancy in the UK: a national cohort study / H. M. Harb, M. Knight, C. Bottomley [et al.] // *BJOG*. – 2018. – Vol. 125 (13). – P. 1663–1670.
111. Cal, M. International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders / M. Cal, D. Ayres-de-Campos, E. Jauniaux // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2018. – Vol. 140. – P. 307–311.
112. CascadeNet for hysterectomy prediction in pregnant women due to placenta accreta spectrum / J. D. Dormer, M. Villordon, M. Shahedi [et al.] // *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. – 2022. – Feb-Mar. – P. 12032:120320N.

113. Cesarean Scar Pregnancies: A Systematic Review of Treatment Options / S. Maheux-Lacroix, F. Li, E. Bujold [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2017. – Vol. 24 (6). – P. 915–925.
114. Cesarean scar pregnancy is associated with abnormal implantation but not macroscopic myometrial invasion in early first trimester of pregnancy / F. D'Antonio, G. Cali, J. Palacios-Jaraquemada [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 59 (4). – P. 550–551.
115. Cesarean Scar Pregnancy Registry: an international research platform / A. K. Agten, A. Monteagudo, I. E. Timor-Tritsch [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 55 (4). – P. 438–440.
116. Cesarean Scar Pregnancy Treated by Artery Embolization Combined with Diode Laser: A Novel Approach for a Rare Disease / F. Sorrentino, V. De Feo, G. Stabile [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 57 (5). – P. 411.
117. Cesarean scar pregnancy: issues in management / K. M. Seow, L. W. Huang, Y. H. Lin [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 23. – P. 247–253.
118. Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy/ G. Cali, I. E. Timor-Trisch, J. Palacios-Jaraquemada [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 319-25. 79.
119. Chen, D. Risk scoring system with MRI for intraoperative massive hemorrhage in placenta previa and accrete / D. Chen, J. Xu, P. Ye [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2020. – Vol. 51 (3). – P. 947–958/
120. Chen, W. H. Effects of uterine artery occlusion during myomectomy on ovarian reserve: Serial follow-up of sex hormone levels, ultrasound parameters and Doppler characteristics / W. H. Chen, K. H. Huang, F.T. Kung // J Obstet Gynaecol Res. – 2020. – V. 46 (5). – P. 752–758.
121. Circulating trophoblast cell clusters for early detection of placenta accreta spectrum disorders / Y. Afshar, J. Dong, P. Zhao [et al.] // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12(1). –P. 4408.

122. Clinical diagnostic value and analysis of MRI combined with ultrasound in prenatal pernicious placenta previa with placenta accreta / P. Guo, Y. Wu, X. Yuan [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10 (6). – P. 6753–6759.

123. Clinical outcomes of a false positive antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum / B. Salmanian, A. Shamshirsaz, K. Fox [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2024. – Vol. 41 (2). – P. 187-192.

124. Clinical profiles of placenta accreta spectrum: the PACCRETAPopulation-based study/ G. Kayem, A. Seco, G. Beucher [et al.] // *BJOG.* – 2021. – Vol. 128 (10). – P. 1646–1655.

125. Clinical value of serum VEGF and sFlt-1 in pernicious placenta previa / N. Wang, D. Shi, N. Li [et al.] // *Ann Med.* – 2021. – Vol. 53 (1). – P. 2041–2049.

126. Clusterin and Its Potential Regulatory microRNAs as a Part of Secretome for the Diagnosis of Abnormally Invasive Placenta: Accreta, Increta, and Percreta Cases / A. V. Timofeeva, I. S. Fedorov, M. M. Pirogova [et al.] // *Life.* – 2021. – Vol. 11 (4). – P. 270.

127. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2nd ed.) / J. Cohen. – Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988. – 590 p.

128. Comparison between placenta accreta scoring system, ultrasound staging, and clinical classification / X. Yang, W. Zheng, J. Yan [et al.] // *Medicine.* – 2022. – Vol. 101 (46). – P. 316.

129. Comparison of conventional statistical methods with machine learning in medicine: diagnosis, drug development, and treatment / H. S. R. Rajula, G. Verlato, M. Manchia [et al.] // *Medicina.* – 2020. – Vol. 56 (9). – P. 455.

130. Comparison of maternal outcomes and clinical characteristics of prenatally vs nonprenatally diagnosed placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis / S. Sugai, K. Yamawaki, T. Sekizuka [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5 (12). – P. 101197.

131. Conservative management or cesarean hysterectomy for placenta accreta spectrum: the PACCRETAProspective study / L. Sentilhes, A. Seco, E. Azria [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (6). – P. 839.e1-839.e24.

132. Contag, S. Benefit of standardised risk assessment for postpartum haemorrhage / S. Contag // BJOG. – 2021. – Vol. 128 (1). – P. 54.

133. Criteria for placenta accreta spectrum in the International Federation of Gynaecology and Obstetrics classification, and topographic invasion area are associated with massive hemorrhage in patients with placenta previa. / H. Ishibashi, M. Miyamoto, H. Iwahashi [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2021. – Vol. 100 (6). – P. 1019–1025.

134. Cross-Talk between Mucosal-Associated Invariant T, Natural Killer, and Natural Killer T Cell Populations is Implicated in the Pathogenesis of Placenta Accreta Spectrum / O. El-Badawy, A. M. Abbas, E. Radwan [et al.] // Inflammation. – 2023. – Vol. 4(4). – P. 1192–1208.

135. Debunking 20th century myths and legends about the diagnosis of placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, A. M. Hussein, B. D. Einerson [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 59 (4). – P. 417–423.

136. Definition and sonographic reporting system for Cesarean scar pregnancy in early gestation: modified Delphi method / I. P. M. Jordans, C. Verberkt, R. A. De Leeuw [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 59. – P. 437–449.

137. Delayed hysterectomy: a laparotomy too far? / S. L. Collins, L. Sentilhes, F. Chantraine. [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 222 (2). – P. 101–102.

138. Delivery outcomes in the subsequent pregnancy following the conservative management of placenta accreta spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis / A. Javinani, S. Qaderi, K. Hessami [et al.] // Am J Obstet Gynecol. 2023. – Vol. 2. – P. S0002-9378(23)00802-5.

139. Delphi consensus expert panel. Modified Delphi study of ultrasound signs associated with placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, F. D'Antonio, A. Bhide [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. –2023. – Vol. 61 (4). – P. 518–525.

140. Development and validation of a four-microRNA signature for placenta accreta spectrum: an integrated competing endogenous RNA network analysis / T. Yang, N. Li, R. Hou [et al.] // Ann Transl Med. – 2020. – Vol. 8 (15). – P. 919.

141. Development of a scoring system for prediction of placenta accreta and determine the accuracy of its results / V. Marsoosi, F. Ghotbizadeh, N. Hashemi [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33. – P. 1824–1830.

142. Development of the utero-placental circulation in cesarean scar pregnancies: a case-control study / E. Jauniaux, N. Zosmer, L. V. De Braud [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 226 (3). – P. 399.e1-399.e10.

143. Diagnosis of placenta accreta spectrum in high-risk women using ultrasonography or magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / M. De Oliveira Carniello, L.G. Oliveira Brito, L.O. Sarian [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 59 (4). – P. 428–436.

