

На правах рукописи

БОРОВКОВ
Владимир Анатольевич

**ПОЭТАПНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВРАСТАНИЯ
ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Игитова Марина Борисовна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Баринов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цхай Виталий Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.03 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126) и на сайте <https://www.asmu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Одной из актуальных проблем современного акушерства является проблема ведения беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, частота которого неуклонно возрастала в течение последних десятилетий и в 2017 году достигла в РФ 29,3% (Поликарпов А.В. и соавт., 2018; Жаркин Н.А., 2019). Неминуемым следствием высокой частоты оперативного родоразрешения является увеличение распространенности патологической плацентации и вставания плаценты у беременных с рубцом на матке (Jauniaux E., Jurkovic D., 2012). В настоящее время аномалии прикрепления плаценты встречаются с частотой 2-6%, сочетаются с её предлежанием в 75-90% случаев и повышают риск материнской летальности и количество случаев критических акушерских состояний («Near miss») вследствие профузного кровотечения с массивной кровопотерей (Курцер М.А. и соавт., 2013; Creanga A.A. et al., 2015). Женщины с вставанием плаценты относятся к группе высокого риска не только по массивным акушерским кровотечениям, но и разрыву матки, травме мочевого пузыря или мочеточников (Цхай В.Б. и соавт., 2019; Knight M. et al., 2017). Кроме того, в современном акушерстве данная патология является ведущей причиной выполнения гистерэктомий (Pan X.Y. et al., 2015). В то же время, сохранение матки в процессе оперативных родов возможно посредством выполнения метропластики при условии использования технологий, обеспечивающих минимизацию кровопотери (Курцер М.А., 2011; Баринов С.В., 2016; Kotsuji F. et al., 2013), однако, подобный подход к родоразрешению возможен только при условии точной верификации аномального прикрепления плаценты на антенатальном этапе. Золотым стандартом диагностики вставания плаценты является УЗИ с использованием режима ЦДК, но многие ультразвуковые критерии имеют неоднозначную оценку (Латышкевич О. А., 2015; Буштырев А. В., 2017; Chalubinski K.M. et al., 2013; Comstock C.H. et al., 2014) и в настоящее время более 20% случаев этого осложнения остаются не выявленными до момента родоразрешения (Гуменюк Е.Г., Рудакова И.С., 2020; Thurn L. et al., 2016). Поэтому важное значение приобретает изучение возможностей прогнозирования и ранней диагностики патологической плацентарной инвазии.

Многочисленные научные работы указывают на основные факторы риска вставания плаценты – рубец на матке после кесарева сечения и предлежание плаценты (Silver R.M. et al., 2006; Warshak C.R. et al., 2010; Eller A.G. et al., 2011; Vinograd, A. et al., 2015). Подчеркивается значение и других клинико-анамнестических факторов (Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2017; Vinograd A. et al., 2015), но оценка отдельных факторов риска имеет ограниченную

прогностическую эффективность. Для повышения точности прогноза оправданным является использование многофакторного подхода с оценкой ряда клинико-анамнестических, ультразвуковых и лабораторных критериев. Работы, посвященные информативности стандартного биохимического тестирования для прогноза вращения плаценты, ограничивались небольшой выборкой пациенток, а полученные данные демонстрируют противоречивые результаты (Desai N. et al., 2014; Thompson O. et al., 2015; Oztas E. et al., 2016; Bücke V. et al., 2017). Исследование уровней новых молекулярных маркеров предикции (матриксных металлопротеиназ, креатинкиназы, м-РНК человеческого плацентарного лактогена) имеет научное значение, но в клинической практике не используется (Винницкий А.А., 2018; Лукашевич А.А. и соавт., 2019; McMahon K. et al., 2014; Helena C. Bartels et al., 2018). Обзор современной литературы позволяет сделать вывод об отсутствии высокоинформативных и доступных способов прогнозирования вращения плаценты с ранних сроков гестации, что послужило поводом для проведения данной работы.

Цель исследования: повышение эффективности прогнозирования вращения плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения на основе комплексного подхода к формированию группы риска и разработки алгоритма акушерского мониторинга.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска вращения плаценты у женщин с рубцом на матке на основании клинико-анамнестических данных, результатов ультразвукового и биохимического скрининг-обследования беременных в I – начале II триместров гестации.

2. С помощью математического моделирования разработать шкалу прогноза вращения плаценты у женщин с рубцом на матке и оценить ее эффективность.

