

DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142



Перспективы использования биохимических маркеров при вращении плаценты

А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Э.А. Берг, Д.Д. Громенко, А.Р. Янбарисова,
И.Д. Громенко, Э.Ф. Бердигулова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Вращение плаценты — тяжёлая акушерская патология, характеризующаяся инвазивной плацентацией и связанная с высоким риском опасной для жизни массивной кровопотери. Несмотря на широкое применение инструментальных методов исследования, своевременная диагностика вращающейся плаценты до настоящего времени остаётся не решённой проблемой. В данной статье рассмотрены основные существующие биохимические маркеры, которые могут быть использованы для раннего выявления и подтверждения диагноза «вращение плаценты», их специфичность и чувствительность, а также корреляция со сроком беременности. Значимые результаты были установлены для следующих веществ: ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (РАРР-А) в первом триместре, альфа-фетопроtein (АФП) и бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ) во втором триместре, мозговой натрийуретический пептид, антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена I, растворимый Tie-2 (специфичный для эндотелиальных клеток рецептор тирозинкиназы), растворимый рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу потенциального использования вышеуказанных биомаркеров в медицинской практике в качестве скринингового метода исследования вращающейся плаценты.

Ключевые слова: вращение плаценты; обзор; биохимические маркеры; ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (РАРР-А); бета-хорионический гонадотропин человека (β-ХГЧ); гипергликозилированный ХГЧ; альфа-фетопроtein (АФП).

Как цитировать:

Ящук А.Г., Мусин И.И., Берг Э.А., Громенко Д.Д., Янбарисова А.Р., Громенко И.Д., Бердигулова Э.Ф. Перспективы использования биохимических маркеров при вращении плаценты // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 3. С. 133–142.

doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

DOI 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

Prospects for the use of biochemical markers in placental in-growth

Al'fiya G. Yaschuk, Il'nur I. Musin, Edvard A. Berg, Dar'ya D. Gromenko,
Aliya R. Yanbarisova, Ivan D. Gromenko, Ehnzhe F. Berdigulova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Placental in-growth is a severe obstetric pathology characterized by invasive placentation and associated with a high-risk of life-threatening hemorrhage. Despite the widespread use of instrumental methods of examination, timely diagnosis of placental in-growth is a challenging issue. Here, we reviewed the existing biochemical markers used for early detection and confirmation of placental in-growth, their specificity and sensitivity, and correlation with gestational age. Significant results were found for the following substances: pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester, alpha-fetoprotein (AFP) and human beta-chorionic gonadotropin (Beta-hCG) in the second trimester, brain natriuretic peptide, antithrombin III, plasminogen activator inhibitor type I, soluble Tie-2 receptor (endothelial cell-specific tyrosine kinase receptor), and soluble vascular endothelial growth factor receptor-2. Our findings support the use of the aforementioned biomarkers as screening method for placental in-growth in medical practice.

Keywords: placental in-growth; review; biochemical markers; pregnancy-associated plasma protein A; human beta-chorionic gonadotropin; hyperglycosylated human chorionic gonadotropin; alpha-fetoprotein.

To cite this article:

Yaschuk AG, Musin II, Berg EA, Gromenko DD, Yanbarisova AR, Gromenko ID, Berdigulova EF. Prospects for the use of biochemical markers in placental in-growth. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(3):133–142. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-3-133-142

Received: 20.04.2022

Accepted: 23.06.2022

Published: 25.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Врастание плаценты (*placenta accreta*, PAS) — потенциально опасное для жизни акушерское состояние, характеризующееся инвазивной плацентацией и требующее мультидисциплинарного подхода для определения тактики ведения беременности и родоразрешения [1].