144. Diagnostic accuracy of first-trimester ultrasound in detecting abnormally invasive placenta in high-risk women with placenta previa / G. Cali, F. Forlani, F. Foti [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – P. 258–264.

145. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis / A. Familiari, M. Liberati, P. Lim [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97 (5). – P. 507–520.

146. Diagnostic accuracy of the placenta accreta index for placenta accreta spectrum: A prospective study / H. Abu Hashim, E. M. Shalaby, M. H. Hussien [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2022. – Vol. 156 (1). – P. 71–76.

147. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis / G. Pagani, G. Cali, G. Acharya [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97 (1). – P. 25–37.

148. Diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of Placenta accreta spectrum: systematic review and meta-analysis / A. M. Maged, A. El-Mazny, N. Kamal [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 354.

149. 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.

150. Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta / K. McMahon, S. A. Karumanchi, I. E. Stillman // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 210 (1). – P. 68–72.

151. Downregulation of MicroRNA-125a in Placenta Accreta Spectrum Disorders Contributes Antiapoptosis of Implantation Site Intermediate Trophoblasts by Targeting MCL1 / Y. Gu, J. Meng, C. Zuo [et al.] // *Reprod Sci*. – 2019. – V. 26. – № 12. – P. 1582–1589.

152. Down-regulation of soluble fms-like tyrosine kinase 1 expression in invasive placentation / S. A. Shanker, K. Dannheim, K. D. Gerson [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2017. – Vol. 296. – P. 257–262.

153. Early first-trimester transvaginal ultrasound is indicated in pregnancy after previous Cesarean delivery: should it be mandatory? / I. E. Timor-Tritsch, F. D'Antonio, G. Calí [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 54 (2). – P. 156–163.

154. Easy sonographic differential diagnosis between intrauterine pregnancy and cesarean delivery scar pregnancy in the early first trimester / I. E. Timor-Tritsch, A. Monteagudo, G. Cali [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 215 (2). – P. 225–262.

155. Effect of serum levels of vascular endothelial growth factor and sFlt-1 combined with Doppler ultrasonography for diagnosing placental implantation of pregnant women / B. Zhou, C. Kan, J. Hou [et al.] // *Chin J Fam Plann*. – 2021. – Vol. 29 (01). – P. 114–7.

156. Effectiveness of a fetal magnetic resonance imaging scoring system for predicting the prognosis of pernicious placenta previa: A retrospective study / L. Zou, P. Wang, Z. Song [et al.] // *Front Physiol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 921273.

157. Effectiveness of contingent screening for placenta accreta spectrum disorders based on persistent low-lying placenta and previous uterine surgery /

C. M. Coutinho, V. Giorgione, L. Noel [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 57 (1). – P. 91–96.

158. Efficacy of distal haemostasis during caesarean delivery in women with placenta accreta spectrum disorders / S. V. Barinov, R. G. Shmakov, I. V. Medyannikova [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* – 2022. – Vol. 35 (25). – P. 8778–8785.

159. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta / N. Desai, D. Krantz, A. Roman [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2014. – Vol. 34. – P. 159–162.

160. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis / E. Jauniaux, L. Gronbeck, C. Bunce [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 12. – Iss. 9 (11) – P. e031193.

161. Evaluation of the diagnostic accuracy of a combination of first-trimester ultrasound and maternal demographic characteristics for detecting abnormally invasive placenta / E. Sahin, Y. Madendag, M. Eraslan Sahin, [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2022. – V. 268. – P. 1–6.

162. Evaluation of Transforming Growth Factor- β 1 and Interleukin-35 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta / T. Khamoushi, M. Ahmadi, M. Ali-Hassanzadeh [et al.] // *Lab Med.* – 2021. – Vol. 52 (3) – P. 245–249.

163. Evaluation of treatment of previous cesarean scar pregnancy with methotrexate: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, M. Kazemina, S. Shohaimi [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 108.

164. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta / S. L. Collins, B. Alemdar, H.J. van Beekhuizen [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 220 (6). – P. 511–526.

165. Evidence-Based Management of Placenta Accreta Spectrum / S. A. Shazly, A. A. Radwan, M. A. Al Mahdy [et al.] // *Placenta Accreta Spectrum* / S. A. Shazly,

A. A. Nassr. ed. – Cham: Springer, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-10347-6_11 (дата обращения: 06.02.2023).

166. Experience in management of cesarean scar pregnancy and outcomes in a single center / D. F. Wu, H. X. Zhang, W. He [et al.] // J Int Med Res. – 2022. – Vol. 50 (10). – P. 3000605221123875.

167. Experience With Medical Treatment of Cesarean Scar Ectopic Pregnancy (CSEP) With Local Ultrasound-Guided Injection of Methotrexate / A. Gerday, . Lourtie, C. Pirard [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 564764.

168. Extravillous trophoblast invasion and decidualization in cesarean scar pregnancies / L. Gao, H. Chen, J. Liu [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2022. – Vol. 101 (10). – P. 1120–1128.

169. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study/ C. M. Duzyj, I. A. Buhimschi, C. A. Laky [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125 (11). – P. 1441–1448.

170. 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.] // Am J Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 226 (2). – P. 243. e1-243.e10.

171. Fenton, T. R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T. R. Fenton, J. H. Kim // BMC Pediatr. – 2013. – Vol. 13. – P. 59.

172. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta / L. Sentilhes, G. Kayem, C. Ambroselli [et al.] // Hum Reprod. – 2010. – Vol. 25(11). – P. 2803–2813.

173. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts / K. H. Nicolaides, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 52. – P.44–51.

174. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management / L. Allen, E. Jauniaux, S. Hobson [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 281–290.

175. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel: FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J. Langhoff-Roos [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2019. – Vol. 146 (1). – P. 20–24.

176. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening / E. Jauniaux, A. Bhide, A. Kennedy [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 274–280.

177. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology / E. Jauniaux, F. Chantraine, R. M. Silver [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 265–273.

178. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Conservative management / L. Sentilhes, G. Kayem, E. Chandrachar [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 291–298.

179. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation / O. Thompson, C. Otigbah, A. Nnochiri [et al.] // *BJOG.* – 2015. – Vol. 122 (10). – P. 1370–1376.

180. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study / F. Wang, S. Chen, J. Wang, et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2021. – Vol. 303 (3). – P. 645–652.

181. First trimester serum PIGF is associated with placenta accreta / F. Wang, L. Zhang, F. Zhang [et al.] // *Placenta.* – 2020 – Vol. 101 – P. 39–44.

182. First-trimester detection of abnormally invasive placenta in high-risk women: systematic review and meta-analysis / F. D'Antonio, I.E. Timor-Tritsch,

J. Palacios-Jaraquemada [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (2). – P. 176–183.

183. First-trimester prediction of surgical outcome in abnormally invasive placenta using the cross-over sign / G. Cali, F. Forlani, G. Minneci [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (2). – P. 184–188.

184. First-trimester ultrasound diagnostic features of placenta accrete spectrum in low-implantation pregnancy / R. R. Abinader, N. Macdisi, I. El Moudden [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 59. (4). – P. 457–464.

185. Fonseca, A. Maternal morbidity and mortality due to placenta accreta spectrum disorders / A. Fonseca, D. Ayres de Campos // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2021. – Vol. 72. – P. 84–91.

186. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in second and third trimesters of pregnancy: comprehensive approach / L. C. Poon, A. Galindo, D. Surbek [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55(1). – P. 5–12.

187. General Management Considerations for Placenta Accreta Spectrum / B. D. Einerson, A. T. Sandlin, Y. Afshar [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2023. – Vol. 40 (9). – P. 1026–1032.

188. Gonzalez, N. Cesarean Scar Pregnancy: A Systematic Review / N. Gonzalez, T. Tulandi // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 731–738.

189. Guo, Z. Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders / Z. Guo, H. Yang, J. Ma // *Chin Med J (Engl).* – 2023 – Vol. 136 (8). – P. 995–997.

190. Hecht, J. L. Immune cell infiltrate at the utero-placental interface is altered in placenta accreta spectrum disorders / J. L. Hecht, S. A. Karumanchi, S. A. Shanker // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 301 (2). – P. 499–507.

191. Hemorrhage Risk Assessment on Admission: Utility for Prediction of Maternal Morbidity / H. K. Ahmadzia, J. M. Phillips, R. Kleiman [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2021. – Vol. 38 (11). – P. 1126–1133.

192. Hortu, I. Conservative Management of Placenta Accreta Spectrum / I. Hortu, E. Y. Erdem, A. M. Ergenoglu // *Placenta Accreta Spectrum*. / S. A. Shazly, A. A. Nassr. ed. – Cham: Springer, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-10347-6_8 (дата обращения: 02.03.2023).
193. Huang, L. Clinical Efficacy of Combined Hysteroscopic and Laparoscopic Surgery and Reversible Ligation of the Uterine Artery for Excision and Repair of Uterine Scar in Patients with Type II and III Cesarean Scar Pregnancy / L. Huang, L. Zhao, H. Shi // *Med Sci Monit*. – 2020. – Vol. 26. – P. 924–976.
194. Hudon, L. Diagnosis and management of placenta percreta: a review / L. Hudon, M. A. Belfort, D. R. Broome // *Obstet Gynecol Surv*. – 1998. – Vol. 53 (8). – P. 509–517.
195. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems / M. Knöfler, S. Haider, L. Saleh [et al.] // *Cell Mol Life Sci*. – 2019. – Vol. 76 (18). – P. 3479–3496.
196. Human placental lactogen mRNA in maternal plasma play a role in prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta: yes or no? / J. Li, N. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2019. – Vol. 35 (7). – P. 631–634.
197. Hysteroscopic treatment of Cesarean Scar Pregnancy: A systematic review / M. Diakosavvas, N. Kathopoulos, K. Angelou [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2022. – Vol. 270. – P.42–49.
198. Identification of altered miRNAs and their targets in placenta accrete / J. M. Murrieta-Coxca, E. Barth, P. Fuentes-Zacarias [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. – Vol. 3 (14). – P. 1021640.
199. Imaging findings in association with altered maternal alpha-fetoprotein levels during pregnancy / H. Aboughalia, S. Bastawrous, M. V. Revzin, [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2020 – Vol. 45(10). – P. 3239–3257.
200. Imaging the Uterus in Placenta Accreta Spectrum Disorder / M. Khandelwal, T. D. Shipp, C.M. Zelop [et al.] // *Am J Perinatol*. – 2023. – Vol. 40 (9). – P. 1013–1025.

201. Impact of placenta previa with placenta accreta spectrum disorder on fetal growth / E. Jauniaux, I. Dimitrova, N. Kenyon [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54 (5). – P. 643–649.
202. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a case-control study / C. M. Farquhar, Z. Li, S. Lenssen [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7 (10). – P. 713.
203. Increased Cell-Free Fetal DNA Fraction in the First Trimester: A Sign of Abnormally Invasive Placenta? / D. Wertaschnigg, M. Lucovnik, E. Klieser [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2020. – Vol. 41 (5). – P. 560–561.
204. Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal outcome: systematic review and meta-analysis / D. Buca, M. Liberati, G. Calì [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 5(3). – P. 304–309.
205. Influencing factors for placenta accreta in recent 5 years: a systematic review and meta-analysis / Y. P. Hou, L. Lommel, J. Wiley [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35 (11). – P. 2166–2173.
206. Integrative analysis provides multi-omics evidence for the pathogenesis of placenta percreta / Q. Jiang, L. Dai, N. Chen [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2020. – Vol. 24 (23). – P. 13837–13852.
207. Intelligent Recognition Algorithm-Based Color Doppler Ultrasound in the Treatment of Dangerous Placenta Previa / X. Zheng, X. Li, J. Xu [et al.] // *J Healthc Eng.* – 2021. – 2021:9886521.
208. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan / C. M. Bilardo, R. Chaoui, J. A. Hyett [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 61 (1). – P.127–143.
209. Interobserver agreement in MRI assessment of severity of placenta accreta spectrum disorders / F. Finazzo, F. D'Antonio, G. Masselli [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55 (4). – P. 467–473.
210. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy / Y. Long, H. Zhu, Y. Hu [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2020. – Vol. 7. – CD011174.

211. Intracervical lakes as sonographic marker of placenta accreta spectrum disorder in patients with placenta previa or low-lying placenta / E. di Pasquo, T. Ghi, G. Cali [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55 (4). – P.460–466.

212. Intraoperative blood volume loss according to gestational age at delivery among pregnant women with placenta accreta spectrum (PAS): an 11-year experience in Songklanagarind Hospital / N. Maison, A. Rattanaburi, N. Pruksanusak [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 42 (3). – P. 424–429.

213. Intraplacental T2-hypointense bands may help predict placental invasion depth and postpartum hemorrhage in placenta accrete spectrum disorders in high-risk gravid patients / Y. Hu, Y. Wang, Q. Weng [et al.] // *J.Magn Reson Imaging.* – 2022. – Vol. 94. – P. 73– 79.

214. Intrauterine ectopic pregnancy – ultrasound typing and treatment / F. Jiang, W. Nong, H. Su [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2020. – Vol. 91 (3). – P. 111–116.

215. Jauniaux, E. A comparison of recent guidelines in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders / E. Jauniaux, J. C. Kingdom, R. M. Silver // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2021. – Vol. 72. – P. 102–116.

216. Jauniaux, E. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Introduction / E. Jauniaux, D. Ayres-de-Campos // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 140 (3). – P. 261–264.

217. Jauniaux, E. Pathophysiology of accreta / E. Jauniaux, A. Bhide, G. J. Burton // *Placenta accreta syndrome* / Silver R. ed. – Portland: CRC Press, 2017. – P. 13–28.

218. Jauniaux, E. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings / E. Jauniaux, G. J. Burton // *Clin Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 61 (4). – P. 743–754.

219. Jauniaux, E. Placenta accreta spectrum: a need for more research on its aetiopathogenesis / E. Jauniaux, G. J. Burton // *BJOG.* – 2018. – Vol. 125 (11). – P. 1449–1450.