3. Изучить клиническую информативность определения альфа-фетопротеина и фактора роста плаценты для прогнозирования аномальной инвазии плаценты у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

4. Оценить взаимосвязь между уровнем специфических белков беременности и морфологическими вариантами вращения плаценты.

5. Разработать алгоритм акушерского мониторинга женщин с рубцом на матке после кесарева сечения для поэтапной оценки риска вращения плаценты.

Положения, выносимые на защиту:

1. Вращение плаценты у беременных с рубцом на матке является мультифакторным осложнением гестации, риск которого сопряжен в равной мере с неоднократными эпизодами предшествующего абдоминального

родоразрешения и факторами отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

2. Оценочно-прогностическая шкала, составленная с учетом клинико-анамнестических факторов и специфичных для гестационного процесса биохимических маркеров, позволяет прогнозировать риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3%.

3. Более точное формирование группы риска врастания плаценты возможно посредством определения сывороточной концентрации альфа-фетопротейна во втором триместре беременности, показатели которой находятся в прямой корреляционной зависимости с экспрессией фактора роста плаценты и ассоциированы с глубиной инвазии плаценты по данным гистологического исследования.

Научная новизна исследования

Выявлены значимые факторы риска врастания плаценты при рубце на матке на основании анализа клинико-анамнестических данных и результатов лабораторных методов исследования плацентарного гомеостаза с ранних сроков беременности. Показана высокая прогностическая информативность определения сывороточных концентраций ассоциированного с беременностью плазменного протеина А и альфа-фетопротейна для оценки риска врастания плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Расширены представления о патогенезе врастания плаценты на основании изучения проангиогенного фактора роста и биохимических маркеров формирования и функционирования плаценты.

Предложена методика прогнозирования врастания плаценты у беременных с рубцом на матке на основании многофакторного анализа клинико-анамнестических данных, дополненных ультразвуковыми и лабораторными предикторами с помощью математического моделирования.

Впервые разработана шкала прогноза врастания плаценты, позволяющая с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3% прогнозировать риск данного осложнения у беременных с рубцом на матке.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Доказана высокая значимость клинико-анамнестических критериев, совокупность которых позволяет прогнозировать риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения в ранние сроки беременности.

Результативно использованы определяемые в рамках стандартной скрининг-программы диспансеризации показатели специфических белков беременности (РАРР-А, АФП и ХГЧ), установлено их прогностическое значение на основании определения диагностических пороговых показателей.

Установлена информативность определения сыворочной концентрации альфа-фетопротеина в сроки гестации 20-25 недель для повышения точности прогноза вращаания плаценты.

В соответствии со шкалой прогноза вращаания плаценты разработан алгоритм последовательного мониторинга беременных с рубцом на матке и высоким риском вращаания плаценты.

Внедрение в практику и апробация результатов исследования

Основные положения и рекомендации для практического здравоохранения апробированы и внедрены в клиническую практику женских консультаций и акушерских стационаров КГБУЗ «Родильный дом №1, г. Барнаул», КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул» и КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр». Результаты работы используются при проведении сертификационных циклов и в программах НМО для врачей, находят отражение в лекциях и на практических занятиях со студентами, а также на семинарах и конференциях с клиническими ординаторами акушерами-гинекологами, проводимых на кафедре акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международном форуме по здоровью материнства и младенчества Центрально-азиатского региона «Шелковый путь», Китай, (г. Урумчи, 2016); Всероссийской конференции акушеров-гинекологов с международным участием «60 лет на страже здоровья матери и ребенка», посвященной 60-летию кафедры акушерства и гинекологии АГМУ (Барнаул, 2017); II международной конференции «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2018); XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019); краевой научно-практической конференции «Итоги работы акушерско-гинекологической службы Алтайского края за 2019 год и задачи на 2020 год» (Барнаул, 2020).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании Экспертного научного совета ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России 28 сентября 2020 года (протокол № 5).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 4 – в рецензируемых журналах из списка ВАК РФ.

