

Макухина Татьяна Борисовна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

**Научный консультант:**

заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии и перинатологии ФПК и ППС  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Пенжоян  
Григорий Артёмович**

**Официальные оппоненты:**

заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии № 2  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Баринов  
Сергей Владимирович**

заведующий кафедрой акушерства и  
гинекологии с клиникой ИМО  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор

**Зазерская  
Ирина Евгеньевна**

профессор кафедры клинической и  
ультразвуковой диагностики ФУВ  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
доктор медицинских наук

**Чечнева  
Марина Александровна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6).

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru> «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Вростание плаценты (ВП) является причиной массивных кровотечений, угрожающих жизни как матери, так и плода. Эта патология встречается с частотой 0,01%–1,0% живорождений (Jauniaux E. et al., 2019), занимает второе место в структуре материнской смертности от кровотечений и повышает число случаев «near miss» на фоне профузного кровотечения с массивной кровопотерей (Гуменюк Е.Г. и соавт., 2020; Оленев А.С. 2022). ВП является самым частым показанием к удалению матки в родах (Баринов С.В. и соавт., 2022; Pettersen S. et al., 2022) и нередко осложняется ранениями смежных органов, коагулопатиями, повреждениями легких, инфекцией и острой почечной недостаточностью. Риск смерти при ВП в 25 раз выше в сравнении с гистерэктомией вне беременности (Tsolakidis D. et al., 2021). Точное определение акушерского риска при наличии механизмов воздействия с целью его снижения — это прогностический ориентир успешного исхода беременности (Радзинский В.Е. и соавт., 2021).

**Степень разработанности темы.** Остается нерешённой проблема выявления патологической плацентации в первом триместре при завершении ситуации успешным деторождением без серьезных осложнений (Jauniaux E. et al., 2022). Не реализован потенциал снижения акушерского риска за счет своевременной маршрутизации. В рутинной практике диагностика базируется на данных методов визуализации [ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ)] с учетом оперативного анамнеза [кесарева сечения (КС)]. Согласно метаанализам, специфичность УЗИ составляет всего 83,0–83,4%, специфичность МРТ также не превышает 83,1–87,0% (Hong S. et al., 2022; De Oliveira Carniello M. et al., 2022), что допускает вероятность ложноположительного диагноза с последующим досрочным родоразрешением пациентки без ВП, в особенности при наличии предлежания плаценты в области рубца на матке. Частота гистерэктомии (ГЭ) при отсутствии ВП, по данным гистологического исследования, варьирует от 2% до 15% (Salmanian B. et al., 2021; Harpe S.K. et al., 2021). Частота рецидива после органосохраняющего лечения точно не определена и колеблется от 5% до 40% (Baldwin H. et al., 2020; Tang Y. et al., 2021).

Мультифакторность патологической инвазии трофобласта определяет возможности повышения точности прогнозирования с учетом специфичных биомаркеров (Лукашевич А.А. и соавт., 2020; Schwickert A. et al., 2021; Arakaza A. et al. 2023). С этих позиций перспективны факторы ангиогенеза (сосудистый эндотелиальный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, плацентарный фактор роста) как потенциальные индикаторы инвазивного потенциала плаценты (Faraji A. et al., 2021; Zhang F. et al., 2022). Однако особенности их экспрессии при ВП, равно как и вклад в его патогенез на морфологическом уровне, изучены

недостаточно (Jauniaux E. et al., 2022; Arakaza A. et al., 2023). Перспективно повышение точности пренатальной диагностики ВП путём использования мультипараметрических моделей. Модели на основе нейронных сетей для прогнозирования результата предусматривают сложные взаимодействия между всеми переменными, включая неизвестные, позволяют автоматизировать сортировку пациенток для решения прогностических задач и могут стать основой систем поддержки принятия врачебных решений (Боровиков В.П. 2021; Rajula H. et al., 2020; Ateya M. I. et al., 2023). Всё 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 клиничко-анамнестические факторы, значимые для прогнозирования риска вращающейся плаценты в разные сроки беременности.

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

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

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

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

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

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

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

**Научная новизна.** Научно аргументирована стратегия снижения акушерского риска при ведении беременных с ВП. Определены наиболее значимые факторы, влияющие на патогенез ВП и реализацию риска его осложнений. Дополнены сведения о клиническо-анамнестических факторах риска ВП как осложнения гестации. Сформулированы патогенетические детерминанты макроскопических особенностей ВП, 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 ВП.

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

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

Разработаны модели математического прогнозирования вероятности ВП для первого триместра беременности, учитывающие клинические и инструментальные данные, а также уровни сывороточных биомаркеров. Впервые создан нейросетевой алгоритм дифференциальной диагностики ВП 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 ВП.

**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 ВП. Научно обоснована возможность дородовой диагностики ВП с использованием сывороточных биомаркеров.

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

Практическому здравоохранению предложен научно обоснованный алгоритм прогнозирования осложнений ВП, 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 ВП 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 ВП 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 вращанию плаценты» (№ 48-02.1-32-14839/22 от 24.06.2022 г.).

**Методология и методы исследования.** Настоящее наблюдательное сравнительное исследование, включающее ретроспективный и проспективный этапы, выполнено в 2018–2022 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Г.А. Пенжоян). Клинические базы: ГБУЗ «ККБ № 2» (гл. врач – д.м.н., проф. С.А. Габриэль), ГБУЗ ДККБ (гл. врач – д.м.н., проф. Е.И. Клещенко), ГБУЗ «ГКБ № 1 г. Краснодара» МЗ КК (гл. врач – к.м.н. В.В. Курносенков). Перинатальный центр (ПЦ) ГБУЗ «ККБ № 2», где выполнялся основной объем исследования, концентрирует пациенток с ВП в пределах Краснодарского края согласно маршрутизации (Приказы министерства здравоохранения Краснодарского края (МЗ КК) от 29.04.2014 г. № 1994; далее от 17.12.2020 г. № 6252 «Об оказании медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» в Краснодарском крае»).

На первом этапе для решения поставленных задач была выполнена стратификация пациенток с высоким риском ВП [предлежание плаценты (ПП), подозрение на вращение по данным УЗИ и/или МРТ], родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» в 2014–2020 гг., на группы: основная группа – вращение плаценты (ВП); группа сравнения – ПП без вращаения. Группу контроля формировали из числа беременных с факторами риска (рубец на матке) и нормальной плацентацией без ВП или ПП, 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 (Petrie A. et al., 2020).

Для сравнения исходов беременности с патологической имплантацией/плацентацией, завершившейся в разные сроки гестации, была сформирована группа сравнения 1, в которую включали случаи беременностей, осложнившихся патологической имплантацией/беременностью в рубце в первом триместре, ВП 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,  $\beta$ -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 предложенного алгоритма в области 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 (группа наблюдения) у женщин после органосохраняющего завершения гестации, осложнившейся патологической имплантацией/ВП, в основной группе и группе сравнения 1 (Рисунок 1).

Критерии включения в основную группу, 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, ПП или плацентация по рубцу, исключение ВП клинически и/или гистологически; в группу сравнения 1 – патологическая имплантация плодного яйца в рубце/в области перешейка матки, ВП, 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, нормальная плацентация, факт выполнения биохимического скрининга в первом триместре (РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ, МоМ), роды после 22+0 недель.

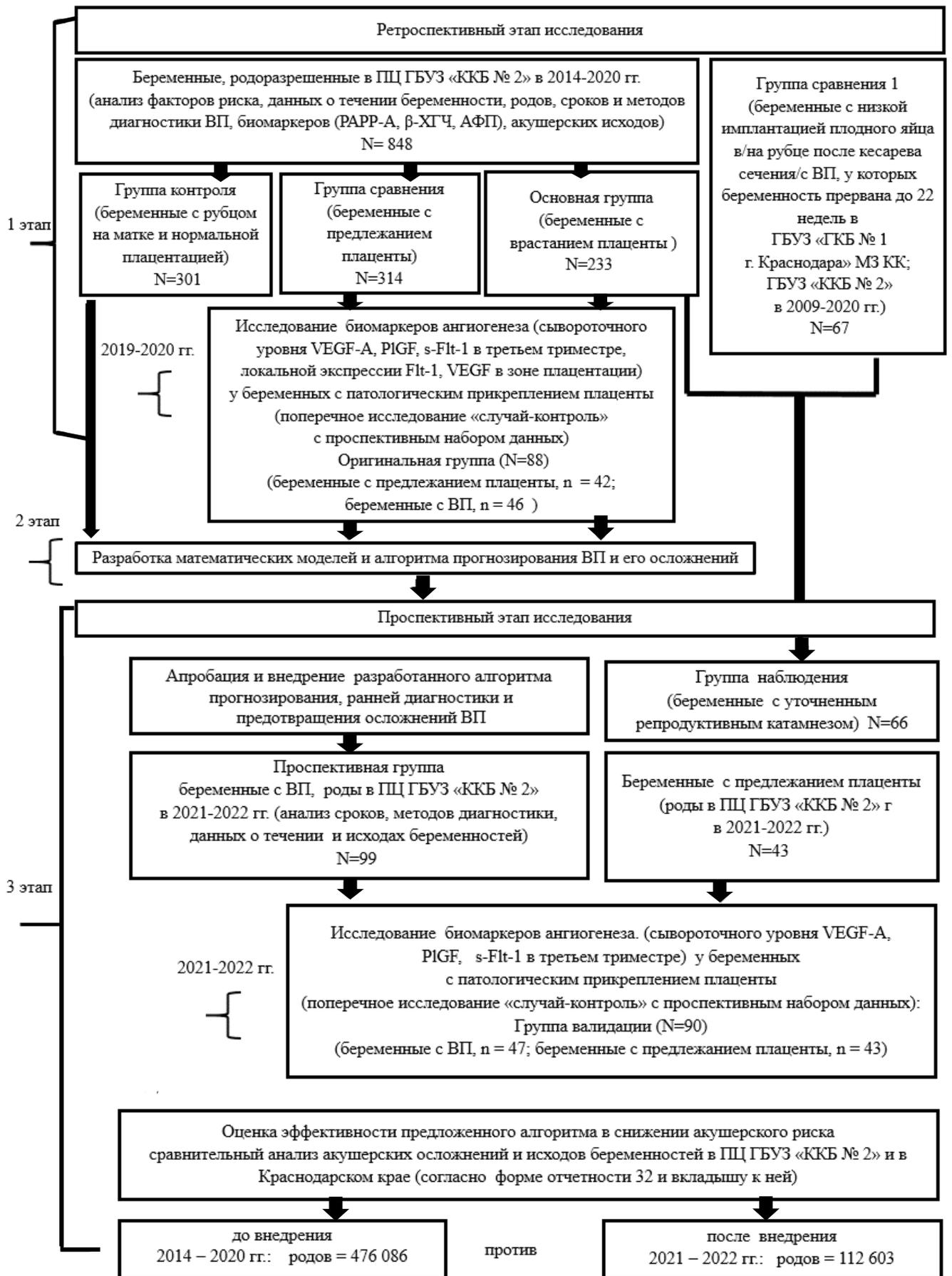


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Критерии включения в группу наблюдения: известные данные репродуктивного анамнеза, беременности и роды после завершения гестации, осложнившейся патологической имплантацией/ВП с сохранением детородной функции.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелая ранняя преэклампсия (ПЭ), 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 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 группой из числа пациенток с ВП третьего этапа исследования, а также из числа беременных с ПП, не вошедших в исследование в соответствии с дизайном, родоразрешенных в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» в 2021–2022 гг. и соответствовавших критериям включения/исключения. В группе валидации определяли уровень сывороточных биомаркеров.

Мощность исследования и объемы выборок, в том числе для валидации данных, рассчитывали программой R версии 4.2.2 (пакет «rwr») с использованием t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок и однофакторного дисперсионного анализа для нескольких независимых выборок. Критерии включения: срок беременности 26–38 недель; антенатальный диагноз патологического прикрепления плаценты (предлежание и вращение) – коды МКБ-10: O44.0–O44.1 и/или O43.2; информированное письменное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодная беременность; ПЭ; 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).

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 образца крови, взятого антенатально, на сывороточные маркеры ангиогенеза (PlGF, sFlt-1, VEGF). Биохимический анализ биомаркеров осуществляли у всех пациенток

оригинальной группы одновременно после достижения необходимого объема выборки. В дополнение к стандартному гистологическому исследованию материала, полученного при оперативном родоразрешении, в патолого-анатомическом отделении ГБУЗ ДККБ (зав. отделением – Р.В. Морозова) выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование плаценты и тканей стенки матки в области плацентации. Оценивали локальную экспрессию биомаркеров ангиогенеза, сопоставляя полученные данные с сывороточным уровнем биомаркеров. Полученные при исследовании оригинальной группы данные использовали для разработки математических моделей диагностики ВП и его осложнений с учетом сывороточного уровня биомаркеров. Результаты, полученные в группе валидации, использовали для проверки воспроизводимости результатов.