220. Jauniaux, E. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging / E. Jauniaux, S. Collins, G. J. Burton // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (1). – P. 75–87.
221. Jauniaux, E. Placental Implantation Disorders / E. Jauniaux, A. Moffett, G. J. Burton // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2020. – Vol. 47. – P. 117–132.
222. Jauniaux, E. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis / E. Jauniaux, A. Bhide // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (1). – P. 27–36.
223. Kim, M. J. Postpartum hemorrhage with uterine artery embolization: the risk of complications of uterine artery embolization / M. J. Kim, I. J. Kim, S. Kim [et al.] // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2022. – Vol. 31 (2). – P. 276–283.
224. Knöfler, M. IFPA Award in Placentology lecture: molecular regulation of human trophoblast invasion / M. Knöfler, J. Pollheimer // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33 Suppl (2). – P. 55–62.
225. Komatsu, H. Impact of myomectomy on the obstetric complications: A large cohort study in Japan / H. Komatsu, F. Taniguchi, T. Harada // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2023. – Vol. 162 (3). – P. 977–982.
226. Kong, C. W. Risk factors for severe postpartum haemorrhage during caesarean section for placenta praevia / C. W. Kong, W.W.K. To // *J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 40 (4). – P. 479–484.
227. Königer, A. Successful myometrial closure over protruding Cesarean scar pregnancy / A. Königer, P. Rusch, R. Kimmig // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 57 (6). – P. 1010–1011.
228. Leaving the Placenta In Situ in Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Single-Center Case Series / B. L. Pineles, J. Coselli, T. Ghorayeb [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 1885–1942.
229. Lower uterine segment placental thickness in women with abnormally invasive placenta / A. Bhide, A. Laoreti, A. Kaelin Agten [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – Vol. 98 (1). – P. 95–100.

230. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders / B. D. Einerson, C. E. Rodriguez, A. M. Kennedy [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (6). – P. 618.e1-618.e7.
231. Makukhina, T. B. Ectopic low-lying implantation pregnancy: analysis of outcomes depending on gestation age / T. B. Makukhina, V. V. Makukhina // *ROMJ.* – 2019. – Vol. 8. – P. e0208.
232. Makukhina, T. B. Prevention of Placenta Accreta Spectrum Disorders / T. B. Makukhina, G. A. Penzhoyan // *Placenta Accreta Spectrum* / S. A. Shazly, A. A. Nassr. ed. – Cham: Springer, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-10347-6_12 (дата обращения: 06.02.2023).
233. Makukhina, T. Doctors' awareness of Caesarean scar pregnancy diagnostic tools / T. Makukhina, G. Beberashvili, V. Makukhina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56 (Suppl. 1). – P. 328.
234. Makukhina, T. Early gestational ultrasound examination for placenta accreta spectrum disorder prediction / T. Makukhina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58 (Suppl. 1). – P. 280–281.
235. Management of Cesarean Scar Pregnancy: A Single-Institution Retrospective Review / P. Giampaolino, N. De Rosa, I. Morra [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 5. – P. 647–648.
236. Management of major obstetric hemorrhage prior to peripartum hysterectomy and outcomes across nine European countries / A. F. Kallianidis, A. Maraschini, J. Danis [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100 (7). – P. 1345–1354.
237. Maternal and neonatal outcomes in planned versus emergency cesarean delivery for placenta accreta spectrum: A multinational database study / M. Morlando, A. Schwickert, V. Stefanovic [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Vol. 100 (Suppl 1). – P. 41–49.

238. Maternal Serum VEGF Predicts Abnormally Invasive Placenta Better than NT-proBNP: a Multicenter Case-Control Study / A. Schwickert, F. Chantraine, L. Ehrlich [et al.] // *Reprod Sci.* – 2021. – Vol. 28 (2). – P. 361–370.

239. Maternal Serum α -Fetoprotein Levels during Pregnancy and Testicular Cancer in Male Offspring: A Cohort Study within a Danish Pregnancy Screening Registry / C. S. Uldbjerg, Y. H. Lim, C. H. Glazer [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19(21). – P. 14112.

240. Matsuzaki, S. Delayed hysterectomy versus continuing conservative management for placenta percreta: which is better? / S. Matsuzaki, B. H. Grubbs, K. Matsuo // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223 (2). – P. 304.

241. McCall, S. J. Between the UK and France: a population-based comparative study / S. J. McCall, C. Deneux-Tharaux, L. Sentilhes // *BJOG.* – 2022. – Vol. 129 (10). – P. 1676–1685.

242. Meta-analysis for the relationship between circulating pregnancy-associated plasma protein A and placenta accreta spectrum / Y. Li, Y. Meng, Y. Chi [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102 (47). – P. e34473

243. Minimally Invasive Treatment of Cesarean Scar and Cervical Pregnancies Using a Cervical Ripening Double Balloon Catheter: Expanding the Clinical Series / A. Monteagudo, G. Cali, A. Rebarber [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2019. – Vol. 38 (3). – P. 785–793.

244. miR-193a-3p mediates placenta accrete spectrum development by targeting EFNB2 via epithelial-mesenchymal transition pathway under decidua defect conditions / N. Li, R. Hou, T. Yang, [et al.] // *Front Mol Biosci.* – 2020. – Vol. 7. – P. 613802.

245. MRI-radiomics-clinical-based nomogram for prenatal prediction of the placenta accreta spectrum disorders / L. Peng, X. Zhang, J. Liu [et al.] // *Eur Radiol.* – 2022. – Vol. 32 (11). – P. 7532–7543.

246. Murji, A. Planned cesarean hysterectomy for placenta accreta spectrum: safe with the right team / A. Murji, N. Papalia, S. R. Hobson // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227(2). – P. 364-365.

247. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum / E. Jauniaux, D. Jurkovic, A. M. Hussein [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 227 (3). – P. 384–391.
248. Noël, L. Cesarean scar pregnancy: diagnosis, natural history and treatment / L. Noël, B. Thilaganathan // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 34 (5). – P. 279–286.
249. Obstetric hemorrhage risk assessment tool predicts composite maternal morbidity / E. L. Colalillo, A. D. Sparks, J. M. Phillips [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 14709.
250. Ornaghi, S. Characteristics and outcomes of pregnant women with placenta accreta spectrum in Italy: A prospective population-based cohort study / S. Ornaghi, A. Maraschini, S. Donati // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16 (6). – P.252–254.
251. Outcome of cesarean scar pregnancy according to gestational age at diagnosis: A systematic review and meta-analysis / I. Timor-Tritsch, D. Buca, D. Di Mascio [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 53–59.
252. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis / G. Cali, I. E. Timor-Tritsch, J. Palacios-Jaraquemada [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 51 (2). – P. 169–175.
253. Outcome of cesarean scar pregnancy treated with local methotrexate injection / L. M. Tam, T. Kotani, T. M. Linh [et al.] // *Nagoya J Med Sci.* – 2020. – Vol. 82 (1). – P.15–23.
254. Outcomes associated with peripartum hysterectomy in the setting of placenta accreta spectrum disorder / E. Overton, T. Wen, A. M. Friedman [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5(12). – P. 101174.
255. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum / L. C. Zuckerwise, A. M. Craig, J. M. Newton, [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (2). – P. 179.e1-179.e9.

256. Outcomes of reproduction following cesarean scar pregnancy treatment: A systematic review and meta-analysis / J. Wu, J. Ye, Z. Ou Yang [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 262. – P. 80–92.

257. Outcomes of subsequent births after placenta accreta spectrum / H. J. Baldwin, T.A. Nippita, S. Torvaldsen [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 136 (4). – P. 745–755.

258. OuYang, Z. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series for cesarean scar pregnancy: each treatment option has its indications / Z. OuYang, J. Wu, B. Zhong // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224. – P. 134–135.