В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты встречаемости врастания плаценты по всему миру. К примеру, ретроспективное исследование М. Higgins и соавт. выявило, что частота *placenta accreta* в Ирландии с 2003 по 2010 год увеличилась с 1,06 на 1000 человек до 2,37 [2]. Подобные изменения связывают с увеличением частоты операции кесарева сечения (КС). Именно хирургическое родоразрешение стало наиболее частой причиной нарушений гистоархитектоники стенок матки, что достоверно увеличивает риск аномально инвазивной плацентации [3].

В Российской Федерации частота операций КС довольно высока — в 2017 году она составила 29,24%, в 2018 — 30,05%, в 2019 — 30,12% [4, 5].

Несмотря на эволюцию стратегий лечения, при *placenta accreta* в 40% случаев требуется массивное переливание крови, и материнская смертность по-прежнему составляет 6–7% [6]. Кроме того, в современном акушерстве данная патология стала ведущей причиной выполнения гистерэктомий. В ходе масштабного исследования, проведённого в 2004–2010 и 2011–2014 годах, было выявлено не только общее увеличение частоты акушерских гистерэктомий (с 0,8 до 1,5‰), но и возрастание их количества по поводу врастания плаценты (с 20,0 до 77,8%) [7].

Группу беременных с подозрением на врастание плаценты определяют как группу высокого перинатального риска, и их ведение и родоразрешение необходимо проводить в учреждении родовспоможения 3-го уровня. Однако самое необходимое и важное для выполнения органосохраняющей операции при *placenta accreta* (лапаротомия, резекция стенки матки и последующая метропластика) — это проведение родоразрешения подготовленной мультидисциплинарной командой специалистов, владеющих оборудованием и навыками проведения комплексного хирургического гемостаза и метропластики [8].

Вышеперечисленные условия ограничивают широкое применение органосохраняющих операций у данной группы пациенток. Для улучшения материнских и перинатальных исходов, своевременной маршрутизации беременных необходимо уже в антенатальном периоде заподозрить врастание плаценты.

В качестве основного диагностического исследования при подозрении на PAS в последние годы широко применяется методика ультразвукового исследования (УЗИ), а именно: серовишечная эхография с цветовой доплеровской визуализацией (CDI) и трёхмерной (3D) энергетической доплеровской сонографией, повышающими чувствительность ультразвука [9, 10]. Однако

чувствительность и специфичность данных методов достигают 90% лишь при выполнении их опытными врачами ультразвуковой диагностики [11, 12]. Главная проблема при выполнении УЗИ — это диагностическая точность отдельных признаков, так как некоторые из них являются только следствием повреждения миометрия в результате предшествующего КС, другие встречаются крайне редко, а отсутствие каких бы то ни было данных не исключает диагноза «врастание плаценты» [13–15].

И, несмотря на широкое применение инструментальных методов исследования, таких как УЗИ и МРТ, от 1/2 до 2/3 всех случаев врастания плаценты остаются недиагностированными [16–18].

Таким образом, существует необходимость в разработке и изучении методов улучшения антенатальной диагностики *placenta accreta*, особенно в первом триместре. Цель данного обзора — оценить существующие данные о биомаркерах, связанных с врастанием плаценты, и механизмах, обуславливающих изменения их значений.

В статье проведён анализ литературных источников с 1992 по 2021 год по данной теме в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, РИНЦ.

АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПРОТЕИН А ПЛАЗМЫ (PAPP-A)

PAPP-A — маркер плацентарных синцитиотрофобластов, и снижение его уровня в сыворотке крови может служить показателем ранней плацентарной дисфункции [19]. Низкий уровень PAPP-A (менее либо равный 0,4–0,5-кратному среднему значению — МоМ) связан с повышенным риском развития преэклампсии, низкой массы тела при рождении, потери беременности и преждевременных родов, и все эти факторы связаны с аномальной инвазией трофобласта и развитием плаценты [20]. В ряде исследований показано, что повышенный уровень PAPP-A в первом триместре беременности связан с врастанием плаценты (табл. 1).