В исследовании применяли клинико-статистический метод анализа анамнеза (соматические заболевания, вредные привычки, менструальная, детородная функция, гинекологические заболевания и операции, течение и осложнения предыдущих беременностей), данных о течении беременности, показателей объективного исследования в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (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)», далее Приказ МЗ РФ от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», Клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность», 2020 г.]; данных о сроке, порядке и методе родоразрешения (прерывания беременности до 22 недель), клинической верификации диагноза в соответствии с МКБ–10 и классификацией FIGO (Jauniaux E. et al., 2019) при наличии ВП; особенностях операции, объеме кровопотери, осложнениях, послеоперационном койко-дне.

Использовали лабораторные методы: анализ сывороточного уровня биомаркеров в 11–14 недель беременности PAPP-A, МоМ;  $\beta$ -ХГЧ, МоМ (DELFIА PAPP-A kit и Free hCGb kit, Wallac Oy, Финляндия); в 16–18 недель – АФП, МоМ;  $\beta$ -ХГЧ, МоМ (DELFIА hAFP/Free hCGb Dual kit, Wallac Oy, Финляндия); исследование в 26–38 недель уровня VEGF-A, пг/мл (Bender MedSystems Австрия, BMS277/2 h VEGF-A), кат. № BMS277/2); PIGF, пг/мл (R&D Systems США, Inc., Quantikine® Human PIGF Immunoassay), кат. № DPG00) и sFlt-1, нг/мл (Bender MedSystems Австрия, BMS268/3 h VEGF-R1), кат. № BMS268/3).

УЗИ матки и придатков в первом триместре производили с оценкой положения плодного яйца (Timor-Tritsch I. et al. 2016), толщины и структуры стенки матки в области рубца; во втором и третьем триместрах – с оценкой положения, толщины, структуры плаценты, толщины и структуры стенки матки в области рубца (при наличии) и плацентарной площадки с

прицельным поиском признаков ВП в соответствии с рекомендациями консенсуса FIGO по пренатальной диагностике и скринингу ВП (Jauniaux E. et al., 2018), оценкой длины и структуры шейки матки; использовали цветное доплеровское картирование (ЦДК), спектральную доплерометрию.

МРТ – исследование матки, плаценты, шейки матки осуществляли с прицельным поиском признаков ВП (Jha P. et al., 2020).

Гистологическое исследование плаценты и матки (при ГЭ) либо удаленных фрагментов матки (при метропластике) с оценкой степени инвазии (при наличии ВП) трактовали согласно классификации FIGO (Jauniaux E. et al., 2018 г).

ИГХ исследование включало оценку экспрессии Flt-1 (Flt-1/VEGFR1 Rabbit Polyclonal Antibody), VEGF (anti-VEGF Primary Antibody), CD34 [anti-CD34 (QB End/10) Primary Antibody]. Полуколичественную оценку интенсивности фиксации Flt-1 ворсинами хориона и децидуальными клетками выполняли по оригинальной порядковой шкале, включающей категории: интенсивная фиксация – более 70% (3 балла); умеренная фиксация равна 30–70% (2 балла); слабая фиксация – менее 30% (1 балл) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Шкала выраженности окраски к анти-Flt-1 при ИГХ исследовании (x 100)

Исследуемые образцы сравнивали со шкалой, средние значения для показателей, согласно балльной оценке по предложенной шкале, представляли как Me (IQR).

#### **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 оргоуносящих операций обеспечивает своевременная маршрутизация беременных в перинатальный центр третьего уровня согласно алгоритму, внедренному как основа модифицированного клинического протокола.

2. Патогенез вращаения 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 вращаения 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 клинко-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 вращаения 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/вращение 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%, свежезамороженной плазмы – на 42,6%, в применении эмболизации маточных артерий – на 87,8%.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Основной объем статистической обработки данных был выполнен с помощью статистического пакета SPSS Version 26 (IBM Analytics, Chicago, США). Проводили оценку средних арифметических показателей ( $M$ ) и их стандартных отклонений ( $\pm SD$ ) для одномерных нормально распределенных данных. Для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, оценивали медиану ( $Me$ ) и межквартильный ( $Q_1 - Q_3$ ) диапазон. Соответствие распределения нормальному закону проверяли тестом Колмогорова-Смирнова при выборках более 50 наблюдений и тестом Шапиро-Уилка – при выборках не более 50 наблюдений. Для сравнения средних применяли параметрические [t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)] и непараметрические тесты [U-тест Манна-Уитни для двух независимых выборок; H-тест Краскала-Уоллиса для трех и более независимых выборок; тест Вилкоксона для двух связанных выборок]. Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений и их процентов (abs, %).

Для проверки гипотезы о независимости частот в многопольных таблицах сопряженности использовали тест  $\chi^2$ . Для четырехпольных таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера и тест  $\chi^2$  с поправкой Йейтса 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. Для определения силы связи между количественными признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции  $\rho$  Спирмена. Для определения взаимосвязи между признаками под контролем изучаемых предикторов использовали получастичную корреляцию. Для всех статистических тестов значимым считали  $p < 0,05$ .

Прогностическую значимость исследованных признаков оценивали с помощью бинарной логистической регрессии. Измеряли отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ); при включении в модель других предикторов применяли обратную пошаговую регрессию с расчетом скорректированного отношения шансов (сОШ),  $\beta$ -коэффициентов  $\pm$  стандартная ошибка коэффициента (S.E.) и статистики Вальда (Wald) и p-значения для предикторов модели. Статистическую значимость модели определяли с

помощью критерия  $\chi^2$ . Качество моделирования проверяли с помощью коэффициента Найджелкерка  $R^2$  ( $R^2$  Nagelkerke). Согласованность регрессионных моделей с исходными данными устанавливали с помощью теста Хосмера-Лемешоу: при  $p > 0,05$  тест указывает на наличие согласованности.

Прогностическую точность регрессионной модели выражали показателями чувствительности (Se), специфичности (Sp), предсказательной ценности положительного и отрицательного тестов (PPV, NPV), площади под ROC-кривой (AUC) с указанием 95% ДИ. Показатели вычисляли с помощью статистического калькулятора программы MedCalc Version 12.5.0.0 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Эффективность прогностических тестов измеряли параметром точности (Acc). Пороговые значения для предикторов (cut-off value), дифференцирующие бинарный исход зависимого признака, определяли с помощью индекса Йондена. Для парных сравнений ROC-кривых использовали тест Делонга.

Для диагностированных по данным УЗИ/МРТ и подтвержденных после родов случаев ВП, а также для спрогнозированных по данным УЗИ и подтвержденных после родов гипотонических кровотечений определяли Se, Sp, NPV, PPV, Acc, но без построения кривых ROC.

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 гг.) (Боровиков В.П., 2021). Программный модуль был разработан в среде программирования Java в визуальной среде разработки IntelliJ idea. Классификацию производили построением двухслойной нейронной сети (тип сети – многослойный персептрон) с использованием обучающей, тестовой и контрольной выборок, которые формировали случайным образом. Графическую демонстрацию архитектуры нейросети, автоматизирующей определение риска ВП, выполняли в программе SPSS Version 26 (модуль программы: Нейронные сети → Многослойный персептрон).

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

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

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 2-й 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).

Результаты исследования легли в основу информационного письма МЗ КК 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 ГБУЗ «ККБ № 2»; Перинатальном центре 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.

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.

По теме диссертации опубликовано 48 печатных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 9 статей в журналах международной базы данных SCOPUS, 6 – в журналах, рекомендуемых 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 программ для ЭВМ и базы данных.

Работа изложена на 348 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, содержащего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, списка литературы (370 источников: 75 отечественных и 295 иностранных авторов) и 3 приложений. Работа иллюстрирована 54 рисунками и 65 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** В ходе исследования установлено, что частота встречаемости ВП в Краснодарском крае на примере ПЦ в структуре ГБУЗ «ККБ № 2» за период 2014–2022 гг. с учётом гистологически верифицированных случаев выросла (Рисунок 3) в 5,9 раза (от 1,28 до 7,49 случаев / 1000 родов, ( $p < 0,001$ )). Выявлено, что ВП осложняет течение и исход беременности, увеличивает ( $p < 0,001$ ) риск преждевременных родов (ОШ=5,5; 95% ДИ: 4,4–7,0), массивной кровопотери (ОШ=177,3; 95% ДИ: 125,4–250,5), интра- и послеоперационных осложнений (ОШ=25,0; 95% ДИ: 18,7–33,4) и ГЭ (ОШ = 228,3; 95% ДИ: 157,6–330,8). Кровотечение как причина смерти умерших в акушерских стационарах за анализируемый период отсутствует.

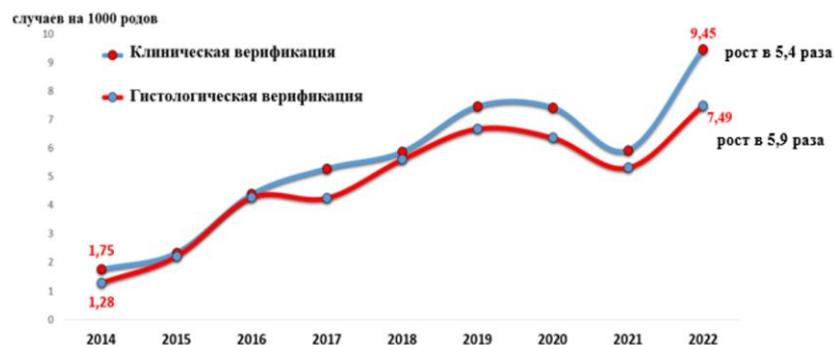


Рисунок 3 – Частота вставления плаценты в Краснодарском крае на примере ПЦ ГБУЗ «ККБ №2»

В результате парного сравнения исследованных групп ретроспективной выборки установлены общие значимые факторы риска ( $p < 0,05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Анамнестические и клинические факторы риска патологического прикрепления (предлежания и вращаения) плаценты у беременных с рубцом на матке

Коморбидность, привычки	Репродуктивный анамнез	Хирургические вмешательства на матке в анамнезе	Осложнения текущей беременности
- хроническая артериальная гипертензия; - курение	- внематочные беременности; - число выкидышей; - осложнения беременностей, окончившихся родами (кровотечения; предлежание плаценты; послеродовая инфекция); - перинатальные потери	- выскабливания стенок полости матки после abortивного исхода беременности; - вакуум-аспирация полости матки после родов; - управляемая баллонная тампонада матки	- гестационный сахарный диабет; - однократные эпизоды кровотечения

Вероятность патологического прикрепления плаценты, включая ВП и ПП (группы основная и сравнения), при сопоставлении с контрольной группой женщин (с рубцом на матке и нормальной плацентацией) при прогрессировании беременности повышают: курение, хроническая артериальная гипертензия, внематочные беременности, повторные выкидыши, выскабливания стенок полости матки после abortивного исхода беременностей, осложненное течение беременностей, окончившихся родами, хирургические вмешательства на матке в родах и послеродовом периоде, а при текущей гестации – однократные эпизоды кровотечений и гестационный сахарный диабет. В молодом возрасте (25–29 лет) патологическая плацентация встречалась реже ( $p < 0,05$ ), в старших возрастных группах значимость различия утрачивалась, что не противоречит данным об отсутствии достоверной связи возраста более 40 лет с ВП (Bowman Z. et al., 2014). Полученные в исследовании данные согласуются с известными сведениями об общности факторов риска для ПП и ВП (Jauniaux E. et al., 2021).

В то же время определены клиничко-анамнестические факторы риска, значимо отличающие ( $p < 0,05$ ) пациенток с ВП (основная группа) как от беременных с нормальной плацентацией (группа контроля), так и от тех, у кого имело место ПП (группа сравнения). К ним относятся: число беременностей и родов, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), число КС, выполнение КС до активной фазы родов, миомэктомия лапаротомным доступом, а также осложнения текущей беременности (анемия во время беременности, неправильные положения плода, повторные эпизоды кровотечений во время беременности).