259. Park, H. S. Management of massive hemorrhage in pregnant women with placenta previa / H. S. Park, H. S. Cho // *Anesth Pain Med (Seoul).* – 2020. – Vol. 15 (4). – P. 409– 416.

260. Pathologically diagnosed placenta accreta spectrum without placenta previa: a systematic review and meta-analysis / S. Sugai, K. Yamawaki, T. Sekizuka [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5 (8). – P. 101027.

261. Penzhoyan, G. A. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders / G. A. Penzhoyan, T. B. Makukhina // *J Perinat Med.* – 2019. – Vol. 48 (1). – P. 21–26.

262. 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 Imaging.* – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 50.

263. Perinatal Research Consortium. Evaluation of classic and novel ultrasound signs of placenta accreta spectrum / D. W. Skupski, C. M. Duzyj, J. Scholl // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 59 (4). – P.465–473.

264. Peripartum hysterectomy clinical characteristics and outcomes – a hospital based retrospective audit study. / A. M. Nor, K. Jagdeesh, F. A. S. Mohd [et al.] // *Med J Malaysia.* – 2023. – Nov. – Vol.78 (6). – P. 756–762

265. Peripartum hysterectomy due to severe postpartum hemorrhage: A hospital-based study / S. Pettersen, R. S. Falk, S. Vangen [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2022. – Vol. 101 (7). – P. 819–826.
266. Petrie, A. Medical statistics at a glance / A. Petrie, S. Caroline. – 4-th edition. Hoboken. – NJ: Wiley-Blackwell, 2020. – 208 p.
267. Pineles, B. L. Is conservative management of placenta accreta spectrum disorders practical in the United States? / B. L. Pineles, B. M. Sibai, L. Sentilhes // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5 (3). – P. 100749.
268. Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders: incidence, risk factors and outcomes of different management strategies in a tertiary referral hospital in Minia, Egypt: a prospective study/ S. El Gelany, M. H. Mosbeh, E. M. Ibrahim [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 313.
269. Placenta Accreta Spectrum and Hysterectomy Prediction Using MRI Radiomic Features / K. Leitch, M. Shahedi, J. D. Dormer, [et al.] // *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* – 2022. – Feb-Mar. – P. 12033:120331I.
270. Placenta Accreta Spectrum Disorder: Uterine Dehiscence, Not Placental Invasion / B. D. Einerson, J. Comstock, R. M. Silver [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 135 (5). – P.1104–1111.
271. Placenta accreta spectrum disorders clinical practice guidelines: A systematic review / G. Capannolo, A. D'Amico, S. Alameddine [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2023. – Vol. 49 (5). – P. 1313–1321.
272. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique / J. M. Palacios-Jaraquemada, A. Fiorillo, J. Hamer [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35 (2). – P. 275–282.
273. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers / H. C. Bartels, J.D. Postle, P. Downey [et al.] // *Dis Markers.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1507–1674.

274. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics / S. A. Shainker, R. M. Silver, A. M. Modest [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223 (3). – P. 433.e1-433.e14.
275. Placenta Accreta: A Spectrum of Predictable Risk, Diagnosis, and Morbidity / C. M. Duzyj, A. Cooper, M. Mhatre [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 1031–1038.
276. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. / E. Jauniaux, Z. Alfirevic, A. G. Bhide [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126 (1). – P.e1-e48.
277. Placenta previa may acquire invasive nature by factors associated with epithelial-mesenchymal transition and matrix metalloproteinases / H. Soyama, M. Miyamoto, H. Ishibashi [et al.] // *J ObstetGynaecol Res.* – 2020.
278. PlGF Immunological Impact during Pregnancy / L. Albonici, M. Benvenuto, C. Focaccetti [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (22). – P. 8714.
279. 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 Pediatr Pathol.* – 2021. – Vol. 40 (3). – P. 222–232.
280. Postpartum Hemorrhage Trends and Outcomes in the United States, 2000–2019 / C. M. Corbetta-Rastelli, A. M. Friedman, N. C. Sobhani [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 141(1). P. – 152–161.
281. Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Review of Guidelines / S. Giouleka, I. Tsakiridis, I. Kalogiannidis [et al.] // *Obstet Gynecol Surv.* – 2022. – Vol. 77 (11). – P. 665–682.
282. Predicting Placenta Accreta Spectrum: Validation of the Placenta Accreta Index / S. K. Happe, C.S. Yule, C.Y. Spong [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2021. – Vol. 40 (8). – P. 1523–1532.
283. Predicting postpartum haemorrhage: A systematic review of prognostic models / B. L. Carr, M. Jahangirifar, A. E. Nicholson [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2022. – Vol. 62(6). – P. 813-825.

284. Predicting risk of postpartum haemorrhage: a systematic review / C. Neary, S. Naheed, D. McLernon [et al.] // BJOG. – 2021. – Vol. 128 (1). – P.46–53.

285. Prediction and Risk Reduction of Clinical Outcomes of Placenta Accreta Spectrum / M. I. Ateya, A. S. Sedik, I.A. Ahmed [et al.] // Placenta Accreta Spectrum / S. A. Shazly, A. A. Nassr. ed. – Cham: Springer, 2023. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-031-10347-6_10 (дата обращения: 08.03.2023).

286. Prediction of clinical outcomes in women with placenta accreta spectrum using machine learning models: an international multicenter study / S. A. Shazly, I. Hortu, J. C. Shih [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35 (25). – P. 6644–6653.

287. Prediction of placenta accreta spectrum by a scoring system based on maternal characteristics combined with ultrasonographic features / Y. Gao, X. Gao, J. Cai [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 60 (6). – P. 1011–1017.

288. Prediction of placenta accreta spectrum by combining deep learning and radiomics using T2WI: a multicenter study / Z. Ye, R. Xuan, M. Ouyang [et al.] // Abdom Radiol (NY). – 2022. – Vol. 47 (12). – P. 4205–4218.

289. Prediction of placenta accreta spectrum in patients with placenta previa using clinical risk factors, ultrasound and magnetic resonance imaging findings / V. Romeo, F. Verde, L. Sarno [et al.] // Radiol Med. – 2021. – Vol. 126 (9). – P. 1216–1225.

290. Prediction of placenta accreta spectrum in patients with placenta previa using a clinical, US and MRI combined model: A retrospective study with external validation / S. Maurea, F. Verde, V. Romeo [et al.] // Eur J Radiol. – 2023. – Vol. 168. – P. 111116.

291. Prediction of success of uterus-preserving management in women with placenta accreta spectrum (CON-PAS score): A multicenter international study / S. A. Shazly, I. Hortu, J. C. Shih [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – Vol. 154 (2). – P. 304–311.

292. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum / A. Faraji, M. Akbarzadeh-Jahromi, S. Bahrami [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol. 42 (5). – P. 900–905.