Уже в 2013 году исследователи N. Desai и соавт. выявили значимую корреляцию между низким уровнем PAPP-A и врастанием плаценты [21]. O. Thompson и соавт. также доказали взаимосвязь снижения данного маркера с *placenta accreta*, они исследовали кровь 516 беременных женщин в первом триместре, среди которых у 155 отмечено предлежание плаценты, а у 17 пациенток в последующем гистологически был подтверждён диагноз врастания плаценты [22]. К схожим выводам пришли и B. Büke с соавт. и G.A. Penzhoyan с соавт. в 2018 и 2019 гг. соответственно [23, 24]. Статистически значимые результаты в своей диссертации продемонстрировал наш соотечественник В.А. Боровков, однако в его работе в отличие от других исследований забор крови беременных женщин был произведён как в первом, так и во втором триместре

Таблица 1. Исследования уровня PAPP-A в первом триместре беременности**Table 1.** Studies of PAPP-A levels in the first trimester of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число женщин с PAS)	Значение МоМ	
				опытная группа	контрольная группа
2013	Desai N., Krantz D., Roman A., et al. [21]	82 (66 — с предлежанием плаценты)	16	1,68	0,98
2015	Thompson O., Otigbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. [22]	516 (344 здоровы, 155 — с предлежанием плаценты)	17	1,22	1,01
2018	Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. [23]	88 (69 — с предлежанием плаценты)	19	1,2	0,865
2019	Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. [24]	64 (39 — здоровы, 23 — с предлежанием плаценты)	25	1,3	1,07
2020	Боровков В.А. [25]	179 (112 — здоровы)	67	1,59	1,11
2021	Wang F., Chen S., Wang J., et al. [26]	177 (112 — здоровы, 30 — с предлежанием плаценты)	35	1,39	0,98

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).

Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

при поздней явке в женскую консультацию [25]. Последние данные в 2021 году опубликованы командой учёных — F. Wang и соавт.; при анализе уровня PAPP-A в крови 177 женщин авторы выявили достоверные различия между значениями маркера в опытной и контрольной группах, а также в группе сравнения (с предлежанием плаценты) ($p < 0,001$; $p = 0,009$, соответственно) [26].

БЕТА-ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА (β-ХГЧ)

ХГЧ — это гликопротеин, состоящий из 244 аминокислот, с молекулярной массой 36,7 кДа, который вырабатывается синцитиотрофобластом и поддерживает беременность, стимулируя синтез прогестерона в жёлтом теле [27].

Протеолитическое расщепление макрофагами трофобласта дестабилизирует молекулу, в результате чего образуется свободный β-ХГЧ, который и выделяется в материнский кровоток [28]. Эта молекула не только влияет на поддержание функции жёлтого тела, но и способствует ангиогенезу и дифференциации трофобласта, что позволяет рассматривать его как маркер плацентации [29, 30].

Низкие показатели данного биомаркера (менее 0,5 МоМ) практически значимы только в первом триместре и сопряжены с низкой массой новорождённого и повышенным риском самопроизвольного выкидыша [31].

Увеличение уровня свободного β-ХГЧ в первом триместре не имеет патогномического значения, в то время

как подобное изменение во втором триместре (более 2–4 МоМ) достоверно коррелирует с многочисленными осложнениями, такими, как преждевременное созревание плаценты, ретроплацентарные гематомы и низкое плодово-плацентарное соотношение (вес плода, делённый на вес плаценты, — маркер, используемый в качестве показателя эффективности плацентарного питания). Повышение уровня β-ХГЧ может быть связано с пролиферацией цитотрофобласта, вызванной гипоксией из-за снижения перфузии плаценты, что было зафиксировано в гистологических исследованиях [32].