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, систематизации литературных данных

по теме диссертации. Автор лично принимал участие в качестве хирурга в большинстве операций (более 90%), осуществлял забор и подготовку тканей для гистологического исследования, участвовал в подготовке проб для определения сывороточных концентраций альфа-фетопротеина и фактора роста плаценты. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и систематизация полученных результатов, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по классическому варианту, изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, двух глав, посвященных анализу результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 31 таблицей. Список литературы состоит из 190 источников (71 отечественных и 119 иностранных).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Диссертационная работа включала ретроспективный (2012-2017 годы) и проспективный этапы исследования (2018-2020 годы). Клинические наблюдения и сбор материала выполнены на клинической базе ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства. Перинатальный центр». В исследование включены результаты обследования и родоразрешения 345 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе 98 пациенток с вращением плаценты.

Научно-исследовательский проект был разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра и соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 20 марта 2018 г.). Все пациентки добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели был разработан дизайн исследования, состоящий из двух последовательно проведенных этапов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Первый этап – верификация клинико-анамнестических факторов риска вращаения плаценты и оценка клинической информативности биохимических предикторов данного осложнения у беременных с рубцом на матке. Проведено ретроспективное аналитическое (обсервационное) исследование «случай-контроль». Группа женщин с вращаением плаценты (I группа, n=75) была сформирована методом целенаправленной выборки. У всех пациенток наличие патологической инвазии было подтверждено методом гистологического исследования: placenta accreta выявлена у 29 женщин, placenta increta – у 44 и placenta percreta – у двух пациенток. Оценка клинико-анамнестических факторов риска была выполнена на основании сравнения с показателями 150 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения без аномалий прикрепления плаценты (II группа).

Критерии включения в I группу: рубец на матке после кесарева сечения, одноплодная беременность, гистологически верифицированное вращаение плаценты. *Критерии исключения из I группы:* гистологически верифицированное вращаение плаценты у женщин, не имевших в анамнезе эпизодов абдоминального родоразрешения, многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода. *Критерии включения во II группу:* рубец на матке после кесарева сечения, одноплодная беременность, отсутствие аномалий прикрепления плаценты, диспансерный учет с ранних сроков гестации, выполнение биохимических и ультразвуковых скрининг-тестов. *Критерии исключения из II группы:* многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, поздняя явка или нерегулярное наблюдение, тяжелые осложнения беременности и декомпенсированные соматические заболевания.

В соответствии с задачами работы, по результатам первого этапа исследования с помощью однофакторного анализа были выявлены клинико-анамнестические факторы риска вращаения плаценты, проведена оценка клинической информативности биохимических предикторов, анализ диагностической значимости ультразвуковых маркеров данного осложнения и выполнен логистический регрессионный анализ с включением всех потенциальных факторов риска. Конечной точкой данного этапа исследования явилась разработка оценочно-прогностической шкалы риска вращаения плаценты.

Второй этап – проспективное одноцентровое сравнительное исследование с целью оценки уровней фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина в динамике гестации у 120 пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения, в том числе у 23 беременных с вращаением плаценты (III группа) в сравнении с показателями женщин без аномалий прикрепления плаценты (IV группа – 60 беременных с формированием плаценты в проекции рубца по результатам первого скрининг-УЗИ, V группа – 37 беременных

без аномалий локализации плаценты). *Критерии включения в III группу:* одноплодная беременность, гистологически верифицированное врастание плаценты, добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения из III группы:* многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, отказ от участия в исследовании. *Критерии включения в IV и V группы:* одноплодная беременность, диспансерный учет с ранних сроков гестации, отсутствие аномалий прикрепления плаценты, регулярное наблюдение, выполнение ультразвуковых и биохимических скрининг-тестов, добровольное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения из IV и V групп:* многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, поздняя явка или нерегулярное наблюдение, тяжелые осложнения беременности и декомпенсированные соматические заболевания, отказ от участия в исследовании. Отличительным критерием IV и V групп была локализация формирующейся плаценты: критерием включения в IV группу была локализация формирующейся плаценты в проекции рубца по результатам ультразвукового исследования в 12-14 недель гестации, критерием включения в V группу было отсутствие аномалий локализации плаценты.

После анализа результатов обследования и родоразрешения женщин III, IV и V групп был разработан алгоритм поэтапного прогнозирования и диагностики врастания плаценты у беременных с рубцом на матке.