293. Prenatal Diagnosis of Abnormal Invasive Placenta by Ultrasound: Measurement of Highest Peak Systolic Velocity of Subplacental Blood Flow / J. Zhang, H. Li, F. Wang [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2018. – Vol. 44 (8). – P. 1672–1678.
294. Prenatal planning of placenta previa: diagnostic accuracy of a novel MRI-based prediction model for placenta accreta spectrum (PAS) and clinical outcome / A. Delli Pizzi, A. Tavoletta, R. Narciso [et al.] // *Abdom Radiol (NY)*. – 2019. – Vol. 44 (5). – P. 1873–1882.
295. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders / G. Cali, F. Forlani, C. Lees [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53. – P. 752–760.
296. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and metaanalysis / E. Jauniaux, C. Bunce, L. Grønbeck [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221 (3). – P. 208-218.
297. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study / C. N. Liu, F. B. Yu, Y. Z. Xu [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 332.
298. Prevalence of Sonographic Markers of Placenta Accreta Spectrum in Low-Risk Pregnancies / J. Philips, M. Gurganus, S. De Shields [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2019. – Vol. 36 (8). – P. 733–780.
299. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP); an international consensus / Z. Alfirovic, A.-W. Tan, S. L. Collins [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 276–278.
300. Proposed for standardized ultrasound descriptions of abnormally invasive placenta (AIP) / S. L. Collins, A. Ashcroft, T. Braun [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 47. – P. 271–275.
301. Prospective evaluation of impact of post-Cesarean section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder / A. M. Hussein, R. A. Elbarmelgy, R. M. Elbarmelgy [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 59 (4). – P. 474–482.

302. Recurrent Cesarean scar pregnancy: case series and literature review / I. E. Timor-Tritsch, G. Horwitz, F. D'Antonio [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58 (1). – P.121–126.

303. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta / Büke B, Akkaya H, Demir S [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (1). – P. 59–62.

304. Reproductive factors and the risk of incident dementia: A cohort study of UK Biobank participants / J. Gong, K. Harris, S. A. E. Peters [et al.] // *PLoS Med.* – 2022. – Vol. 19 (4). – P. e1003955.

305. Reproductive outcome after cesarean scar pregnancy: A systematic review and meta-analysis / M. Morlando, D. Buca, I. Timor-Tritsch [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99. – P.1278–1289.

306. Reproductive outcomes of cesarean scar pregnancies treated with uterine artery embolization combined with curettage / Y. T. Chen, Y. C. Chen, M. Chen, [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 61 (4). – P. 601–605.

307. Risk factor assessment and adverse outcome prediction of placenta accreta in pregnant women after cesarean section complicated with placenta previa: a national multicenter retrospective study / G. Q. Bai, W. L. Chen, X. H. Huang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2023. – Vol. 58(1). – P. 26–36.

308. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis / H. B. Ende, M. J. Lozada, D. H. Chestnut [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137 (2). – P. 305–323.

309. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort / Z. S. Bowman, A. G. Eller, T. R. Bardsley [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2014. – Vol. 31 (9). – P.799–804.

310. Risk factors for postpartum haemorrhage in women with histologically verified placenta accreta spectrum disorders: a retrospective single-centre cross-sectional study / N. Ghaem Maghami, F. Helfenstein, G. Manegold-Brauer [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 786.

311. Risk factors, histopathology and diagnostic accuracy in posterior placenta accreta spectrum disorders: systematic review and meta-analysis / S. Tinari, D. Buca, G. Cali [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 57 (6). – P. 903–909.

312. Role of collateral embolization in addition to uterine artery embolization followed by hysteroscopic curettage for the management of cesarean scar pregnancy / G. Zhang, J. Li, J. Tang [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 502.

313. Role of Placenta Accreta Index for Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum in High-Risk Patients / S. Bansal, J. Suri, S.K. Bajaj[et al.] // *J Obstet Gynaecol India.* – 2022. – Vol. 72 (Suppl 1). – P. 55–60.

314. Role of scaling combination of risk factors in clinical and imaging findings during pregnancy in predicting placenta accreta spectrum / A. Mohammadi, Z. Bouzari, K. Hajian-Tilaki [et al.] // *Caspian J Intern Med.* – 2022. – Vol. 13 (1). – P. 10–15.

315. Screening for morbidly adherent placenta in early pregnancy / J. Panaiotova, M. Tokunaka, K. Krajewska [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 101–106.

316. Screening for placenta accreta spectrum in Canada in early pregnancy: analysis of retrospectively deemed high-risk women candidates for screening / F. H. Mendoza, S. Hobson, R. Windrim [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2021. – Vol. 58 (Suppl. 1). – P. 4.

317. 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 Childbirth.* – 2023. – Vol. 23 – Iss. 1. – P. 508.

318. Screening, Diagnosis, and Management of Placenta Accreta Spectrum Disorders / S. R. Hobson, J. C. Kingdom, A. Murji [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2019. – Vol. 41. – P. 1035–1049.

319. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study / A. Berezowsky, J. Pardo, M. Ben-Zion [et al.] // *Fetal Diagn Ther.* – 2019. – Vol. 46 (3). – P. 187–192.

320. Serum Angiogenic and Anti-angiogenic Markers in Pregnant Women with Placenta Percreta / H. Uyanikoğlu, A. İncebıyık, A. B. Turp [et al.] // *Balkan Med J.* – 2018. – Vol. 35. – P. 55–60.
321. Serum angiogenic profile in abnormal placentation / E. Biberoglu, A. Kirbas, K. Daglar [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29 (19). – P. 3193–3197.
322. Serum miRNA biomarker discovery for placenta accreta spectrum / S. Chen, D. Pang, Y. Li [et al.] // *Placenta.* – 2020. – Vol. 101. – P. 215–220.
323. Sethumadhavan, B. Retrospective analysis of placenta accreta spectrum in a tertiary care centre / B. Sethumadhavan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56 (Suppl. 1). – P. 271.
324. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: A multimodality brain imaging study / A. Rahman, E. Schelbaum, K. Hoffman [et al.] // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95 (2). – P. e166-e178.
325. Shaikh, S. A. Measures Derived from a 2*2 Table for an Accuracy of a Diagnostic Test / S. A. Shaikh // *Biomet Biostat.* – 2011. – Vol. 2. – P. 128.
326. Shainker, S. A. One step closer to reducing PAS morbidity / S. A. Shainker // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. – Jun. – Vol. 100 (6). – P. 995-996.
327. Silva, B. Cesarean Scar Pregnancy: A systematic review on expectant management / B. Silva, P. Viana Pinto, M. A. Costa // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2023. – Vol. 288. – P. 36–43.
328. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #49: Cesarean scar pregnancy / R. Miller, I. E. Timor-Tritsch, C. Gyamfi-Bannerman // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 222 (5). – P. B2–B14.
329. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorder / P. Jha, L. Pöder, C. Bourgioti [et al.] // *Eur Radiol.* – 2020. – Vol. 30(5). – P. 2604–2615.

330. Society of Gynecologic Oncology; American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal–Fetal Medicine/ Placenta Accreta Spectrum / .G. Cahill, R. Beigi, R. P. Heine [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 219 (6). – P. B2–B16.

331. Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1: Role in placenta accreta spectrum disorder [version 4; peer review: 2 approved] / S. Lumbanraja, M. R. Yaznil, A. M. Siahaan [et al.] // *F1000Res.* – 2021. – Vol. 10. – P. 618.

332. Special Report of the Society for Maternal-Fetal Medicine Placenta Accreta Spectrum Ultrasound Marker Task Force: Consensus on definition of markers and approach to the ultrasound examination in pregnancies at risk for placenta accreta spectrum / S. A. Shainker, B. Coleman, I. E. Timor-Tritsch [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 224 (1). – P. B2–B14.