Подобная корреляция выявлена в нескольких исследованиях (табл. 2)

В 2014 году группа ученых — J. Zhou и соавт. исследовали концентрацию внеклеточного β-ХГЧ мРНК и выявили, что этот показатель значительно выше у женщин с *placenta accreta* (3,65; 2,78–7,19), чем у женщин с предлежанием плаценты (0,94; 0,00–2,97) или с нормальной плацентацией (1,00; 0,00–2,69) (тест Стила–Двасса, $p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно) [33].

O. Thompson и соавт. в 2015 году и B. Büke и соавт. в 2018 году, исследовав уровень свободного β-ХГЧ у беременных в первом триместре, пришли к противоположным статистически значимым результатам [22, 23]. Вероятно, дальнейшие работы с большей когортой исследуемых пациенток помогут более точно выяснить прогностически значимые референсные значения данного биомаркера в этом периоде.

Работы В.А. Боровкова и А. Berezowsky и соавт. подтвердили взаимосвязь β-ХГЧ с врастанием плаценты, но стоит отметить, что и в этих работах средний показатель опытной группы хотя и был выше показателя

Таблица 2. Исследования уровня β -ХГЧ в первом и втором триместрах беременности**Table 2.** Studies of the level of β -hCG in the first and second trimesters of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число женщин с PAS)	Значение МоМ, опытная группа	Значение МоМ, контрольная группа	Триместр
2014	Zhou J., Li J., Yan P., et al. [33]	68 (35 – здоровы, 21 – с предлежанием плаценты)	12	3,65	1,0 (0,94 – с предлежанием плаценты)	Второй
2015	Thompson O., Otigbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. [22]	516 (344 – здоровы, 155 – с предлежанием плаценты)	17	0,81	1,04	Первый
2018	Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. [23]	88 (69 – с предлежанием плаценты)	19	1,42	0,93	Первый
2019	Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. [34]	301 (64 – с вращением, 66 – с предлежанием плаценты, 17 – с предлежанием плаценты и вращением, 153 – здоровы)	147 (64 – с вращением, 66 – с предлежанием плаценты, 17 – с предлежанием и вращением плаценты)	1,36	1,02	Второй
2020	Borovkov V.A. [25]	216 (145 – здоровы)	71	1,27	1,04	Первый и второй

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).

Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

контрольной группы, но все же находился в пределах нормы [25, 34].

ГИПЕРГЛИКОЗИЛИРОВАННЫЙ ХГЧ

Некоторое время перспективным прогностическим маркером считался гипергликозилированный ХГЧ (h-ХГЧ), высвобождаемый клетками вневорсинчатого трофобласта человека и стимулирующий его инвазию [35]. Его предложили в качестве биомаркера гестационных трофобластических заболеваний, таких как хориокарцинома. При нормальной беременности концентрация h-ХГЧ в материнской сыворотке снижается с течением беременности, в то время как концентрация β -ХГЧ в материнской крови увеличивается с 9-й по 11-ю неделю беременности, а затем снижается [3].

В 2020 году A. Al-Khan и соавт. предположили, что аномальная инвазия, характерная для PAS, приведёт к повышенной концентрации h-ХГЧ в материнском кровотоке, однако в ходе исследования не выявили достоверных различий между группами и пришли к выводу, что дальнейшая оценка этого биомаркера не оправдана [36].

B.D. Einerson и соавт. получили неожиданные результаты: во втором и третьем триместрах беременности у пациенток с *placenta accreta* этот маркер был ниже, чем в контроле, таким образом, h-ХГЧ показал крайне скромные возможности в качестве диагностического теста для PAS [37].

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН (АФП)

Альфа-фетопроtein вырабатывается желточным мешком и печенью плода в период внутриутробного развития. Считается, что он представляет собой фетальный аналог сывороточного альбумина, связывается с медью, никелем, жирными кислотами и билирубином и существует в мономерной, димерной и тримерной формах [38]. Уровень АФП в материнской плазме достигает пика к концу первого триместра беременности, а затем снижается. Необъяснимо высокие уровни АФП в материнской сыворотке во втором триместре связаны с неблагоприятными исходами беременности, и это привело к дальнейшим исследованиям этого маркера с целью изучения любой ассоциации между его повышенным уровнем во втором триместре и PAS, и все они выявили их корреляцию (табл. 3).

ДРУГИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ ВРАСТАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

В 2016 году A.O. Ersoy и соавт. заключили, что уровень мозгового натрийуретического пептида значительно выше у пациенток с вращением плаценты по сравнению с контрольной группой беременных без патологий и с предлежанием плаценты [40].

S.A. Shainker и соавт., используя иммуноферментный анализ, выявили изменения по сравнению с контрольной

Таблица 3. Исследования уровня альфа-фетопротеина (АФП) во втором триместре беременности
Table 3. Studies of the level of alpha-fetoprotein (AFP) in the second trimester of pregnancy

Год	Авторы	Всего исследуемых	Опытная группа (число пациенток с PAS)	МоМ, опытная группа	МоМ, контрольная группа
2016	Oztas E., Ozler S., Caglar A.T., Yucel A. [39]	316 (204 – с предлежанием плаценты, контрольная группа)	112 (51 – PAS установлено в ходе операции, и 61 – PAS установлено консервативно)	1,28 1,18	0,87
2019	Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. [34]	301 (64 – с вращением плаценты, 66 – с предлежанием, 17 – с предлежанием плаценты и вращением, 153 – здоровы)	147 (64 – с вращением плаценты, 66 – с предлежанием, 17 – с предлежанием и вращением плаценты)	1,17	1,08
2020	Боровков В.А. [25]	64 (47 – здоровы)	17	1,31	1,2

Примечание. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (врастание плаценты).
Note. PAS — *Placenta Accreta Spectrum* (placenta accreta).

группой следующих показателей: средней концентрации антитромбина III (240,4 мг/мл против 150,3 мг/мл в контрольной группе; $p=0,002$), медианы концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 (4,1 нг/мл против 7,1 нг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$), растворимого Tie-2 (13,5 нг/мл против 10,4 нг/мл в контрольной группе; $p=0,02$), растворимого рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (9,0 нг/мл против 5,9 нг/мл в контрольной группе; $p=0,003$) [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогностически перспективными биохимическими маркерами в отношении ранней антенатальной диагностики врастания плаценты признаны RAPP-A в первом триместре, АФП и β -ХГЧ во втором триместре. Также потенциально в роли биомаркеров можно рассматривать мозговой натрийуретический пептид, антитромбин III, ингибитор активатора плазминогена-1, растворимый Tie-2 и растворимый рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов. Гипергликолизированный ХГЧ не доказал свою значимость в качестве маркера врастания плаценты. Необходимо проводить больше исследований для определения точных референсных значений уже выявленных показателей, а также внедрение этих

знаний в практическое употребление. Выявление новых маркеров всё так же остаётся актуальной задачей современности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ /
ADDITIONAL INFORMATION

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta // *Obstet Gynecol.* 2012. Vol. 120, N 1. P. 207–211. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e340

2. Higgins M.F., Monteith C., Foley M., O’Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013. Vol. 171, N 1. P. 54–56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.030

3. Hull A.D., Moore T.R. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management // *Clin Perinatol.* 2011. Vol. 38, N 2. P. 285–296. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.010

4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2018. 107 с.

5. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., и др. Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2019. 107 с.
6. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort M.A. Placenta accreta // *Am J Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 203, N 5. P. 430–439. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.013
7. Pan X.Y., Wang Y.P., Zheng Z., et al. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta Accreta // *Chin Med J (Engl).* 2015. Vol. 128, N 16. P. 2189–2193. doi: 10.4103/0366-6999.162508
8. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. Москва, 2018.
9. Jauniaux E., Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, N 1. P. 27–36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
10. Jauniaux E., Bhide A., Kennedy A., et al. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening // *Int J Gynaecol Obstet.* 2018. Vol. 140, N 3. P. 274–280. doi: 10.1002/ijgo.12408
11. Finberg H.J., Williams J.W. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section // *J Ultrasound Med.* 1992. Vol. 11, N 7. P. 333–343. doi: 10.7863/jum.1992.11.7.333
12. Comstock C.H., Love J.J. Jr, Bronsteen R.A., et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 190, N 4. P. 1135–1140. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.024
13. Zosmer N., Jauniaux E., Bunce C., et al. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders // *Int J Gynaecol Obstet.* 2018. Vol. 140, N 3. P. 326–331. doi: 10.1002/ijgo.12389
14. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a // *BJOG.* 2019. Vol. 126, N 1. P. e1–e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum // *Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 132, N 6. P. e259–e275. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983
16. Bailit J.L., Grobman W.A., Rice M.M., et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly Adherent Placenta Treatments and Outcomes // *Obstet Gynecol.* 2015. Vol. 125, N 3. P. 683–689. doi: 10.1097/AOG.0000000000000680
17. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study // *BJOG.* 2014. Vol. 121, N 1. P. 62–70; discuss. 70–71. doi: 10.1111/1471-0528.12405
18. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M., et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries // *BJOG.* 2016. Vol. 123, N 8. P. 1348–1355. doi: 10.1111/1471-0528.13547
19. Krantz D., Goetzl L., Simpson J.L., et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 191, N 4. P. 1452–1458. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.068
20. Smith G.C.S., Stenhouse E.J., Crossley J.A., et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. Vol. 87, N 4. P. 1762–1767. doi: 10.1210/jcem.87.4.8430
21. Desai N., Krantz D., Roman A., et al. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta // *Prenat Diagn.* 2014. Vol. 34, N 2. P. 159–162. doi: 10.1002/pd.4277
22. Thompson O., Otiqbah C., Nnochiri A., Sumithran E., Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation // *BJOG.* 2015. Vol. 122, N 10. P. 1370–1376. doi: 10.1111/1471-0528.13298
23. Büke B., Akkaya H., Demir S., et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, N 1. P. 59–62. doi: 10.1080/14767058.2016.1275546
24. Penzhoyan G.A., Makukhina T.B. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders // *J Perinat Med.* 2019. Vol. 48, N 1. P. 21–26. doi: 10.1515/jpm-2019-0261
25. Боровков В.А. Поэтапное прогнозирование вставания плаценты у женщин с рубцом на матке : дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2020. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/poetapnoe-prognozirovanie-vrastaniya-platsenty-u-zhenshchin-s-rubtsom-na-matke>? Дата обращения: 15.06.2022.
26. Wang F., Chen S., Wang J., et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study // *Arch Gynecol Obstet.* 2021. Vol. 303, N 3. P. 645–652. doi: 10.1007/s00404-020-05960-1
27. Bartels H.C., Postle J.D., Downey P., Brennan D.J. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers // *Dis Markers.* 2018. Vol. 2018. P. 1507674. doi: 10.1155/2018/1507674
28. Cole L.A. Biological functions of hCG and hCG-related molecules // *Reprod Biol Endocrinol.* 2010. Vol. 8. P. 102. doi: 10.1186/1477-7827-8-102
29. Berndt S., Perrier d'Hauterive S., Blacher S., et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activation on endothelial and epithelial cells of the endometrium // *FASEB J.* 2006. Vol. 20, N 14. P. 2630–2632. doi: 10.1096/fj.06-5885fje
30. Handschuh K., Guibourdenche J., Tsatsaris V., et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Endocrinology.* 2007. Vol. 148, N 10. P. 5011–5019. doi: 10.1210/en.2007-0286
31. Hung T.H., Shau W.Y., Hsieh C.C., et al. Risk factors for placenta accreta // *Obstet Gynecol.* 1999. Vol. 93, N 4. P. 545–550. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8