Методы обследования. В течение беременности все женщины были обследованы в соответствии с отраслевыми стандартами в акушерстве. В рамках стандартной скрининг-программы было проведено трехкратное ультразвуковое исследование с доплерометрией на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Toshiba Aplio XG, Sonoline-Elegra (Simens), ALOKA – SSD-2000, Philips iu22, Accuvix V-10. На этапе дородовой госпитализации проводилось ультразвуковое исследование на аппаратах Samsung (UGEO H60, Medison Accuvix V20-RUS) с прицельным поиском признаков врастания плаценты на основании унифицированных описательных ультразвуковых критериев (консенсус FIGO по пренатальной диагностике и скринингу врастания плаценты) (Alfirevic Z. et al., 2016; Jauniaux E. et al., 2018).

Специальные методы исследования выполнены с использованием венозной крови женщины в клинко-диагностической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – к.м.н. Смирнов К.В.) и ООО МЦ «Лаборатории ДНК-диагностики» (научный руководитель – к.м.н. Селиванов Е.В.)

Определение уровня альфа-фетопротейна в образцах сыворотки крови проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i1000 Abbott Laboratories с использованием наборов «Тест ARCHITECT AFP». Определение концентрации фактора роста плаценты в сыворотке крови

осуществлялось иммуноферментным методом с использованием наборов «R&D Systems» (Великобритания). Исследования выполнены первоначально во втором триместре беременности и в последующем с интервалом 4-6 недель до 35-37 недель гестации.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку данных (среднее значение – М, стандартное отклонение – σ , коэффициент корреляции, достоверность различий по t-критерию Стьюдента, U-МаннаУитни) проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 18.2.1 (лицензия Z2367-F3DD4-83E2E8-A6963-ED902). Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро–Уилка. Данные лабораторных исследований представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й квартили). Для оценки достоверности различий в распределении показателей, характеризующих качественные признаки (указывали абсолютное значение и относительную величину в %), дополнительно вычислялся критерий согласия χ^2 (хи-квадрат). Корреляцию количественных показателей оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Spearman.

При оценке факторов риска вращения плаценты эффект воздействия каждого фактора оценивался по величине отношения шансов (OR) на ретроспективном этапе исследования и относительного риска (RR) – на проспективном этапе. Для демонстрации силы связи между признаками вычисляли доверительный интервал (95% CI) для OR и RR. Моделирование вероятности вращения плаценты осуществлялось методом логистической регрессии с включением потенциальных предикторов, а их ранжирование проводилось по стандартизированным коэффициентам регрессии β . Качество модели оценивалось по показателю конкордантности и результатам ROC-анализа с вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Клиническая информативность лабораторных тестов включала оценку чувствительности, специфичности и диагностического порога посредством ROC-анализа с определением AUC. При множественных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка Бонферрони по формуле:

$$p = p' \times N,$$

где p' – полученный при сравнении двух групп между собой уровень значимости;
N – число сравнений групп между собой;

p – рассчитанный с учетом поправки уровень значимости.

Для количественной оценки значения признака, увеличивающего вероятность вращения плаценты, использованы веса Байеса на основе определения отношения правдоподобия (likelihood ratios, LR). Критический уровень значимости различий определен как $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Составление прогноза вращения плаценты у беременных с рубцом на матке (ретроспективное исследование)

В процессе ретроспективного анализа был установлен ряд клинико-анамнестических особенностей беременных с вращением плаценты. В I группе женщин в возрасте от 31 года и старше было существенно больше (60,0%), чем во II группе (44,7%, $p=0,0431$). При анализе анамнестических параметров установлено, что в I группе преобладали пациентки, настоящая беременность у которых была четвертой и более (65,3%, во II группе 32,0%, $p=0,0431$), а также женщины, подвергавшиеся оперативному родоразрешению два и более раза (52,0% и 22,7%, $p<0,0001$). Кроме того, в I группе было больше женщин с тремя и более случаями прерывания беременности (самопроизвольными и искусственными) до 22 недель в анамнезе (22,7% и 8,0%, $p=0,0039$) и курящих женщин (14,7% и 6,0%, $p=0,05$). Интергенетический интервал до 2-х лет наблюдался у 24,0% женщин I группы и 13,3% пациенток II группы ($p=0,067$), в том числе интервал один год – у 8,0% и 0,7% беременных соответственно ($p=0,011$). Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде после предыдущих кесаревых сечений имели 14,7% пациенток I группы и 1,3% женщин II группы ($p=0,0002$). Гинекологический анамнез беременных с вращением плаценты характеризовался более высокой частотой хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков (32,0% и 11,3%, $p=0,0003$). Отличительной особенностью соматического статуса пациенток I группы являлся более высокий удельный вес синдрома нДСТ (50,7% и 31,3%, $p=0,0073$).