333. Stepan, H. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome / H. Stepan, M. Hund, T. Andraczek // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75 (4). – P. 918–926.

334. Subsequent Fertility in Women Treated for Cesarean Scar Pregnancy With Hysteroscopy: A 5-Year Follow-Up Descriptive Study in a Tertiary Hospital / X. Sun, Y. Liu, Y. Tang [et al.] // *Front Endocrinol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 647–659.

335. Subsequent pregnancy outcomes and recurrence in women with previous Cesarean scar pregnancy: a 3-year follow-up study in a tertiary hospital / Y. Tang, Y. Liu, H. Yu [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 58 (1). – P. 143–144.

336. Subsequent pregnancy outcomes and risk factors following conservative treatment for placenta accreta spectrum: a retrospective cohort study/ H. Zhao, C. Liu, H. Fu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2023. – Vol. 5 (12). – P. 101189.

337. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography / I. E. Timor-Tritsch, A. Monteagudo, E. O. Mandeville [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 170 (3). – P. 737–739.

338. Surgical outcomes of cesarean scar pregnancy: an 8-year experience at a single institution / X. Xu, D. Li, L. Yang [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2021. – Vol. 303 (5). – P. 1223–1233.

339. Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders: correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome / J. M. Palacios-Jaraquemada, F. D'Antonio, D. Buca [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 33 (19). – P. 3377–3384.

340. Terms and definitions for describing myometrial pathology using ultrasonography / T. Van den Bosch, M. Dueholm, F. G. Leone [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 46. – P. 284–298.

341. The Association between Placenta Accreta Spectrum Severity and Incidence of Small for Gestational Age Neonates / S. E. Detlefs, D. A. Carusi, A. M. Modest [et al.] // Am J Perinatol. – 2023. – Vol. 40 (1). – P. 9–14.

342. The association between uterine adenomyosis and adverse obstetric outcomes: A propensity score-matched analysis / R. S. Mandelbaum, S. J. F. Melville, C. J. Violette, [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2023. – Vol. 102 (7). – P. 833–842.

343. 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.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2023. – Vol. 36 (1). – P. 2183744.

344. The effect of abnormal placentation on maternal serum fetal fraction of cell-free DNA / M. Rodriguez, E.L. Smith, L.M. Silva et al. // J Perinat Med. – 2022. – Vol. 51 (1). – P. 97–101.

345. The impact of preoperative ultrasound and intraoperative findings on surgical outcomes in patients at high risk of placenta accreta spectrum / A. M. Hussein, K. Fox, A. Bhide, [et al.] // BJOG. – 2023. – Vol. 130 (1). – P.42–50.

346. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / T. El Shamy, S. A. K. Amer, A. A. Mohamed [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2020. – Vol. 99 (1). – P. 16–23.

347. The management of caesarian scar pregnancy with or without a combination of methods prior to hysteroscopy: Ovarian reserve trends and patient outcomes / M. Shao, F. Tang, L. Ji [et al.] // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2022. – Vol. 51 (8). – P. 102417.

348. The maximum length of T2-dark intraplacental bands may help predict intraoperative haemorrhage in pregnant women with placenta accreta spectrum (PAS) / X. Wu, R. Zhou, M. Lin [et al.] // *Abdom Radiol (NY).* – 2022. – Vol. 47 (10). – P. 3594–3603.

349. The prenatal diagnostic indicators of placenta accreta spectrum disorders / X. Wu, H. Yang, X. Yu [et al.] // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9 (5). – P. e16241.

350. The role of ultrasound in prediction of intra-operative blood loss in cases of placenta accreta spectrum disorders / A. M. Hussein, M. Momtaz, A. Elsheikhah [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 302 (5). – P. 1143–1150.

351. The use of magnetic resonance imaging to predict placenta previa with placenta accreta spectrum / H. Ishibashi, M. Miyamoto, H. Shinmoto [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99 (12). – P. 1657–1665.

352. Third-trimester ultrasound for antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum in women with placenta previa: results from the ADoPAD study / N. Fratelli, F. Prefumo, C. Maggi [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – Vol. 60 (3). – P. 381–389.

353. Tokue, H. Risk factors of MRI findings for predicting patient outcomes of placenta accreta spectrum and placenta previa after prophylactic balloon occlusion of the internal iliac artery / H. Tokue, A. Tokue, Y. Tsushima // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2023. – Vol. 282. – P. 31–37.

354. Trends, characteristics, and outcomes of placenta accreta spectrum: A national study in the United States / S. Matsuzaki, R. S. Mandelbaum, R. N. Sangara [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 225. – P. 534.e1-534.e38.

355. Trophoblast invasion: Lessons from abnormally invasive placenta (placenta accreta) / N. P. Illsley, S. C. DaSilva-Arnold, S. Zamudio [et al.] // *Placenta.* – 2020. – Vol. 102. – P.61–66.

356. Tsolakidis, D. Pregnancy-Related Hysterectomy for Peripartum Hemorrhage: A Literature Narrative Review of the Diagnosis, Management, and Techniques / D. Tsolakidis, D. Zouzoulas, G. Pados // *Biomed Res Int.* – 2021. – Vol. 6. – P. 9958073.

357. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies / D. Zhu, H. F. Chung, A. J. Dobson [et al.] // *Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 35 (8). – P. 1933–1943.

358. Ultrasound predictors of candidates for segmental resection in pregnant with placenta accreta/ E. Bostancı, C. Kılıccı, E. Özkaya [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33 (6). – P. 1004–1007.

359. Umaphathy, A. Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies / A. Umaphathy, L. W. Chamley, J. L. James // *Angiogenesis.* – 2020. – Vol. 23 (2). – P.105–117.

360. Unveiling the role of microRNA-7 in linking TGF-beta-Smad-mediated epithelial-mesenchymal transition with negative regulation of trophoblast invasion / J. C. Shih, H. H. Lin, A. C. Hsiao [et al.] // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33 (5). – P. 6281–6295.

361. Urological complications in women undergoing Cesarean section for placenta accreta spectrum disorders: systematic review and meta-analysis / A. Lucidi, E. Jauniaux, A. M. Hussein [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2023. – Vol. 62 (5). – P. 633-643.

362. Validation of a scoring system for prediction of obstetric complications in placenta accreta spectrum disorders / W. Zheng, H. Zhang, J. Ma [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35 (21). – P. 4149–4155.

363. Verschoor, C. P. Frailty Is Inversely Related to Age at Menopause and Elevated in Women Who Have Had a Hysterectomy: An Analysis of the Canadian

Longitudinal Study on Aging / C. P. Verschoor, H. Tamim // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2019. – Vol. 74 (5). – P. 675–682.

364. Weintraub, A. Y. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse / A. Y. Weintraub, H. Gliner, N. Marcus-Braun / Int Braz J Urol // 2020. – Vol. 46 (1). – P. 5–14.

365. What is new in peripartum hysterectomy? A seventeen year experience in a tertiary hospital / G. Y. Yildirim, N. Koroglu, A. Akca [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 60(1). – P. 95– 98.

366. Wilson, J. M. G. Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. – 1968. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/3765> (дата обращения: 23.05.2022).

367. Wu, S. Abnormal placentation: Twenty-year analysis / S. Wu, M. Kocherginsky, J. U. Hibbard // Am J Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 192 (5). – P.1458–1461.