32. Dreux S., Salomon L.J., Muller F., Goffinet F., Oury J.F.; ABA Study Group, Sentilhes L. Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta // *Prenat Diagn*. 2012. Vol. 32, N 10. P. 1010–1012. doi: 10.1002/pd.3932
33. Zhou J., Li J., Yan P., et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete // *Placenta*. 2014. Vol. 35, N 9. P. 691–695. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.007
34. Berezowsky A., Pardo J., Ben-Zion M., Wiznitzer A., Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study // *Fetal Diagn Ther*. 2019. Vol. 46, N 3. P. 187–192. doi: 10.1159/000492829
35. Guibourdenche J., Handschuh K., Tsatsaris V., et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95, N 10. P. E240–E244. doi: 10.1210/jc.2010-0138
36. Al-Khan A., Youssef Y.H., Feldman K.M., et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta // *Placenta*. 2020. Vol. 91. P. 37–42. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.007

REFERENCES

1. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):207–211. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262e340
2. Higgins MF, Monteith C, Foley M, O'Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):54–56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.030
3. Hull AD, Moore TR. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management. *Clin Perinatol*. 2011;38(2):285–296. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.010
4. Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Main indicators of maternal and child health, the service activities of child welfare and obstetrics in the Russian Federation. Moscow; 2018. (In Russ).
5. Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA, et al. Main indicators of maternal and child health, the service activities of child welfare and obstetrics in the Russian Federation. Moscow; 2019. (In Russ).
6. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine; Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5):430–439. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.013
7. Pan XY, Wang YP, Zheng Z, et al. A Marked Increase in Obstetric Hysterectomy for Placenta Accreta. *Chin Med J. (Engl)*. 2015;128(16):2189–2193. doi: 10.4103/0366-6999.162508
8. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Obstetrical Anesthesiologists and Intensivists Association, Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive therapy for postpartum bleeding. Clinical guidelines*. Moscow; 2018. (In Russ).
9. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):27–36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
10. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, et al. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(3):274–280. doi: 10.1002/ijgo.12408
11. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med*. 1992;11(7):333–343. doi: 10.7863/jum.1992.11.7.333
12. Comstock CH, Love JJ Jr, Bronsteen RA, et al. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1135–1140. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.024
13. Zosmer N, Jauniaux E, Bunce C, et al. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;140(3):326–331. doi: 10.1002/ijgo.12389
14. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG*. 2019;126(1):e1–e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306
15. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol*. 2018;132(6):e259–e275. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983
16. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol*. 2015;125(3):683–689. doi: 10.1097/AOG.0000000000000680
17. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG*. 2014;121(1):62–70; discussion 70–71. doi: 10.1111/1471-0528.12405
18. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results

from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348–1355.

doi: 10.1111/1471-0528.13547

19. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1452–1458. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.068

20. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762–1767.

doi: 10.1210/jcem.87.4.8430

21. Desai N, Krantz D, Roman A, et al. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2014;34(2):159–162. doi: 10.1002/pd.4277

22. Thompson O, Otiqbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG*. 2015;122(10):1370–1376. doi: 10.1111/1471-0528.13298

23. Büke B, Akkaya H, Demir S, et al. Relationship between first trimester aneuploidy screening test serum analytes and placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(1):59–62.

doi: 10.1080/14767058.2016.1275546

24. Penzhoyan GA, Makukhina TB. Significance of the routine first-trimester antenatal screening program for aneuploidy in the assessment of the risk of placenta accreta spectrum disorders. *J Perinat Med*. 2019;48(1):21–26. doi: 10.1515/jpm-2019-0261

25. Borovkov VA. *Poetapnoe prognozirovanie vrastaniya platsenty u zhenshchin s rubtsom na matke* [dissertation]. Barnaul; 2020. Available from: <https://www.dissercat.com/content/poetapnoe-prognozirovanie-vrastaniya-platsenty-u-zhenshchin-s-rubtsom-na-matke?> (In Russ).