Таким образом, при проведении однофакторного анализа установлено, что влияние на увеличение шансов вращения плаценты оказывает возраст пациентки 31 год и старше ($OR=1,86$ [95% CI 1,06-3,26], $p=0,0310$), высокий акушерский паритет ($OR=4,0$ [95% CI 2,23-7,19], $p<0,0001$), наличие в анамнезе двух и более кесаревых сечений ($OR=3,69$ [95% CI 2,04-6,69], $p<0,0001$) и трех и более случаев прерывания беременности до 22 недель ($OR=3,37$ [95% CI 1,51-7,50], $p=0,0029$). Достоверная сопряженность данного осложнения установлена с интергенетическим интервалом менее двух лет ($OR=2,05$ [95% CI 1,01-4,17], $p=0,0468$), инфекционно-воспалительными осложнениями после предшествующих операций кесарева сечения ($OR=12,7$ [95% CI 2,74-59,0], $p=0,0012$) и хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями матки и придатков в анамнезе ($OR=3,68$ [95% CI 1,83-7,42], $p=0,0003$). Вероятность вращения плаценты в значительной степени ассоциирована

с наличием у пациентки синдрома нДСТ (OR=2,25 [95% CI 1,27-3,98], $p=0,0052$) и курением (OR=2,69 [95% CI 1,06-6,82], $p=0,0367$).

В последующем для определения взаимосвязи между вероятностью врастания плаценты и установленными критериями был проведен многофакторный анализ посредством множественной логистической регрессии с включением всех потенциальных факторов риска, установленных при проведении однофакторного анализа (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты логистического регрессионного анализа значимости клинико-анамнестических факторов риска врастания плаценты

Факторы риска	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	P	Скорректированное OR	95% CI
Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде	2,543	0,783	0,0012	12,72	2,74-59,03
Настоящая беременность 4-я и более	1,375	0,299	<0,0001	3,88	2,16-6,97
Кесаревых сечений в анамнезе 2 и более	1,307	0,302	<0,0001	3,69	2,05-6,69
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков в анамнезе	1,303	0,357	0,0003	3,68	1,83-7,42
3 и более случаев прерывания беременности до 22 недель	1,22	0,408	0,0029	3,37	1,51-7,5
Курение	0,990	0,474	0,0367	2,69	1,06-6,82
Интергенетический интервал менее 2 лет	0,849	0,361	0,0188	2,34	1,15-4,75
Синдром недифференцированной ДСТ	0,811	0,290	0,0052	2,25	1,27-3,98
Возраст 31 год и старше	0,619	0,287	0,031	1,86	1,06-3,26
Процент конкордации 82,67%					
Chi-squared – 73,52; $p<0,0001$					
AUC = 0,778; 95% CI 0,718-0,831					

Характеристики прогностической ценности модели логистической регрессии свидетельствуют о ее достаточной клинической информативности.

Анализ результатов УЗИ в сроки 12-14 недель беременности позволил установить многократное увеличение отношения шансов врастания при формировании плаценты в проекции рубца (OR=134,6 [95% CI 31,3-578,5], $p<0,0001$). Скрининг-исследование в сроки 18-21 недели показало, что только

у 24 женщин I группы (32,0%) были выявлены ультразвуковые маркеры вращаения плаценты. На основании скрининг-УЗИ в III триместре у 36,0% пациенток не было верифицировано ни одного ультразвукового признака патологической плацентарной инвазии. Даже в стационаре III уровня (на этапе дородовой госпитализации) ультразвуковые критерии вращаения плаценты были описаны только у 61 (81,3%) беременной I группы, а у 18,7% пациенток диагноз был установлен только в процессе кесарева сечения. Таким образом, наличие значительного количества не диагностированных случаев вращаения плаценты диктует необходимость разработки методов комплексного прогнозирования данного осложнения с ранних этапов диспансеризации беременных с рубцом на матке.