В целом на исследованной выборке определено, что отсутствие КС в анамнезе снижает ( $p < 0,001$ ) риск ВП в 3 раза (ОШ=0,4; 95% ДИ: 0,2–0,6). В то же время два рубца после КС в анамнезе повышают риск ВП ( $p < 0,001$ ) в 6,4 раз (ОШ=6,4; 95% ДИ: 3,6–11,6), три рубца –

в 9,5 раз (ОШ =9,5; 95% ДИ: 4,1 – 22,2). Значимость КС как фактора риска растёт при наличии предлежания плаценты в период текущей гестации ( $p<0,001$ ): для одного КС – ОШ=4,5 95% ДИ, 2,6–7,8), для двух – ОШ=11,4 (95% ДИ, 6,4–20,4), для трёх и более – ОШ=13,1 (95% ДИ, 7,4–23,4). Высокая значимость ( $p<0,001$ ) выявлена для таких факторов риска в анамнезе, как ПОНРП (ОШ=6,7; 95% ДИ: 2,5–18,1), преждевременные роды (ОШ=5,5; 95% ДИ: 3,0–10,0), КС до активной фазы родов (ОШ=5,5; 95% ДИ: 3,8–7,9). Последний фактор отличает беременных с ВП в представленном исследовании как от пациенток с рубцом и нормальной плацентацией, так и с ПП, что расходится с опубликованными ранее данными (Виницкий А.А., 2018). Большой объем рубцовой ткани при более высоком уровне выполнения гистеротомии до активной фазы родов может объяснить влияние фактора на частоту ВП.

Выявлена значимость ( $p<0,01$ ) таких анамнестических факторов риска, как 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), ПП в анамнезе (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,7–9,9), акушерские кровотечения (ОШ=3,1; 95% ДИ: 1,5–6,5); ( $p<0,05$ ): осложнения послеродового периода, в том числе осложненное заживление послеоперационного рубца на матке (ОШ=3,7; 95% ДИ: 1,3–10,5), послеродовая инфекция (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,1–5,0), инвазивные вмешательства, включая вакуум-аспирацию/управляемую баллонную тампонаду, ручное обследование и выскабливание стенок полости матки после родов, (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,2–4,0), наличие родов (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,3–7,1), число в анамнезе родов (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,4–2,1) и выкидышей (ОШ=1,4; 95% ДИ: 1,2–1,8), общее число беременностей (ОШ=1,3; 95% ДИ: 1,2–1,5), число искусственных абортов (ОШ=1,17; 95% ДИ: 1,03–1,34).

Однако регрессионная модель, разработанная на совокупности анамнестических предикторов (число КС, число беременностей, число выкидышей, а также наличие родов и ПП в анамнезе), не позволяет выделить группу высокого риска ВП ввиду низкой чувствительности: Se=16,9% (95% ДИ: 11,7–23,2), Sp=95,2% (95% ДИ: 93,1–96,8), PPV=52,6% (95% ДИ: 39,0–66,0), NPV=78,4% (95% ДИ: 75,2–81,5), AUC=0,734 (95% ДИ: 0,691–0,778),  $p < 0,001$ .

Установлено, что наличие эпизодов выделений крови до 14 недель текущей беременности повышает риск ВП ( $p<0,001$ ): однократно – в 5,4 раза (ОШ=5,4; 95% ДИ: 3,5–8,2), повторных – в 7,8 раз (ОШ=7,8; 95% ДИ: 4,3–13,9). Также повышают ( $p<0,01$ ) риск ВП повторные выделения крови после 14 недель текущей гестации (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,4–3,7), неправильное положение плода (ОШ=3,4; 95% ДИ: 2,1–5,5) и наличие анемии (ОШ=1,8; 95% ДИ: 1,3–2,6). Модель, разработанная на основе совокупности клинико-анамнестических предикторов у женщин с ПП (число КС, число беременностей, число выкидышей, ПП в анамнезе, повторные антенатальные кровотечения, неправильное положение

плода), также оказалась недостаточно чувствительной для надёжной верификации риска ВП: Se=54,7% (95% ДИ: 48,1–61,3), Sp=79,6% (95% ДИ: 74,7–83,9), PPV=66,5% (95% ДИ: 59,3–73,1), NPV=70,3% (95% ДИ: 65,3–75,1), AUC=0,766 (95% ДИ: 0,726–0,805),  $p < 0,001$ .

На исследованной выборке установлены сонографические предикторы ВП, определяемые при УЗИ до 11 недель беременности ( $p < 0,001$ ): «низкое положение плодного яйца (ПЯ)» (ОШ=17,8; 95% ДИ: 5,6–56,4), «ретрохориальная гематома» (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,9–11,1). Математическая модель на базе регрессионного анализа, учитывающая указанные предикторы и число КС, прогнозирует высокий риск ВП с Se=61,1% (95% ДИ: 48,9–72,4), Sp=88,1% (95% ДИ: 80,5–93,5), PPV=77,2% (95% ДИ: 66,3–85,3), NPV=77,4% (95% ДИ: 71,8–83,2), AUC=0,816 (95% ДИ: 0,751–0,881),  $p < 0,001$ .

Полученные данные согласуются с ранее выполненными исследованиями ценности признака «низкой имплантации ПЯ» для прогнозирования ВП при прогрессировании беременности (Cali G. et al., 2018; Agten A. et al., 2020; D·Antonio F. et al., 2022). Особенностью настоящего исследования 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 и рассчитать прогностическую ценность как для положительного (PPV), так и для отрицательного результатов (NPV).

Были определены ультразвуковые предикторы ВП в 11–14 недель беременности у женщин с рубцом на матке ( $p < 0,05$ ): «ранние лакуны и/или деформация контура матки и/или отсутствие границы между хорионом и миометрием» (ОШ=7,9; 95% ДИ: 2,3–27,3), «ретрохориальная гематома» (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,3–14,7), «предлежание хориона» (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,8–7,1), «расположение края хориона у внутреннего зева шейки матки» (ОШ=7,2; 95% ДИ: 3,5–14,9), «отсутствие описания рубца на матке» (ОШ=3,6; 95% ДИ: 2,4–5,5), «локализация хориона по передней стенке матки» (ОШ=6,0; 95% ДИ: 3,0–11,9). Регрессионная модель на базе указанных предикторов с учетом числа КС, повышает специфичность прогноза в 11–14 недель беременности в сравнении с более ранним УЗИ [Se=47,6% (95% ДИ: 40,3–55,0), Sp=93,6% (95% ДИ: 91,2–95,4), PPV=70,9% (95% ДИ: 62,1–78,6), NPV=84,4% (95% ДИ: 81,4–87,2), AUC=0,815 (95% ДИ: 0,779–0,852),  $p < 0,001$ ], что позволяет исключить высокий риск инвазии.

Полученные данные согласуются с исследованиями, доказавшими возможности сонографии в прогнозировании ВП в конце первого триместра беременности (Panaiotova J. et al., 2019). В то же время, разработанная модель прогноза ВП с интерпретацией данных УЗИ в 11–14 недель беременности учитывает возможность отсутствия описания рубца на матке в

протоколе УЗИ, обобщает признаки подозрения на вращение «ранние лакуны и/или деформация контура матки и/или отсутствие границы между хорионом и миометрием» в один, что позволяет снизить вероятность ошибки, связанной с субъективной интерпретацией конкретных признаков специалистами УЗИ с малым опытом исследований пациенток с рассматриваемой патологией на неселективном приёме, и отобрать группу для экспертного консультирования в специализированном центре.

В работе Cali G. et al. (2018) определены более значимые диагностические параметры УЗИ для ВП в сроке 11–14 недель беременности, но только для пациенток с ПП в третьем триместре. Однако ввиду феномена «миграции» большая часть случаев предлежания хориона/плаценты в первом и втором триместрах к третьему триместру имеет исход в нормальное положение плаценты (Демидов В.Н. и соавт., 2020). 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, полученные в представленном исследовании данные, включившие пациенток без ПП в третьем триместре при прогрессировании беременности, повышают информативность ультразвуковых маркеров ВП в первом триместре по сравнению с аналогами.

Установлено, что прогностически значимым признаками ВП по данным сонографии при прогрессировании беременности после завершения формирования плаценты при её предлежании либо расположении на рубце следует считать ( $p < 0,001$ ): «прерывистость задней стенки мочевого пузыря» (ОШ=12,6; 95% ДИ: 3,8–42,3), «субплацентарную гиперваскуляризацию» (ОШ=8,5; 95% ДИ: 5,6–12,7), наличие «асимметрии плаценты» (ОШ=6,4; 95% ДИ, 3,8–10,6), «прерывистость стенки матки в зоне плацентации» (ОШ=6,1; 95% ДИ: 4,2–8,8), «утолщение плаценты 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 ( $p < 0,05$ ): «утрату гипэхогенной ретроплацентарной зоны» (ОШ=5,5; 95% ДИ: 1,8–16,8), «утеро-везикальную гиперваскуляризацию» (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,4–18,1), «расширенную сосудистую сеть матки» (ОШ=4,5; 95% ДИ: 1,2–16,6) и сочетание более 5 признаков (ОШ=4,5; 95% ДИ: 3,0–6,7).

Определено, что УЗИ, выполненное не ранее второго триместра беременности, позволяет диагностировать ВП у женщин с факторами риска (ПП, плацентация по рубцу на матке) с  $Se=92,6\%$  (95% ДИ: 88,5–95,7),  $Sp=66,9\%$  (95% ДИ: 61,3–72,2),  $PPV=68,2\%$  (95% ДИ: 62,7–73,3),  $NPV=92,2\%$  (95% ДИ: 87,9–95,4),  $Acc=78,0\%$  (95% ДИ: 74,3–81,5). Диагностические возможности МРТ на исследованной выборке пациенток определялись параметрами:  $Se=84,2\%$  (95% ДИ: 77,6–89,4),  $Sp=29,4\%$  (95% ДИ: 20,3–39,8),  $PPV=68,0\%$  (95% ДИ: 61,1–74,3),  $NPV=50,9\%$  (95% ДИ: 36,8–64,9),  $Acc=64,5\%$  (95% ДИ: 58,4–70,1).

Прогностически значимым признаком ВП по данным МРТ следует считать «внутриплацентарные гипоинтенсивные тяжи по T2 изображению» (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,1–9,7;  $p=0,037$ ).

Диагностические параметры УЗИ в выполненном исследовании оказались выше, чем у МРТ. Однако определенный в настоящем исследовании уровень специфичности УЗИ указывает на высокую вероятность ложноположительного результата. Установлено повышение эффективности УЗ диагностики ВП с использованием стандартизированного протокола УЗИ с фокусированной оценкой признаков ВП и оценкой вероятности клинически достоверного ВП и распространенности патологической инвазии, согласно международному консенсусу по аномальной инвазии плаценты (Alfirevic Z. et al., 2016). Последний был дополнен определением асимметрии в толщине плаценты и пенетрации сосудов плаценты в строму шейки матки (Рисунок 4).

	Признак	да/нет
<b>Трансабдоминальное исследование:</b>		
Положение плаценты: стенка матки _____ (передняя, задняя, другое)	Асимметрия толщины плаценты	
Толщина плаценты _____ мм, признаки <u>предлежания</u> : _____	Выбухание контура матки в области <u>плацентации</u>	
при наличии асимметрии: толщина в/трети _____ мм, толщина н/трети _____ мм.	Утрата <u>гипоэхогенной субплацентарной зоны</u>	
<b>Трансвагинальное исследование:</b>	Отсутствие визуализации <u>миометрии</u> в зоне <u>плацентации</u>	
Положение нижнего края плаценты:	Множественные плацентарные лакуны	
нижний край < 2 см от внутреннего зева,	Нарушение целостности <u>серозы</u> матки	
достигает внутреннего зева,	Прерывистость стенки мочевого пузыря	
покрывает внутренний зев	<u>Экзофитные</u> массы в мочевом пузыре	
Длина шейки матки _____ мм	<u>Субплацентарная гиперваскуляризация</u>	
Минимальная толщина (мм) стенки матки в области рубца (независимо от доступа)	<u>Утеро-везикальная гиперваскуляризация</u>	
<b>При технической возможности:</b>	Сосудистые «мостики»	
<u>Интраплацентарная гиперваскуляризация</u> (ЗД) _____	Сосуды, питающие лакуны	
Вовлечение <u>параметриев</u> _____	<u>Пенетрация</u> сосудов плаценты в строму шейки матки (ЦДК)	
<b>Заключение:</b> вероятность вставания хориона (низкая, умеренная, высокая)	<b>Распространенность</b> – локальная, диффузная.	

Рисунок 4 – Стандартизированный протокол УЗИ с фокусированной оценкой признаков вставания плаценты после 16 недель беременности

С помощью УЗИ в специализированном по ВП акушерском центре с использованием стандартизированного протокола диагностировали ВП с  $Se=100\%$  (95% ДИ: 92,4–100),  $Sp=83,7\%$  (95% ДИ: 69,3–93,2),  $PPV=87,0\%$  (95% ДИ: 75,1–94,6),  $NPV=100\%$  (95% ДИ: 90,3–100),  $Acc=92,2\%$  (95% ДИ: 84,6–96,8). Вероятность ложноположительного заключения сохранялась в 16,3% случаев ВП, что обосновывает необходимость разработки более точных моделей прогнозирования и диагностики.