26. Wang F, Chen S, Wang J, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(3):645–652. doi: 10.1007/s00404-020-05960-1

27. Bartels HC, Postle JD, Downey P, Brennan DJ. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Dis Markers*. 2018;2018:1507674. doi: 10.1155/2018/1507674

28. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):102. doi: 10.1186/1477-7827-8-102

29. Berndt S, Perrier d'Hauterive S, Blacher S, et al. Angiogenic activity of human chorionic gonadotropin through LH receptor activa-

tion on endothelial and epithelial cells of the endometrium. *FASEB J*. 2006;20(14):2630–2632. doi: 10.1096/fj.06-5885fje

30. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Endocrinology*. 2007;148(10):5011–5019. doi: 10.1210/en.2007-0286

31. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):545–550.

doi: 10.1016/s0029-7844(98)00460-8

32. Dreux S, Salomon LJ, Muller F, Goffinet F, Oury JF; ABA Study Group, Sentilhes L. Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta. *Prenat Diagn*. 2012;32(10):1010–1012.

doi: 10.1002/pd.3932

33. Zhou J, Li J, Yan P, et al. Maternal plasma levels of cell-free β -HCG mRNA as a prenatal diagnostic indicator of placenta accrete. *Placenta*. 2014;35(9):691–695. doi: 10.1016/j.placenta.2014.07.007

34. Berezowsky A, Pardo J, Ben-Zion M, Wiznitzer A, Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019;46(3):187–192. doi: 10.1159/000492829

35. Guibourdenche J, Handschuh K, Tsatsaris V, et al. Hyperglycosylated hCG is a marker of early human trophoblast invasion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):E240–E244. doi: 10.1210/jc.2010-0138

36. Al-Khan A, Youssef YH, Feldman KM, et al. Biomarkers of abnormally invasive placenta. *Placenta*. 2020;91:37–42.

doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.007

37. Einerson BD, Straubhar A, Soisson S, et al. Hyperglycosylated hCG and Placenta Accreta Spectrum. *Am J Perinatol*. 2019;36(1):22–26. doi: 10.1055/s-0038-1636501

38. Waller DK, Lustig LS, Smith AH, Hook EB. Alpha-fetoprotein: a biomarker for pregnancy outcome. *Epidemiology*. 1993;4(5):471–476. doi: 10.1097/00001648-199309000-00014

39. Oztas E, Ozler S, Caglar AT, Yucel A. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32:579–585. doi: 10.1016/j.kjms.2016.08.011

40. Ersoy AO, Oztas E, Ozler S, et al. Can venous ProBNP levels predict placenta accreta? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):4020–4024. doi: 10.3109/14767058.2016.1152576

41. Shaiker SA, Silver RM, Modest AM, et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):433.e1–433.e14.

doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.019

ОБ АВТОРАХ

***Громенко Дарья Дмитриевна**, студентка;
адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, д. 3, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

AUTHORS INFO

***Dar'ya D. Gromenko**, student;
address: 450008, Republic of Bashkortostan, Ufa,
Lenin str., 3, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5638-1779>;
e-mail: dasha.gromenko@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2645-1662;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Мусин Ильнур Ирекович, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Берг Эдвард Александрович, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;
e-mail: nucleardeer@gmail.com

Янбарисова Алия Ринатовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Громенко Иван Дмитриевич, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>;
e-mail: z28ivan@mail.ru

Бердигулова Энже Филюсовна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Il'nur I. Musin, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-5845>;
e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

Ehdvard A. Berg, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-7796>;
e-mail: nucleardeer@gmail.com

Aliya R. Yanbarisova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3799-4080>;
e-mail: yanbarisova1999@mail.ru

Ivan D. Gromenko, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>;
e-mail: z28ivan@mail.ru

Ehnzhe F. Berdigulova, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5111-0256>;
e-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author