Результаты исследования уровней гормонов плодово-плацентарного происхождения (РАРР-А, ХГЧ и АФП) представлены в МоМ (multiple of median). Показатели всех определяемых белков беременности в группе женщин с вращаением плаценты были существенно выше, чем у пациенток с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты. Медиана показателя АФП в I группе составила 1,31 МоМ (интерквартильный размах 1,08-2,32 МоМ), во II группе – 1,2 МоМ (интерквартильный размах 0,87-1,41 МоМ, $p=0,0327$), ХГЧ – 1,27 МоМ (интерквартильный размах 0,72-1,93 МоМ) и 1,04 МоМ (интерквартильный размах 0,64-1,6 МоМ, $p=0,0429$) соответственно. Наиболее информативным из исследованных белков был ассоциированный с беременностью плазменный протеин А: медиана показателя у женщин I группы составила 1,59 МоМ (интерквартильный размах 1,02-2,56 МоМ), в группе сравнения – 1,11 МоМ (интерквартильный размах 0,68-1,67 МоМ, $p<0,0001$). Полученные данные позволяют предположить, что показатели специфических белков беременности могут служить маркерами для оценки вероятности вращаения плаценты у беременных с рубцом на матке. Для оценки прогностической ценности данных тестов был произведен расчет диагностического порога концентраций АФП, ХГЧ и РАРР-А посредством ROC-анализа. Диагностический порог концентрации АФП составил 1,64 МоМ (площадь под ROC-кривой=0,68, чувствительность теста – 41,2%, специфичность – 85,1%), концентрации ХГЧ – 1,41 МоМ (площадь под ROC-кривой=0,58, чувствительность теста – 47,9%, специфичность – 66,9%), РАРР-А – 1,41 МоМ (площадь под ROC-кривой=0,69, чувствительность теста – 65,7%, специфичность – 70,6%). Отношение шансов (OR) вращаения плаценты в случаях превышения диагностического порога концентрации РАРР-А составило 4,58 [95% CI 2,39-8,75] ($p<0,0001$), АФП – 4,0 [95% CI 1,14-14,05] ($p=0,0305$), ХГЧ – 2,46 [95% CI 1,38-4,41] ($p=0,0024$).

Определение информативности клинических факторов риска, дополненных лабораторно-диагностическими тестами и результатами ультразвукового обследования в ранние сроки гестации, позволило разработать оценочно-прогностическую шкалу риска вращения плаценты (таблица 2), основанную на определении отношения правдоподобия (LR), которую целесообразно использовать в конце I – начале II триместров беременности после проведения стандартного скрининг-обследования пациенток.

Таблица 2 – Шкала оценки риска вращения плаценты у женщин с рубцом на матке

Признаки	LR	95% CI	Балл
Социальные факторы			
Возраст 31 год и старше	1,51	1,03-2,22	2
Курение	2,44	1,06-5,64	2
Акушерско-гинекологический анамнез			
Два и более кесаревых сечений в анамнезе	2,29	1,59-3,31	2
4-я и более настоящая беременность	2,04	1,53-2,72	2
3 и более случаев прерывания беременности до 22 недель	2,83	1,43-5,62	3
Интергенетический интервал менее двух лет	1,80	1,01-3,19	2
Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде	11,0	2,5-48,4	11
Хронические инфекционно-воспалительные заболевания матки и придатков	2,82	1,62-4,92	3
Соматические заболевания			
Синдром недифференцированной ДСТ	1,62	1,17-2,24	2
Результаты биохимического скрининг-обследования			
Сывороточная концентрация PAPP-A $\geq 1,41$ МоМ	2,24	1,75-3,79	2
Сывороточная концентрация АФП $\geq 1,64$ МоМ	2,5	1,17-5,36	3
Сывороточная концентрация ХГЧ $\geq 1,41$ МоМ	1,45	1,09-2,32	1
Результаты ультразвукового скрининг-обследования в 12-14 недель			
Формирование плаценты в проекции рубца	4,56	3,35-6,22	5

Результаты оценки риска вращения плаценты по предложенной шкале показали, что средний показатель ($M \pm \sigma$) в I группе женщин составил $14,03 \pm 4,62$ балла [95% CI 12,84-15,15], медиана показателя – 13,0 (интерквартильный размах 10,75-16,0). Величина среднего показателя во II группе была равна $4,67 \pm 3,09$ балла [95% CI 4,17-5,16], медиана показателя – 5,0 (интерквартильный размах 2,0-7,0, $p < 0,0001$). При индивидуальной оценке количество баллов, составляющее 12 и более, позволяет отнести пациентку с рубцом на матке к группе высокого риска вращения плаценты. В I группе суммарную оценку 12 баллов и более имели 62 пациентки, во II группе –