368. Yang, X. Deep Learning Algorithm-Based Ultrasound Image Information in Diagnosis and Treatment of Pernicious Placenta Previa / X. Yang, Z. Chen, X. Jia // Comput Math Methods Med. – 2022. – Vol. 2022. – P. 3452176.

369. Zhang, T. Potential Serum Biomarkers in Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum / T. Zhang, S. Wang // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 30 (9). – P. 860186.

370. Zhou, C. Clinical Analysis of Factors Influencing the Development of Placenta Praevia and Perinatal Outcomes in First-Time Pregnant Patients / C. Zhou, Y. Zhao, Y. Li // Front Surg. – 2022. – Vol. 9. – P. 862655.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Протокол ультразвукового исследования до 11 недель беременности

Показания: рубец на матке

ФИО _____; Возраст _____ лет; Дата исследования _____ г.
 Дата начала последней менструации _____, срок беременности _____ нед _____ дней
 Дополнительно _____
 УЗ сканер _____, УЗ-доступ _____, $Tb \leq 1,0$ _____
 Матка расположена _____
 Миометрий (особенности) _____
 Рубец на матке (визуализируется, локализация) _____
 Деформация контура матки в области рубца (ниша, выбухание) _____
 Особенности экоструктуры миометрия в области рубца _____
 Минимальная толщина (мм) стенки матки в области рубца _____
 Плодное яйцо визуализируется: _____ количество _____, СВД (мм) _____
 Форма плодного яйца (овоидная, неправильная, треугольная, др.) _____
 Желточный мешок: наличие _____, количество _____, диаметр (мм) _____,
 Структура желточного мешка (кольцевидный, гиперэхогенный, другое) _____
 Эмбрион: наличие _____, длина (мм) _____,
 Сердцебиение эмбриона: наличие _____, ритмичность _____, ЧСС _____ уд в мин
 Режим определения ЧСС (М-режим, доплерометрия) _____
 Соответствие: СВД плодного яйца - менструальному сроку гестации _____,
 Длины эмбриона - менструальному сроку гестации _____,
 Длины эмбриона - СВД плодного яйца _____,
 Хорион: толщина (мм) _____, дифференцировка _____, локализация (при наличии
 дифференцировки) _____, структура _____
 Положение плодного яйца в матке: верхняя половина (норма), низкое положение (нижняя
 половина, область рубца без ниши, в нише, на уровне перешейки матки, в цервикальном
 канале), другое _____
 Шейка матки: длина сомкнутой части _____ мм ниже ПЯ, а если ПЯ в цервикальном канале –
 наличие (длина сомкнутой части _____ мм) выше плодного яйца
 Правый яичник: положение, размеры (ДхШхТ, мм / объем, куб.см.) _____
 Особенности структуры _____
 Левый яичник: положение, размеры (ДхШхТ, мм / объем, куб.см.) _____
 Особенности структуры _____
 Ретрохориальные гематомы _____
 Дополнительно при низком положении ПЯ:
 смещаемость ПЯ при тракциях вагинальным датчиком _____
 перихориальная гиперваскуляризация миометрия (ЦДК): _____ (соблюден принцип ALARA)
 деформация наружного контура матки в области имплантации _____
 эконегативные зоны в трофобласте: _____
 Задняя стенка мочевого пузыря: контур _____ эхо-структура _____
 Заключение: _____
 Рекомендации: _____
 Подпись _____

ФИО врача УЗД

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Протокол ультразвукового исследования с фокусированной оценкой признаков вставания хориона в 11-14 недель беременности

Показания:

- рубец на матке;
- вставание плаценты в анамнезе;
- низкое положение плодного яйца по данным УЗИ до 11 недель

ФИО _____ . Возраст _____ лет. Дата исследования _____ г.
Дата начала последней менструации _____, срок беременности _____ нед ____ дней

Стандартный протокол скринингового УЗ-исследования 11+0-13+6 недель

Критерии исследования соблюдены:

трансвагинальный доступ _____, ортогональное сечение _____, умеренное наполнение мочевого пузыря _____

Плacentация по рубцу _____

Деформация контура матки в области рубца (ниша, выбухание) _____

Минимальная толщина (мм) стенки матки в области рубца _____

Отсутствие визуализации миометрии в зоне плацентации _____

Прерывистость стенки мочевого пузыря _____

Структура ворсинчатого хориона (лакуны) _____

Наличие ретрохориальной гематомы _____

ЦДК (критерии безопасности соблюдены: $TIb < 1,0$ _____; принцип ALARA _____):

Субхориальная гиперваскуляризация _____

Утеро-везикальная гиперваскуляризация _____

Заключение: вероятность вставания хориона (низкая, умеренная, высокая).

.

Подпись _____

ФИО врача УЗД

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Протокол ультразвукового исследования с фокусированной оценкой признаков вставания плаценты в 16 и более недель беременности

Показания:

- предлежание плаценты;
- плацентации по рубцу;
- вставание плаценты в анамнезе;
- признаки вставания по данным УЗИ в 11-14 недель беременности;
- низкое положение плодного яйца по данным УЗИ до 11 недель

ФИО _____ . Возраст _____ лет. Дата исследования _____ г.
 Дата начала последней менструации _____, срок беременности _____ нед _____ дней
 Данные анамнеза: количество рубцов на матке _____, в т.ч. не связанных с кесаревым сечением _____, число кесаревых сечений _____, в том числе корпоральных _____.
 Трансабдоминальное исследование. (Критерии соблюдены - умеренное наполнение мочевого пузыря): _____
 Положение плаценты: стенка матки _____ (передняя, задняя, дно матки, другое)
 Толщина плаценты _____ мм,
 Признаки предлежания: _____
 Асимметрия толщины плаценты _____, при наличии асимметрии: толщина верхней трети _____ мм, толщина нижней трети _____ мм.
 Трансвагинальное исследование:
 Положение нижнего края плаценты: нижний край $\leq 2,0$ см от внутреннего зева, достигает внутреннего зева, покрывает внутренний зев
 Длина шейки матки _____, мм
 Пенетрация сосудов плаценты в строуму шейки матки (ЦДК) _____
 Признаки вставания, которые оцениваются независимо от доступа (трансабдоминальный/трансвагинальный)
 Выбухание контура матки в области плацентации _____
 Утрата гипоехогенной субплацентарной зоны _____
 Минимальная толщина (мм) стенки матки в области рубца _____
 Отсутствие визуализации миометрии в зоне плацентации _____
 Множественные плацентарные лакуны _____
 Нарушение целостности серозы матки _____
 Прерывистость стенки мочевого пузыря _____
 Экзофитные массы в мочевом пузыре _____
 ЦДК (критерии безопасности соблюдены: ТИb $< 1,0$ _____; принцип ALARA _____)
 Субплацентарная гиперваскуляризация _____
 Утеро-везикальная гиперваскуляризация _____
 Сосудистые «мостики» _____
 Сосуды, питающие лакуны _____
 При технической возможности:
 Интраплацентарная гиперваскуляризация (3Д) _____
 Вовлечение параметриев _____
 Заключение: вероятность вставания плаценты (низкая, умеренная, высокая).
 Распространенность – локальная, диффузная.
 Подпись _____

ФИО врача УЗД