При оценке сывороточных уровней биомаркеров, определяемых в рамках скрининга в первом и втором триместрах беременности, установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ) для PAPP-A ( $> 1,40$  МоМ) и  $\beta$ -ХГЧ ( $> 1,45$  МоМ) в первом триместре, а также

( $p < 0,05$ ) для АФП ( $> 1,45$  МоМ) и  $\beta$ -ХГЧ ( $> 1,2$  МоМ) во втором триместре у беременных с ВП. Но прогностические возможности моделей с учетом пороговых значений биомаркеров в первом триместре были недостаточны для использования в качестве самостоятельных тестов прогнозирования ВП ввиду низкой чувствительности, а для моделей с учетом пороговых уровней АФП и  $\beta$ -ХГЧ во втором триместре прогностические способности не подтвердились ( $p > 0,05$ ) (Таблица 2).

В связи с этим основной научной идеей данной работы явилась попытка исследования патогенетических механизмов инвазии трофобласта с позиции активации ангиогенеза и определения его вклада в системный дисбаланс ангиогенных факторов с возможностью использования полученных знаний для прогнозирования и ранней диагностики ВП.

У пациенток, включенных в исследование уровней сывороточных биомаркеров ангиогенеза в третьем триместре, была установлена статистическая однородность групп с ПП и ВП по индексу массы тела, коморбидности, никотиновой зависимости, сроку гестации при заборе крови и при родоразрешении ( $p > 0,1$ ). В то же время пациентки в группе ВП были старше ( $p = 0,039$ ), имели большее число беременностей ( $p = 0,001$ ); родов ( $p = 0,029$ ) и КС в анамнезе ( $p < 0,001$ ). Определено, что пороговые уровни VEGF-A ( $> 10,0$  пг/мл) и sFlt-1 ( $< 2,4$  нг/мл) в третьем триместре не имеют диагностической ценности для диагностики ВП ( $p > 0,1$ ), в то время как PIGF ( $> 254,0$  пг/мл) и sFlt-1/PIGF ( $< 2,5$  нг/мл) могут рассматриваться как маркеры риска ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2). Однако модели прогнозирования на базе этих показателей имели низкую специфичность (Таблица 2).

Исследование уровней биомаркеров в зависимости от срока гестации позволило установить, что у беременных с ПП, но без ВП динамика PIGF и отношения sFlt-1/PIGF в третьем триместре соответствует таковой при неосложнённой беременности: уровень PIGF постепенно снижается, а отношение sFlt-1/PIGF растет. В группе с ВП отмечен рост PIGF со статистически значимым различием ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой без ВП, начиная с 34 нед., и снижение отношения уровней sFlt-1/PIGF со статистически значимыми различиями при доношенной беременности ( $p = 0,003$ ) (Таблица 3).

Исследование связи сывороточного уровня биомаркеров и глубины инвазии в случае ВП позволило выявить прямую корреляцию с уровнем PIGF ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,006$ ), а для отношения sFlt-1/PIGF – обратную корреляцию на уровне статистической тенденции ( $r = - 0,20$ ;  $p = 0,066$ ). Методом получастичной корреляции с учетом влияния срока беременности было определено, что связь глубины ВП с сывороточным уровнем PIGF сохраняет статистическую значимость, в то время как для отношения sFlt-1/PIGF она полностью исчезает (Таблица 3).

Таблица 2.—Возможности сыровороточных биомаркеров для прогнозирования врастания плаценты с учётом пороговых значений

Пороговое значение	ОШ (95% ДИ)	p	Se(%) (95% ДИ)	Sp(%) (95% ДИ)	PPV(%) (95% ДИ)	NPV(%) (95% ДИ)	AUC (95% ДИ)	p
PAPP-A > 1,40 · МоМ, в 11–14 нед.	2,0 (1,4–2,8)	<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)	0,635 (0,600–0,669)	<0,001
β-ХГЧ > 1,45 · МоМ, в 11–14 нед.	1,9 (1,4–2,7)	<0,001	44,0 (36,7–51,5)	71,4 (67,5–75,0)	33,1 (27,2–39,3)	79,9 (76,1–83,3)	0,560 (0,524–0,596)	0,021
β-ХГЧ > 1,2 · МоМ, в 16–18 нед.	3,3 (1,1–9,7)	0,029	69,6 (47,1–86,8)	59,1 (43,2–73,7)	47,1 (29,8–64,9)	78,8 (61,1–91,0)	0,605 (0,478–0,723)	0,169
АФП > 1,45 · МоМ, в 16–18 нед.	3,6 (1,2–10,7)	0,023	47,8 (26,8–69,4)	79,6 (64,7–90,2)	55,0 (31,5–76,9)	74,5 (59,7–86,1)	0,642 (0,516–0,756)	0,071
PIGF > 254,0 нг/мл, в 26–38 нед.	3,9 (1,5–10,4)	0,006	82,6 (63,9–95,5)	45,2 (29,8–61,3)	62,3 (54,9–69,2)	70,4 (53,8–72,9)	0,639 (0,530–0,739)	0,004
VEGF-A > 10,0 нг/мл, в 26–38 нед.	1,9 (0,8–4,5)	0,153	67,4 (52,0–80,5)	47,6 (32,0–63,6)	58,5 (49,8–66,7)	57,1 (44,2–69,2)	0,575 (0,465–0,680)	0,152
sFlt-1 < 2,4 нг/мл, в 26–38 нед.	2,2 (0,8–6,4)	0,133	84,8 (71,1–93,7)	28,6 (15,7–44,6)	56,5 (50,9–62,0)	63,2 (42,7–79,8)	0,567 (0,457–0,672)	0,132
sFlt-1/PIGF < 2,5, в 26–38 нед.	2,8 (1,2–6,6)	0,022	65,2 (49,8–78,6)	59,5 (43,3–74,4)	63,8 (53,6–72,9)	61,0 (49,5–71,4)	0,624 (0,514–0,725)	0,018

Таблица 3. – Уровень сыровороточных биомаркеров ангиогенеза у пациенток с предложением с/без вращающейся плаценты в третьем триместре беременности в оригинальной группе, Me (Q1–Q3)

Группы сравнения	Наблюдений с учетом срока гестации										Наблюдений с учетом глубины ВП, N=46									
	Всего случаев n=88			26-33 недели n=23			34-36 недель n=50			37-40 недель n=15			Pl. accretes (A), n=16	Pl. increta (I), n=24	Pl. percreta (P), n=6	P vs I A vs I I vs P	Spearman correlation	Semi-partial correlation		
	III, n=42	ВП, n=46	p*	III, n=14	ВП, n=9	p*	III, n=18	ВП, n=32	p*	III, n=10	ВП, n=5	p*								
Биомаркеры	III, n=42	ВП, n=46	p*	III, n=14	ВП, n=9	p*	III, n=18	ВП, n=32	p*	III, n=10	ВП, n=5	p*	Pl. accretes (A), n=16	Pl. increta (I), n=24	Pl. percreta (P), n=6	A vs I	I vs P	Spearman correlation	Semi-partial correlation	
PIGF	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)	0,80	245,44 (131,93–375,91)	440,13 (270,35–868,43)	0,01	189,98 (170,51–369,40)	778,08 (750,59–1056,95)	0,00	686,18 (392,91–829,15)	1123,72 (270,3–610,17)	1123,72 (1028,67–1531,03)	0,800	0,047	0,29 (0,06–0,49)	0,00	0,28 (0,06–0,49)
VEGF-A	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)	0,92	9,43 (7,75–16,72)	13,36 (8,31–20,65)	0,25	13,39 (8,87–18,96)	21,21 (17,84–24,57)	0,17	13,36 (9,99–19,52)	12,80 (7,19–24,66)	20,65 (13,36–24,57)	0,510	0,284	0,10 (-0,12–0,31)	0,36	0,08 (-0,12–0,31)
sFlt-1	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)	0,46	1,46 (0,98–2,95)	1,10 (0,57–2,18)	0,32	1,72 (0,85–3,46)	0,98 (0,55–1,10)	0,06	0,86 (0,57–1,10)	1,49 (0,83–2,47)	0,59 (0,45–0,85)	0,026	0,140	-0,08 (-0,28–0,13)	0,45	0,01 (-0,28–0,13)
sFlt-1/PIGF	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)	0,90	4,53 (2,59–21,38)	1,88 (0,78–7,22)	0,12	8,02 (2,78–20,29)	1,08 (0,75–1,41)	0,00	1,09 (0,80–1,72)	3,16 (1,57–9,92)	0,59 (0,43–0,63)	0,007	0,105	-0,20 (-0,40–0,01)	0,06	0,07 (-0,40–0,01)

\*Тест Манна-Уитни;

III – предлежание плаценты; ВП – вращающаяся плацента; PIGF – плацентарный фактор роста; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста; sFlt-1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1

Парадоксальный прирост PlGF при ВП к сроку доношенной гестации в сравнении с пациентками с ПП со значимым различием ( $p=0,005$ ) указывает на сохраняющийся проангиогенный фенотип плаценты в течение третьего триместра. Отношение уровней sFlt-1/PlGF в представленном исследовании оказалось значительно ниже в сравнении с рутинным «нормативом» для неосложнённой беременности (Иванец Т.Ю. и соавт., 2015), как в сроке 34–36 недель, так и при доношенной беременности в обеих группах (с ПП и с ВП).

ИГХ исследование гистологических препаратов плаценты и плацентарной площадки после метропластики/ГЭ у пациенток с известными данными сывороточных биомаркеров ангиогенеза позволило обнаружить повышение уровня экспрессии VEGF у пациенток с ВП, что документировалось усилением окраски в клетках интерстициального трофобласта, в сосудистом эндотелии, внеклеточном матриксе, в децидуальных клетках, а также в мышечных волокнах и в соединительной ткани.

При окраске CD34 в миометрии выявляли зоны избыточной васкуляризации с увеличением плотности сосудистой сети и преобладанием сосудов мышечного типа. При наличии pl. percreta также отмечали выраженную пролиферацию сосудов капиллярного типа. Экспрессия Flt-1, согласно полуколичественной балльной оценке по оригинальной шкале, в интактных ворсинах хориона вне зоны аномальной инвазии у женщин с инвазивными формами ВП (increta/percreta) была ниже, чем в отсутствие ВП (соответственно  $p=0,005$  и  $0,003$  для pl. increta и percreta). Экспрессия Flt-1 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 (Рисунок 5), со статистически значимым различием (соответственно  $p=0,002$ ;  $p<0,001$  и  $p=0,003$  для pl. accreta, increta и percreta)

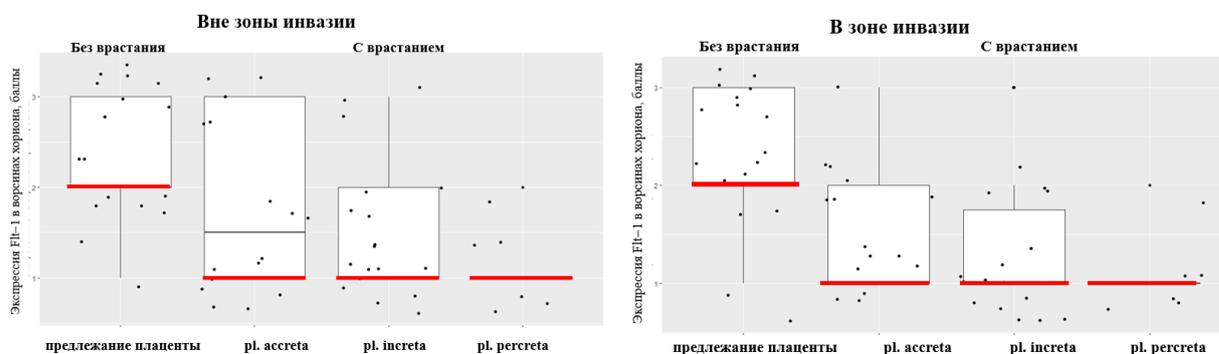


Рисунок 5 – Балльная оценка локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона. Прямоугольники – межквартильные диапазоны; жирные линии – медианы; вертикальные отрезки – минимальные и максимальные значения балльной оценки. Точки – дискретные значения данных

Интенсивность окраски в интактных ворсинах хориона согласно балльной оценке между препаратами пациенток с различной степенью инвазии плаценты снижалась, однако эта тенденция не достигала уровня статистической значимости (pl. accreta vs pl. percreta –  $p=0,122$ ). Отличий в экспрессии Flt-1 в зоне инвазии между случаями с различной глубиной ВП найдено не было. Однако статистическая значимость была обнаружена при сравнении экспрессии Flt-1 между децидуальными клетками и ворсинами в зоне инвазии для случаев pl. accreta ( $p=0,005$ ) и pl. increta ( $p=0,006$ ). Для pl. percreta отличия не достигли уровня статистической значимости ( $p=0,059$ ), но данная подгруппа в выборке была представлена всего 6 наблюдениями. Уровни экспрессии Flt-1 в интактных ворсинах и в ворсинах в зоне инвазии у женщин с ВП достоверно не различались ( $p>0,05$ ). Таким образом, выявленные отличия не были ограничены зоной инвазии. Обнаружено однонаправленное снижение локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона со снижением sFlt-1/PlGF в сыворотке крови у беременных с ВП в третьем триместре, что определяет перспективы использования оценки соотношения биомаркеров про- и антиангиогенеза на системном уровне в клинической практике как диагностического критерия ВП.

На основе полученных знаний выполнена комплексная оценка биомаркеров ВП в первом и третьем триместрах беременности с учетом числа КС в анамнезе. Доказана возможность повысить специфичность антенатальной диагностики ВП в стенку матки у женщин с предлежанием, в сравнении с методами визуализации, согласно предложенному способу (Патент на изобретение RU 2 771 874. Заявка: 2021126869, 10.09.2021). Для диагностики следует использовать коэффициент  $P$  – отношение уровня PAPP-A (MoM) к параметру sFlt-1/PlGF. Далее необходимо определить расчетный коэффициент 1 (PK1), учитывающий как значения биомаркеров первого и третьего триместров, так и анамнестический предиктор – число КС (nКС) у женщины в анамнезе по формуле:  $PK1 = (P+1) \times (nКС + 1)$ . (1)

При значении  $PK1 > 3,30$  с высокой вероятностью диагностируется ВП (ОШ=28,8; 95% ДИ: 8,5–97,0). Прогностические параметры способа соответствуют  $Se=80,0\%$  (95% ДИ: 64,4–91,0),  $Sp=87,8\%$  (95% ДИ: 73,8–95,9),  $PPV=86,5\%$  (95% ДИ: 71,2–95,5),  $NPV=81,8\%$  (95% ДИ: 67,3–91,8),  $AUC=0,865$  (95% ДИ: 0,783–0,946),  $p<0,001$ .

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что повышение уровней биомаркеров, определяющих интенсивность внутриклеточного метаболизма и проангиогенный фенотип плаценты ВП, на протяжении всей гестации (от первого к третьему триместру) влияет на вероятность реализации риска данной патологии. Комплексная оценка сывороточных уровней биомаркеров в рамках одного теста сокращает временные и экономические затраты на определение вероятности ВП у беременных с её предлежанием. Определение уровня PAPP-A входит в программу скринингового исследования первого триместра и не требует

дополнительных материальных вложений. Предложенное отношение уровня PAPP-A (MoM) к показателю sFlt-1/PIGF отличает воспроизводимость результатов за счет использования данных, не зависящих от вариабельности измерений, выполненных на конкретном лицензированном оборудовании, что открывает возможности применения показателя не только в научных целях, но и в рутинной клинической практике в дополнение к методам визуализации.

Для повышения эффективности прогнозирования и ранней диагностики ВП было использовано нейросетевое моделирование, учитывающее взаимовлияние клинических, анамнестических, инструментальных, лабораторных параметров, доступных в разные сроки беременности. Для применения в клинической практике на их основе были разработаны программы для ЭВМ (интерфейс – Рисунки 6, 7).

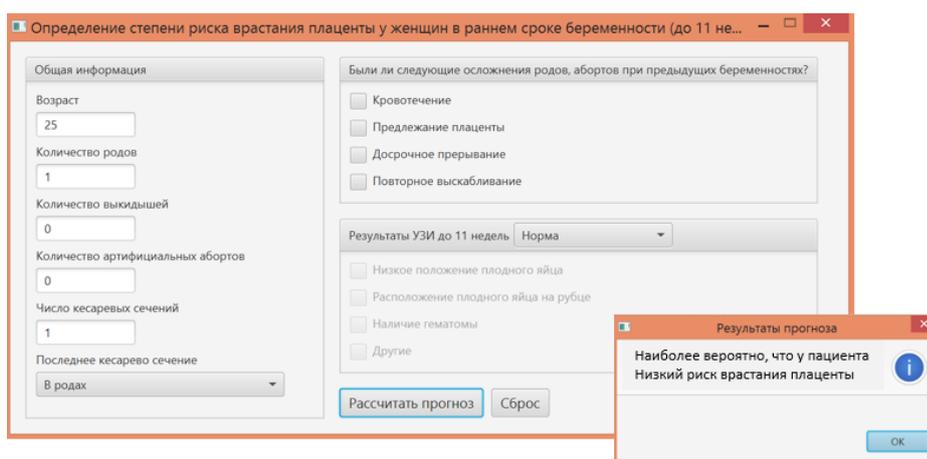


Рисунок 6 – Главное окно программы «Определение риска вставания плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель)»

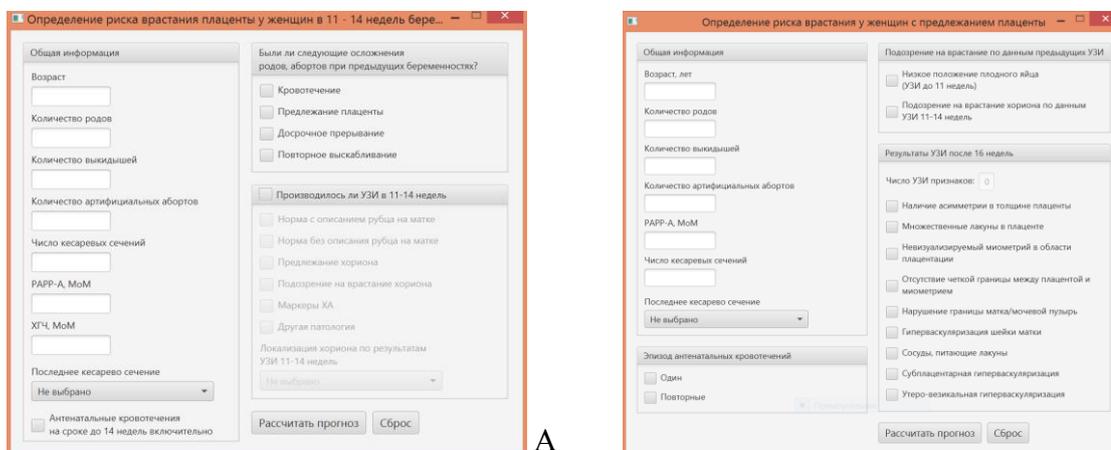


Рисунок 7 – Главное окно программ «Определение риска вставания плаценты у женщин в 11–14 недель беременности» (А) и «Определение риска вставания у женщин с предлежанием плаценты» (Б)

В данных комплексных моделях проявилась значимость параметра возраста женщины, который не имел статистической значимости для предикции ВП при изолированной оценке (ОШ=1,03; 95% ДИ: 0,99–1,07,  $p=0,144$ ).

Проведенный анализ показал, что производительность нейронных сетей на тестовой выборке превышает 80%, независимо от срока беременности, с показателями площади под ROC-кривой  $> 0,850$  при значимости различий  $p<0,01$  (Таблицы 4, 5).

Таблица 4 – Топология нейронных сетей для оценки степени риска встарания плаценты у женщин в различные сроки беременности

Срок гестации	Параметры нейронной сети							Объем выборки, абс.
	Топология	производительность, %			функции			
		обучающая	тестовая	контрольная	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 нед*	MLP 39–14–2	92,6	83,5	80,9	SOS	Tanh	Logistic	458

Примечания: MLP – многослойный перцептрон; 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

Таблица 5 – Информативность нейросетевой технологии оценки риска встарания плаценты на разных сроках беременности (данные по тестовой выборке)

Срок гестации	AUC (95% ДИ)	P	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, % (95% ДИ)	NPV, % (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

Проверка прогностических возможностей нейронной сети была выполнена на выборке беременных из группы валидации с известными данными сывороточного уровня PAPP-A в первом триместре ( $n = 58$ ). Из них ВП было верифицировано у 30 (51,7%) (Рисунок 8).

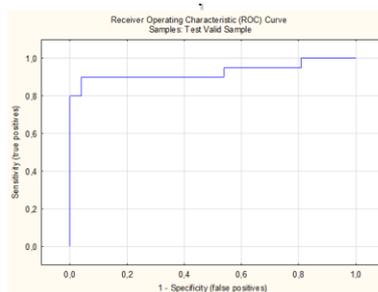


Рисунок 8 – ROC-кривая, демонстрирующая информативность определения риска ВП у женщин с ПП с использованием нейронной сети на выборке валидации

Программа правильно определила наличие ВП в 90% случаев и отсутствие ВП – в 96% случаев, показав высокий уровень эффективности (AUC=0,929; 95% ДИ: 0,823–1,0,  $p<0,001$ ) на данной выборке.

В ходе сравнительного анализа беременностей с диагностированной в первом триместре патологической имплантацией (ВП), в зависимости от срока их завершения, были обнаружены различия между гестацией с абортным исходом в первом триместре ( $n=61$ ) и беременностями, которые прогрессировали до срока более 14 недель ( $n=43$ ). Установлено, что прогрессирование беременности с патологической плацентацией после 14 недель повышает ( $p<0,001$ ) риски: кровопотери  $\geq 1000$  мл (ОШ=36,8; 95% ДИ: 10,9–123,9), необходимости применения эндоваскулярного гемостаза (ОШ=5,7; 95% ДИ: 2,4–13,5), потребности в гемотрансфузии (ОШ=28,9; 95% ДИ: 9,3–89,7); ( $p<0,05$ ): интра- и послеоперационных осложнений (ОШ=2,9; 95% ДИ: 1,2–6,9), в том числе травм мочевыводящих путей (ОШ=9,7; 95% ДИ: 1,1–84,1).

На исследованной выборке беременностей с патологической низкой имплантацией, завершившихся в первом триместре, обнаружено, что абортный исход после 8 недель гестации повышает частоту применения эндоваскулярного гемостаза (ОШ=8,8; 95% ДИ: 2,3–33,1,  $p=0,001$ ) и снижает вероятность наступления последующей беременности (ОШ=0,16; 95% ДИ: 0,03–0,78,  $p=0,024$ ), независимо от метода прерывания ( $p>0,05$ ). В то же время длительность госпитализации [5 (4–7) против 7 (7–9) дней, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)] и время снижения сывороточного уровня  $\beta$ -ХГЧ [7 (5–20) против 81 (38–210) дней, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)] при использовании хирургических методов лечения в первом триместре короче в сравнении с консервативной тактикой применения метотрексата (соответственно  $p=0,019$  и  $p<0,001$ ). Чем дольше пролонгируется беременность с патологической низкой имплантацией ПЯ в полости матки, тем выше шансы на неэффективность попытки органосохраняющей операции (выполнения ГЭ) в ситуациях, требующих прерывания данной беременности: на сроке более 14 недель, в сравнении со сроком менее 14 недель, ОШ=3,9 (95% ДИ: 1,2–12,1,  $p=0,021$ ); в

пределах первого триместра – на сроке  $\geq 8$  недель, в сравнении со сроком  $< 8$  недель, ОШ=24,8 (95% ДИ: 1,3–474,1,  $p=0,033$ ). Значимые различия ОШ и большой диапазон 95% ДИ обусловлены малым объемом выборки, тем не менее различия достоверны. Вышеизложенное указывает на важность разработки алгоритмов прогнозирования и ранней диагностики ВП, начиная с ранних сроков гестации, для обеспечения максимально тщательного наблюдения женщин с высоким акушерским риском с целью предупреждения осложнений.

Установлено, что риск ГЭ при вращении плаценты значимо растёт с увеличением объема кровопотери от 1500 мл и более (ОШ=8,4; 95% ДИ: 5,0–17,7,  $p<0,001$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Объем кровопотери у пациенток с ПП и ВП в зависимости от степени и распространенности ВП, срока беременности, порядка родоразрешения и объема операции

Фактор	Значения фактора	Объем кровопотери, мл, Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )		
		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 вращаения	Нет ВП, n=314	700 (500–1000)	-	-
	1 (pl. accreta), n=59	-	900 (700–1500)	-
	2 (pl. increta), n=135	-	1500 (900–2000)	-
	3 (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 вращаения	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 U-тест Манна-Уитни; \*\*– использован H-тест Краскала-Уоллиса; \*\*\* в том числе 3a (n=30); 3b (n=7); 3c (n=2)

Объем кровопотери, который определяет конверсию в ГЭ в процессе родоразрешения с выполнением реконструктивно-пластического этапа (метропластики), прямо коррелирует с глубиной ( $\rho = 0,373$ ,  $p < 0,001$ ) и распространенностью ( $\rho = 0,328$ ,  $p < 0,001$ ) инвазии.

В ходе проведенного исследования была обнаружена обратная связь между объемом кровопотери и сроком беременности при родоразрешении ( $\rho = - 0,303$ ;  $p < 0,001$ ) и отсутствие значимых различий в зависимости от порядка родоразрешения (Таблица 6), что обосновывает возможность пролонгирования беременности при условии круглосуточного наблюдения в специализированном центре в интересах плода.

С учетом доказанной прямой зависимости объема кровопотери и риска ГЭ при выполнении реконструктивно-пластической операции при родоразрешении от глубины и распространенности инвазии была разработана математическая модель, которая на основе совокупности клинико-анамнестических, биохимических, инструментальных признаков позволяет осуществлять расчет вероятности массивной кровопотери с конверсией метропластики в ГЭ (Р) по формуле логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)} * 100\%. \quad (2)$$

Значение  $z$  рассчитывается по формуле:

$$z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_{18} * x_{18} + 1,243, \dots \quad (3)$$

где  $b$  – это коэффициенты предикторов, а  $x$  – значения предикторов, по которым вычисляется вероятность ГЭ.

При отборе предикторов была использована тактика объединения ряда признаков, с доказанной в процессе анализа значимостью, в единые характеристики: ультразвуковые признаки инвазии плаценты (прерывистость стенки мочевого пузыря, отсутствие границы между плацентой и миометрием), инвазивные вмешательства в родах/послеродовом периоде (вакуум-аспирация, ручное обследование/выскабливание стенок полости матки после родов, управляемая баллонная тампонада матки), отягощенный репродуктивный анамнез (бесплодие, внематочная беременность, выкидыши), ультразвуковые признаки активации ангиогенеза (сосуды, питающие лакуны, гиперваскуляризация шейки матки, расширенный краевой синус плаценты, расширенная сосудистая сеть матки), осложненное течение послеродового периода в анамнезе (послеродовая инфекция, осложненное заживление послеоперационного рубца на матке).

В модель прогноза вошли предикторы, значимо повышающие риск ГЭ ( $p < 0,05$ ): ультразвуковые признаки инвазии плаценты, преждевременные роды в анамнезе, возраст (лет), хирургические вмешательства на матке вне беременности, перинатальные потери в анамнезе, число КС в анамнезе, прерывистость контура миометрия (МРТ); а также факторы, которые не имеют статистической значимости ( $p \geq 0,05$ ), но усиливают прогностическую ценность модели

за счет увеличения ее чувствительности: уровень PAPP-A в первом триместре (MoM), инвазивные вмешательства в родах/послеродовом периоде в анамнезе, кровотечения во время текущей беременности, КС в родах в анамнезе, КС до активной фазы родов в анамнезе, абнормальный кровоток плацентарной площадки (MPT), нарушение маточно-плацентарной гемодинамики, отягощенный репродуктивный анамнез, ПОНРП в анамнезе, ультразвуковые признаки активации ангиогенеза, осложненное течение послеродового периода в анамнезе.

Эффективность разработанной математической модели прогнозирования риска массивной кровопотери с конверсией метропластики в ГЭ определяется параметрами  $Se=68,0\%$  (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),  $AUC=0,883$  (95% ДИ: 0,808–0,958),  $p<0,001$ . Она подтверждена на выборке, сформированной случайным образом: в первую подгруппу вошли 156 (67,0%) наблюдений из основной группы с ВП, в том числе случаи ГЭ ( $n=40$ ), во вторую подгруппу вошли 77 (33,0%) наблюдений из основной группы с ВП, в том числе случаи ГЭ ( $n=21$ ).

Сравнение параметров предсказательной ценности моделей на первой и второй выборках показало отсутствие статистически значимых различий в их информативности ( $p=0,502$ ) (Рисунок 9). Возможность использования предложенного способа в практике иллюстрирует зарегистрированная программа для ЭВМ (Рисунок 10) (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023660483).

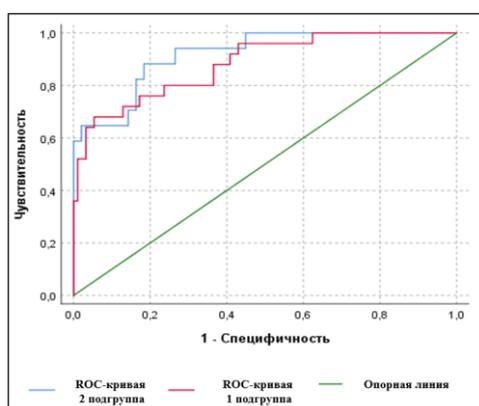


Рисунок 9 – ROC-кривые модели прогноза риска массивной кровопотери с конверсией органосохраняющей операции в гистерэктомию в подгруппах пациенток из основной группы с ВП

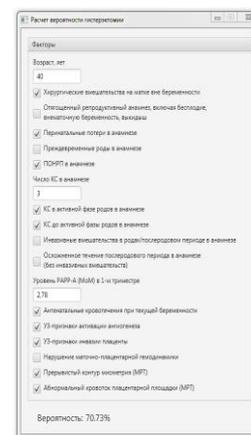


Рисунок 10 – Интерфейс программы для ЭВМ «Определение вероятности неэффективности органосохраняющей операции конверсией в гистерэктомию у женщин с вращением плаценты»

На выборке из 502 пациенток, включенных в ретроспективный этап исследования, у которых были доступны анализу детализированные данные УЗИ матки с оценкой толщины плаценты, определено, что у беременных с рубцом на матке развитие послеродового гипотонического кровотечения с массивной кровопотерей в родах и послеродовом периоде (ПРК), в сравнении с его отсутствием, определяют следующие клиничко-анамнестические факторы ( $p < 0,01$ ): ПП с послеродовым кровотечением в анамнезе (ОШ=12,4; 95% ДИ: 3,0–51,4), наличие сахарного диабета, включая гестационный (ОШ=4,6; 95% ДИ: 2,2–9,8), неправильные положения плода (ОШ=4,3; 95% ДИ: 2,0–9,6), кровотечения во время текущей беременности (ОШ=4,2; 95% ДИ: 2,2–8,3), число КС (ОШ=2,0; 95% ДИ: 1,3–3,0); ( $p < 0,05$ ): число родов (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,1–2,3), число беременностей (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0–1,5), срок гестации на момент родов (ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,8–0,9), а по данным сонографии ( $p < 0,001$ ): наличие выбухания наружного контура матки в области рубца (ОШ=464,6; 95% ДИ: 136,5–1581,0), минимальная толщина стенки матки в зоне локализации плаценты (ОШ=0,03; 95% ДИ: 0,01–0,09), ПП (ОШ=11,9; 95% ДИ: 5,7–24,7), максимальная толщина плаценты (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,1–1,2), отсутствие асимметрии толщины плаценты (снижает риск) (ОШ=0,9; 95% ДИ: 0,8–0,9). Не найдено значимых различий ( $p > 0,05$ ) на исследованной выборке между группами с послеродовым кровотечением и без него по возрасту, индексу массы тела, частоте артериальной гипертензии, ПЭ, задержки роста плода, анемии, многоводия, по длине шейки матки и наличию множественных лакун в плаценте по данным УЗИ.

На основании интерпретации полученных данных введен новый «коэффициент асимметрии толщины плаценты» (К) (отношение толщины плаценты на уровне ее верхней трети к толщине плаценты на уровне ее нижней трети) как потенциальный предиктор ПРК вследствие перерастяжения нижнего сегмента матки. Для прогнозирования степени риска ПРК у беременных с рубцом на матке зарегистрирован способ (Патент на изобретение RU 2 791 142. Заявка: 2022112327, 04.05.2022), согласно которому определяется «расчётный коэффициент 2» (PK2) как сумма ультразвуковых 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» (KM) (наличие выбухания KM = 0,5 условной единицы; отсутствие выбухания KM = 1,0 условная единица) по формуле:

$$PK2 = K + T + KM. \quad (4)$$

При значении PK2 < 3,0 определяется высокий риск ПРК, а при PK2 ≥ 3,0 – умеренный риск гипотонического ПРК у женщин с рубцом на матке.

Сравнение эффективности дородового прогнозирования ПРК с построением моделей логистической регрессии на основе данных сонографии с оценкой нового коэффициента PK2 (Модель 1), на базе известных клиничко-анамнестических факторов риска (Модель 2) и по

результатам комплексной оценки факторов риска и данных УЗИ с включением только значимых предикторов (Модель 3) и всех исследованных предикторов (Модель 4) обнаружило, что для использования в клинической практике Модель 3 (включает наличие «предлежания плаценты» и коэффициент «РК2») имеет преимущества ввиду простоты применения при отсутствии статистически значимых отличий эффективности прогноза от Модели 4 (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры моделей прогнозирования ПРК у беременных с рубцом на матке

Параметры	Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4
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 ROC-кривой (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
P*	-	0,168	0,412	0,919
R <sup>2**</sup>	0,174 <sup>b</sup> 0,062 <sup>c</sup> 0,006 <sup>d</sup>	0,174 <sup>a</sup> 0,006 <sup>c</sup> <0,001 <sup>d</sup>	0,062 <sup>a</sup> 0,006 <sup>b</sup> 0,103 <sup>d</sup>	0,006 <sup>a</sup> <0,001 <sup>b</sup> 0,103 <sup>c</sup>
Тест Делонга***	85,4 (70,8–94,4)	9,8 (2,7–23,1)	85,4 (70,8–94,4)	82,9 (67,9–92,9)

Примечания: \*P – тест Хосмера-Лемешоу, \*\*R<sup>2</sup> – коэффициент детерминации;

\*\*\* – сравнение характеристик кривых ROC; а) – сравнение с кривой ROC Модели 1; б) – сравнение с кривой ROC Модели 2; с) – сравнение с кривой ROC Модели 3; d) – сравнение с кривой ROC Модели 4

В отсутствие ПП учет нового коэффициента РК2 (Модель 1) имеет преимущества в сравнении с оценкой известных факторов риска (Модель 2) за счет более высокой чувствительности и ценности прогноза, а в комплексе с ними (Модель 4) существенно повышает эффективность прогнозирования в сравнении с оценкой только факторов риска (Модель 2). Повышение точности родового прогноза степени риска ПРК позволяет дифференцированно планировать комплекс профилактических мер при родоразрешении, включая эндоваскулярный интраоперационный гемостаз, турникеты, утеротоники, управляемую баллонную тампонаду матки, что способствует снижению акушерской агрессии с соблюдением необходимой настороженности.

На исследованной выборке установлено, что при абортном исходе беременности, осложнившейся ВП в первом триместре, репродуктивная функция впоследствии сохраняется у 91,8% женщин, тогда как при завершении беременности родами (с учетом ГЭ и симультанных хирургических стерилизаций) – лишь у 41,6% ( $p < 0,01$ ). При исследовании репродуктивного катамнеза пациенток после беременности, осложнившейся патологической плацентацией (группа наблюдения), не найдено статистически значимых различий по возрасту ( $p = 0,235$ ) и сроку наступления последующей беременности ( $p = 0,326$ ) между подгруппами с абортным исходом в первом триместре и после беременностей, окончившихся родами. В пределах катамнестического наблюдения желанная беременность наступила у 22 из 28 (78,6%) пациенток, завершилась родами – у 12 (54,5%); патологическая имплантация при последующих беременностях (включая нежеланные) имела место в 7 из 29 наблюдений (24,1%).

С учётом данных и гипотез, построенных на знаниях о патогенезе развития ВП, с целью снижения акушерского риска разработана система мер для улучшения исходов беременностей и родов у женщин с ВП, опирающаяся на оценку его индивидуального риска, начиная с момента первой явки женщины для постановки на учет по беременности (Рисунок 11).

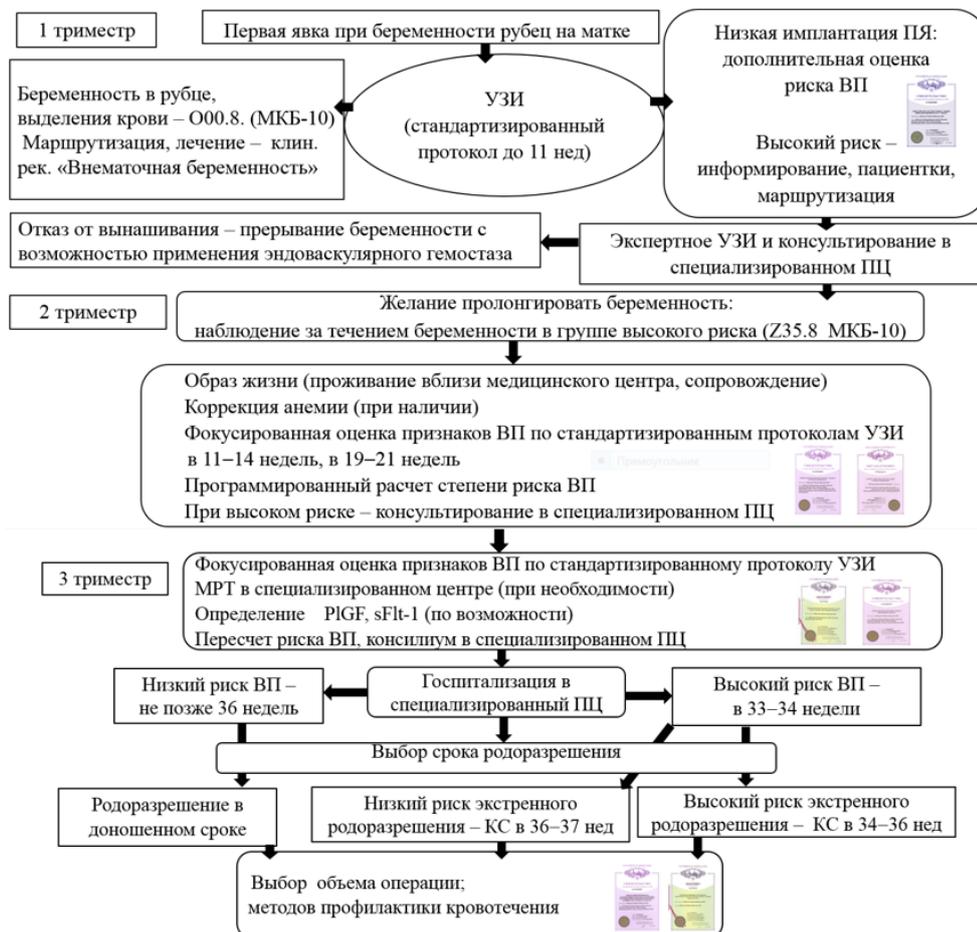


Рисунок 11 – Алгоритм ведения беременных группы риска по вращению плаценты

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 с оценкой положения ПЯ в полости матки и определением риска патологической плацентации при наличии признака «низкого положения ПЯ 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 (O00.8 по МКБ–10) либо при высоком риске вставания при прогрессировании и категорическом отказе беременной после консультирования от вынашивания беременности хирургическое прерывание следует выполнять в медицинской организации, предоставляющей возможность применить методы эндоваскулярного гемостаза (при необходимости) для предупреждения массивной кровопотери.

При желании женщины выносить беременность она должна наблюдаться в группе высокого риска (Z35.8 по МКБ–10). Далее риск вставания пересматривается с учетом фокусированной оценки признаков ВП в сроки комбинированного скрининга первого триместра, скрининга второго триместра и определения степени риска программами для ЭВМ «Определение риска вставания плаценты у женщин в 11–14 недель беременности», «Определение риска вставания 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 в третьем триместре с учетом фокусированной оценки признаков ВП, данных расчета риска программой для ЭВМ, данных МРТ (при необходимости) и уровней сывороточных биомаркеров ангиогенеза при наличии возможности выполнения этого анализа. Диагностика ВП предполагает плановую дородовую госпитализацию в 33–34 недели беременности в акушерский стационар третьего уровня.

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, подтекании околоплодных вод и указания на преждевременные роды в анамнезе необходимо

плановое родоразрешение в 34–36 недель. Родоразрешение беременных с распространенной инвазией, а также при высоком риске ПРК следует выполнять в условиях эндоваскулярного гемостаза под рентгентелевизионным контролем либо с иными доступными методами надёжного интраоперационного гемостаза, с профилактикой гипотонии матки при высокой готовности мультидисциплинарной команды.

Определено, что ВП является ведущей причиной ГЭ в родах. По данным ПЦ за исследуемый период 2014–2022 гг. из 122 гистерэктомий у 100 пациенток (82%) показанием явилось кровотечение в родах и послеродовом периоде. ВП определено как причина кровотечений в 63 наблюдениях (63%), это 51,6% от всех ГЭ.

В масштабах Краснодарского края частота ГЭ в родах и послеродовом периоде за последние два года исследования в сравнении с предшествующим периодом снизилась на 29,7% (703 / 476 086 родов или 1,48 / 1000 родов в 2014–2020 гг. против 117 / 112 603 родов или 1,04 / 1000 родов в 2021–2022 гг.,  $p < 0,001$ ). Обращает внимание существенное (в 4,8 раза) смещение пропорции ГЭ в медицинских организациях 3 уровня по отношению к ГЭ на 2 уровне (0,86 – в 2020 г.; 4,1 – в 2022 г.;  $p < 0,001$ ). Эффективную маршрутизацию пациенток высокого риска можно рассматривать как результат повышения качества прогнозирования и ранней диагностики ВП (Рисунок 12).

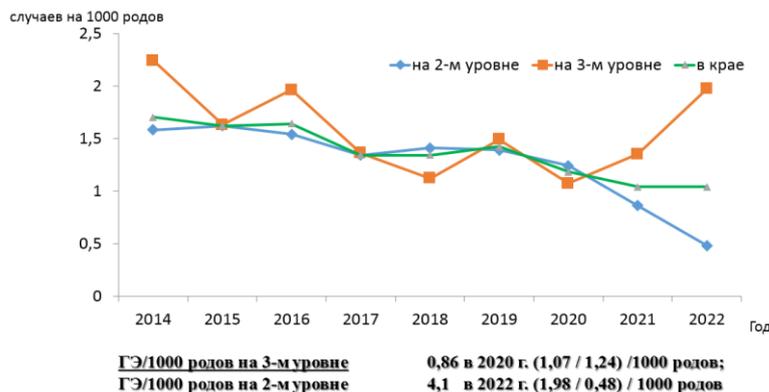


Рисунок 12 – Гистерэктомии в родах и послеродовом периоде в Краснодарском крае

На исследованной выборке определено значимое снижение ( $p=0,002$ ) частоты преждевременных родов у беременных с ВП [85 (36,5% от всех случаев ВП) в 2014–2020 гг. против 19 (19,2%) в 2021–2022 гг.], при отсутствии различий ( $p=0,057$ ) в частоте экстренных родоразрешений [76 (32,6% от всех случаев ВП) в 2014–2020 гг. против 22 (22,2%) в 2021–2022 гг.].

Таким образом, большинству женщин с ВП, при дифференцированном подходе к выбору срока родоразрешения, удалось пролонгировать беременность до доношенного срока в

интересах ребенка, что отличает предложенную тактику от рекомендованной в клинических рекомендациях «Патологическое прикрепление (предлежание и вращение плаценты)», утвержденных МЗ РФ в 2023 г., но не противоречит рекомендациям FIGO (Allen L. et al., 2018).

По результатам выполненного исследования после разработки и внедрения в 2021–2022 гг. системы мер прогнозирования осложнений в родах в когорте пациенток с ВП в регионе снизилась частота ( $p < 0,001$ ): применения управляемой баллонной тампонады матки [с 97 случаев (41,6%) до 7 (7,1%)], наложения компрессионных швов на матку [с 35 случаев (15%) до 0]; также снизилась частота ( $p = 0,013$ ) использования эмболизации маточных артерий [с 19 случаев (8,2%) до 1 (1,0%)] (Рисунок 13).

За период 2021–2022 гг. в когорте пациенток с ВП зафиксировано снижение частоты случаев массивной кровопотери ( $\geq 1,5$  литров) [с 115 случаев (49,4%) до 27 (27,3%) ( $p < 0,001$ )] и случаев гемотрансфузии от донора [с 135 (57,9%) до 43 (43,4%) ( $p = 0,016$ )], а также трансфузии свежезамороженной плазмы [с 82 случаев (35,2%) до 20 (20,2%) ( $p = 0,007$ )] (Рисунок 14), что указывает на эффективность проводимых профилактических мероприятий по снижению акушерского риска, в том числе с использованием предложенных в работе инструментов.

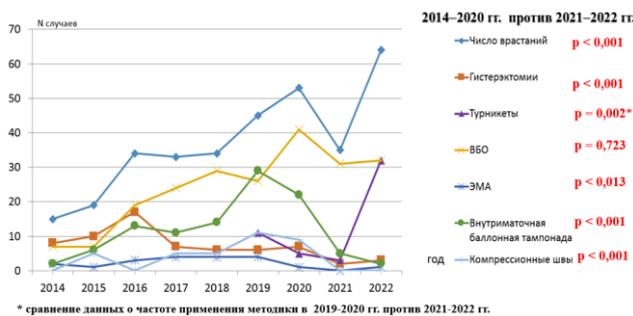


Рисунок 13 – Методы интраоперационного гемостаза при родоразрешении беременных с вращением плаценты в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара



Рисунок 14 – Массивная кровопотеря и её восполнение при родоразрешении беременных с вращением плаценты в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ВП 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 только 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 использование математического моделирования позволяет своевременно выполнить маршрутизацию, определить сроки, методы родоразрешения, профилактировать органосохраняющие операции и массивную кровопотерю при ВП.

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 вставания 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 вращения 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 вращения 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 вращения 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 вращения 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 вращения 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 вращения 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 гипозоженной 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 PAPP-A ( $> 1,40$  МоМ) и  $\beta$ -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  $\beta$ -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 PIGF 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/PIGF снижается к 37 неделям ( $p=0,003$ ). Несмотря на значимые различия ( $p<0,05$ ) в третьем триместре биомаркеры PIGF ( $> 254,0$  пг/мл) и sFlt-1/PIGF ( $< 2,5$ ) 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 врастанием плаценты отсутствуют ( $p>0,05$ ). Структурно-функциональные особенности плаценты при наличии её врастания обусловлены однонаправленным снижением локальной экспрессии Flt-1 в ворсинах хориона и снижением sFlt-1 / PIGF в сыворотке крови у беременных в третьем триместре гестации.

10. Прогностическая модель, созданная на основе комплексной оценки PAPP-A (МоМ) в первом триместре и sFlt-1/PIGF в третьем триместре с учетом числа кесаревых сечений в

анамнезе, повышает специфичность диагностики вставания 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 вставание 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 вставания плаценты растёт ( $p < 0,001$ ) вероятность реализации риска патологической кровопотери  $\geq 1000$  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 вставания сроком  $\geq 8$  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 вставании плаценты прямо коррелирует с глубиной ( $\rho = 0,373$ ,  $p < 0,001$ ) и распространенностью ( $\rho = 0,328$ ,  $p < 0,001$ ) инвазии, обратно коррелирует со сроком беременности ( $\rho = -0,303$ ,  $p < 0,001$ ) 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 вставания 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 вращением плаценты 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 вращающейся плаценты во время ультразвукового скрининга в 11–14 недель у беременных с рубцом на матке после КС по стандартизированному протоколу и исключение высокого риска ВП программой для ЭВМ «Определение риска вращающейся 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, вращением плаценты в анамнезе, а также при низкой имплантации плодного яйца в сроках до 11 недель беременности, ультразвуковых признаках вращающейся плаценты в 11–14 недель беременности либо высоком риске вращающейся плаценты, определенном в первом триместре, рекомендована фокусированная оценка признаков вращающейся плаценты по стандартизированному протоколу и расчет риска программой для ЭВМ «Определение риска вращающейся плаценты 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 вращающейся плаценты по данным программы для ЭВМ целесообразно в третьем триместре определять сывороточные уровни PIGF, sFlt-1 и рассчитывать индивидуальный риск вращающейся плаценты как показатель  $PK1 = (P+1) \times (nKC + 1)$ , где P – это отношение PAPP-A, MoM (по данным исследования в первом триместре) к sFlt-1/PIGF, а nKC – число кесаревых сечений. При значении  $PK1 > 3,3$  следует диагностировать вращающуюся плаценту.

7. При ведении беременных с вращением 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 вращением 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 беременной 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 (КМ) (наличие выбухания КМ = 0,5 условной единицы; отсутствие выбухания КМ = 1,0 условная единица). При значении РК2 < 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе вращающейся плаценты у женщин с предлежанием плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, Р.В. Морозова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 9. – С. 42–53. (МЦБ).

2. Макухина, Т.Б. Возможности сывороточных маркеров ангиогенеза в прогнозировании вращающейся плаценты у беременных с предлежанием плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, А.М. Амирханян // Акушерство и гинекология. – 2022. – №.1. – С. 62–71. (МЦБ).

3. Диагностическая ценность ранней эхографии у беременных группы риска по вращению плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 5. – С. 73–81. (МЦБ).

4. Хирургическое лечение при вращении плаценты в Российской Федерации (пилотное многоцентровое исследование) / Г.Т. Сухих, Р.Г. Шмаков, М.А. Курцер [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 1. – С. 50–66. (МЦБ).

5. Макухина, Т.Б. Прогнозирование кровотечения в родах у женщин с рубцом на матке как инструмент предупреждения массивной кровопотери: наблюдательное когортное исследование / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2024. – № 31(2). – С. 41–54. (МЦБ).

6. Исходы беременностей высокого риска вращающейся плаценты в зависимости от порядка оказания помощи при родоразрешении / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель [и соавт.] // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – № 4 (59). (ВАК, Q3).

7. Выбор срока родоразрешения у пациенток с предлежанием и вращением плаценты с учетом интересов плода / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – № 22(4). – С. 73–80. (РУДН).

8. 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. Лебедеко [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 47–52. (ВАК).

9. 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. (РУДН).

10. Ведение беременности с вращением плаценты, осложнившейся сверхранным преждевременным разрывом плодных оболочек, в перинатальном центре 3-го уровня / Н.В. Мингалева, Т.Б. Макухина, Е.С. Лебедеко [и соавт.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – № 27(3). – С. 113–124. (РУДН).

11. Макухина, Т.Б. Ультразвуковая диагностика патологической плацентации (предлежание и приращение плаценты) / Т.Б. Макухина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 4. – С. 48–59. (ВАК).

12. 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. (ВАК).

13. 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. – № 7(2). – С. 51–58. (ВАК).

14. Ультразвуковая диагностика эктопической беременности при низкой имплантации плодного яйца в ранних сроках гестации / Т.Б. Макухина, Н.А. Князева, В.В. Макухина [и соавт.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 2. – С. 22–32. (ВАК).

15. Возможности эхографии с цветовым доплеровским картированием в выборе метода лечения «нетрубной» внематочной беременности / Т.Б. Макухина, А.В. Поморцев, В.В. Макухина [и соавт.] // REJR. – 2018. – №8(2). – С. 134–141. (ВАК).

16. Макухина, Т.Б. Эктопическая стеночная беременность / Т.Б. Макухина, В.В. Макухина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 6. – С. 150–60. (ВАК).

17. Макухина, Т.Б. Особенности ультразвуковой диагностики и лечебной тактики при ведении пациенток с беременностью в рубце после кесарева сечения / Т.Б. Макухина, А.В. Поморцев // REJR. – 2012. – Т. 2. – №3. – С. 95–99. (RSCI).

18. Макухина, Т.Б. Роль эмболизации маточных артерий в лечении «нетрубной» внематочной беременности / Т.Б. Макухина, А.В. Поморцев, В.В. Макухина // XII

Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология–2018» (22–24 мая 2018 г.): материалы – М. – 2018. – С. 79–80.

19. Макухина, Т.Б. Возможности ультразвукового исследования в прогнозе эффективности органосохраняющего объема операции при родоразрешении пациенток с вращением плаценты / Т.Б. Макухина, И.В. Колесник // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 3. – С. 54 (Прил. Тезисы VIII Съезда РАСУДМ (М. 2-5 октября 2019 г.)

20. Способ диагностики вращающейся плаценты в стенку матки у женщин с предлежанием плаценты: патент РФ № 2 771 874 / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, заявка № .2021126869 от 10.09.2021, опубл. 13.05.2022. Бюл. № 14.

21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619082. Определение риска вращающейся плаценты у женщин в раннем сроке беременности (до 11+0 недель) / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022616261. Дата поступления 07.04.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 19.05.2022, опубл. Бюл. № 5.

22. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022664845. Определение риска вращающейся плаценты у женщин в 11-14 недель беременности / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022663326. Дата поступления 12.07.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 05.08.2022, опубл. Бюл. № 8.

23. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022683974. Определение риска вращающейся у женщин с предлежанием плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова [и соавт.]. – Заявка № 2022683391. Дата поступления 29.11.2022. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 09.12.2022, опубл. Бюл. № 12.

24. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023660483. Определение вероятности неэффективности органосохраняющей операции конверсией в гистерэктомию у женщин с вращением плаценты / Т.Б. Макухина, Г.А. Пенжоян, М.В. Донцова [и соавт.]. – Заявка №2023619251. Дата поступления 10.05.2023. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 22.05.2023, опубл. Бюл. № 6.

25. Способ прогнозирования гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде у женщин с рубцом на матке: патент РФ № 2791142 / Т.Б. Макухина, заявка № 2022112327 от 04.05.2022. – Опубл. 03.03.2023, Бюл. № 7.

26. Внематочная (эктопическая) стеночная беременность / Е.Ф. Филиппов, В.А. Крутова, А.В. Поморцев, Т.Б. Макухина [и соавт.] // Учебно-методическое пособие для ординаторов и практических врачей. Краснодар, 2018 г. – 49 с. – Режим доступа: [https://bagk-med.ru/personal/pdf/Posobiya/Vnematoc\\_hnaya\\_beremennost.pdf](https://bagk-med.ru/personal/pdf/Posobiya/Vnematoc_hnaya_beremennost.pdf)

27. Макухина, Т.Б. Вростание плаценты. Выжидательная тактика / Т.Б. Макухина // Тезисы XVII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» Сочи, 08–11.09.2023 года. – Москва: Ред. журнала StatusPraesens, 2023. – С. 35-36.
28. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023624024. «База данных пациенток с патологическим прикреплением плаценты (предлежание и вростание плаценты), родоразрешенных в Перинатальном центре ГБУЗ "ККБ № 2" г. Краснодара в 2014-2022 гг.» / Т.Б. Макухина – Заявка № 2023623760. Дата поступления 07.11.2023. Дата регистрации: 16.11.2023. опубл. Бюл. № 11.
29. Makukhina, T.B. Ectopic low-lying implantation pregnancy: analysis of outcomes depending on gestation age / T.B. Makukhina, V.V. Makukhina // Russian Open Medical Journal. – 2019. —Vol. 8. – P. e0208. (МЦБ).
30. Placenta accreta risk - antepartum score (PAR-A) in predicting clinical outcomes of placenta accreta spectrum: A multicenter validation study / S.A. Shazly, M.A. Anan, T.B. Makukhina [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2022. – №158(2). – P. 424-431. (МЦБ).
31. 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 // Journal of Perinatal Medicine. – 2019. – № 48 (1). – P. 21–26. (МЦБ).
32. Makukhina, T.B. Prevention of Placenta Accreta Spectrum Disorders / T.B. Makukhina, G.A. Penzhoyan // In: S.A. Shazly, A.A. Nassr, (eds) Placenta Accreta Spectrum. Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. – 2023 – 200 p (pp. 139–154). (МЦБ).
33. Makukhina, T. Cervico-isthmic ectopic pregnancy: a case report / T. Makukhina, N. Knyazeva // Edorium Journal of Gynecology and Obstetrics. –2016. – V. 2. – № 2. – P. 17–20.
34. Makukhina, T.B. Low-lying-implantation ectopic pregnancies treatment and outcomes / T.B. Makukhina, V.V. Makukhina // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – № 48(S1). – P. 228.
35. Makukhina, T.B. Early sonography signs of low-lying implantation ectopic pregnancy / T.B. Makukhina, V.V. Makukhina // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – № 50(S1). – P. 368–9.
36. Makukhina, T.B. Comparison of risk factors and diagnostic term of tubal pregnancy and low-lying implantation ectopic pregnancy / T.B. Makukhina, V.V. Makukhina // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – № 50(S1). – P. 229–230.
37. Makukhina, T. Comparison of the diagnostic value of sonography and MRI in patients with abnormally invasive placenta / T. Makukhina, G. Penzhoyan, A. Solntseva // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – № 54(S1). – P. 81.

38. Makukhina, T. The role of maternal serum biochemical markers of aneuploidy for prognosis of pathological hemorrhage in pregnant with abnormal placentation / T. Makukhina, G. Penzhoyan, A. Solntseva // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – № 54(S1). – P. 379.
39. Makukhina, T. Doctors' awareness of Caesarean scar pregnancy diagnostic tools / T. Makukhina, G. Beberashvili, V. Makukhina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020 – №56(S1). – P. 328.
40. Makukhina, T. Reasonability of preventive interventional radiologic procedures in pregnant with high risk of an abnormally invasive placenta / T. Makukhina, G. Penzhoyan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – № 56(S1). – P. 270–1.
41. Comparison of neonatal outcomes of pregnancies with abnormal placentation depending on gestation age at the delivery time / T. Makukhina, G. Penzhoyan, G. Model [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – № 58(S1). – P. 278.
42. Makukhina, T. Early gestational ultrasound examination for placenta accreta spectrum disorder prediction / T. Makukhina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – № 58(S1). – P.280–1.
43. Makukhina, T. Diagnostic value ultrasound and MRI for antenatal diagnosis of placenta accreta in the third trimester depending on placenta localization / T. Makukhina // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – № 60(S1). – P. 6–7.
44. Diagnostic value of ultrasound findings for selective screening for placenta accreta in early pregnancy / T. Makukhina, G. Penzhoyan, M. Dontsova [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – № 60(S1). – P. 234.
45. Makukhina, T. Outcomes of pregnancies with low implantation of the gestation sac in first trimester / T. Makukhina, G. Penzhoyan, M. Dontsova // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022. – № 60(S1). – P. 237.
46. Reproductive prognosis in women after pregnancy complicated by placenta accreta / T. Makukhina, G. Penzhoyan, M. Dontsova [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2022 – № 58(S1). – P. 238.
47. Makukhina, T. Potential of serological biomarkers in prenatal diagnostic of placenta accreta spectrum disorder in women with placenta previa / T. Makukhina, G. Penzhoyan, M. Dontsova // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2023. – № 62(S1). – P. 18–19.
48. Makukhina, T. How to improve sensitivity of routine screening at 11–14 weeks in predicting placenta accreta spectrum disorder / T. Makukhina, G. Penzhoyan, M. Dontsova // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2023. – № 62(S1). – P. 17.

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

Макухина Татьяна Борисовна  
(Россия)

Диссертационное исследование посвящено улучшению исходов беременности, осложнившейся вращением плаценты, на основании повышения качества прогнозирования и предупреждения осложнений. Выявлены патогенетически значимые анамнестические, клинические, лабораторные, инструментальных предикторы, обосновывающие персонализированное прогнозирование риска вращаения, начиная с ранних сроков беременности, а также возможность профилактики осложнений при родоразрешении. Аргументирован вклад факторов ангиогенеза в патогенез вращаения плаценты и целесообразность использования сывороточных биомаркеров в моделях прогнозирования и диагностики. Доказано, что персонализированное прогнозирование вращаения плаценты наиболее эффективно при создании нейросетевых алгоритмов на базе комплекса диагностических методов. На основании результатов исследования разработана система мер (раннее выявление высокого риска, раннее консультирование и дородовая госпитализация в специализированный акушерский центр, индивидуализированный расчет рисков при родоразрешении), что позволило улучшить качество медицинской помощи, снизить частоту гистерэктомий в Краснодарском крае, частоту массивной кровопотери и трансфузии донорской крови при родоразрешении беременных с вращением плаценты.

## **PLACENTA ACCRETA SPECTRUM DISORDER: PREDICTION AND EARLY DIAGNOSIS AS A STRATEGY FOR REDUCING OBSTETRIC RISK**

Makukhina Tatiana Borisovna  
(Russia)

The present study aimed to improving the outcomes of pregnancy complicated by placenta accreta spectrum (PAS), based on improving the quality of prediction and prevention of complications. This research identified significant anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental predictors that support personalized risk prediction for placenta accreta, starting in early pregnancy. It also highlights the potential for preventing complications during delivery. The study emphasizes the role of angiogenesis factors in the pathogenesis of placenta accreta and the feasibility of using serum biomarkers in predictive and diagnostic models. The findings demonstrate that personalized prediction of placenta accreta is most effective when using neural network algorithms based on a combination of diagnostic methods. Based on the results of the study, a system of measures was developed (early detection of high risk, early counseling and prenatal hospitalization in a specialized obstetric center, individualized calculation of risks in labor), which improved the quality of medical care, reduced the rate of hysterectomy in the Krasnodar region, the rate of massive blood loss and of donor blood transfusion of pregnant with PAS.