одна беременная. Таким образом, шкала риска вращаения плаценты имеет чувствительность 82,7% [72,2-90,4%], специфичность – 99,3% [96,3-99,9%]. ПЦПР теста составила 98,4% [91,5-99,9%], ПЦОР – 93,9% [88,7-95,7%]. Поскольку к группе «высокого риска» вращаения плаценты относятся пациентки с предлежанием плаценты (Латышкевич О.А., 2015; Fitzpatrick K.E. et al., 2012), предложенная балльная измерительная система была протестирована на независимой выборке из 50 женщин с предлежанием плаценты без аномалий ее прикрепления. При индивидуальной оценке риска средний показатель ($M \pm \sigma$) в группе женщин с предлежанием плаценты составил $6,98 \pm 3,92$ балла [95% CI 5,86-8,09], медиана показателя – 7,0 (интерквартильный размах 4,0-10,0, $p < 0,0001$ в сравнении с I группой), и только 5 беременных имели суммарную оценку 12 баллов и более. Специфичность предложенного метода прогнозирования вращаения плаценты при наличии ее предлежания составила 90,0% [78,2-96,7%].

**Результаты оценки риска вращаения плаценты,
ультразвуковой диагностики и исследования
сывороточных концентраций альфа-фетопротеина и фактора роста
плаценты у женщин с рубцом на матке (проспективное исследование)**

Оценка риска вращаения плаценты по предложенной балльной измерительной системе показала, что у беременных с вращением плаценты (III группа) средняя оценка составила $13,69 \pm 4,58$ балла [95% CI 11,72-15,67], медиана показателя – 14,0 (интерквартильный размах 12,2-15,0). В группе беременных без аномалий локализации и прикрепления плаценты (V группа) оценка была существенно ниже и составила $4,05 \pm 2,66$ балла [95% CI 3,17-4,94], медиана показателя – 4,0 (интерквартильный размах 2,0-6,0, $p < 0,0001$). У женщин IV группы суммарная оценка в сравнении V группой была выше и составила $9,17 \pm 2,26$ балла [95% CI 8,58-9,75], медиана показателя – 9,0 (интерквартильный размах 7,0-11,0, $p < 0,0001$). В то же время данный показатель был существенно ниже средней оценки у пациенток III группы ($p < 0,0001$). При индивидуальной оценке риска вращаения плаценты сумма баллов 12 и более установлена у 19 пациенток III группы (82,6%), 12 женщин IV группы (20,0%, $p < 0,0001$ в сравнении с III группой) и у одной беременной V группы (2,7%, $p < 0,0001$ в сравнении с III группой и $p = 0,1014$ в сравнении с IV группой).

Ультразвуковые маркеры, которые позволили предположить наличие вращаения плаценты при скрининг-обследовании у беременных III группы в сроки беременности 12-14 недель были выявлены у 21,7% пациенток. При обследовании в сроки 18-21 недели удельный вес их верификации повысился до 56,5%. Прицельный поиск ультразвуковых маркеров вращаения плаценты

в III триместре гестации позволил выявить их у всех пациенток (100%), сочетание двух и более признаков было установлено у 19 (82,6%) беременных.

Концентрация АФП в сыворотке крови беременных IV и V групп существенно не различалась на протяжении всего периода гестации (таблица 3), тогда как у женщин III группы концентрация исследуемого белка была выше с ранних сроков до 33 и более недель беременности в сравнении с показателями пациенток как IV, так и V групп.

Таблица 3 – Концентрация альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных с рубцом на матке, МЕ/мл

Сроки геста-ции, нед.	Группы женщин						p
	III (n=23)		IV (n=60)		V (n=37)		
	n	Me	n	Me	n	Me	
15-20	21	45,2 [37,9-76,5]	24	27,8 [20,5-40,8]	17	32,3 [21,9-41,1]	p _{III-IV} =0,0018 p _{III-V} =0,0153 p _{IV-V} =0,4667
21-24	8	110,5 [92,5-130,0]	14	76,7 [45,9-100,1]	15	73,5 [46,45-96,5]	p _{III-IV} =0,0378 p _{III-V} =0,0531 p _{IV-V} =0,9652
25-28	10	169,7 [163,4-173,5]	14	151,1 [115,1-162,3]	16	121,5 [101,7-167,5]	p _{III-IV} =0,0231 p _{III-V} =0,0459 p _{IV-V} =0,4419
29-32	10	209,2 [203,2-217,3]	9	158,0 [121,1-172,7]	11	150,3 [135,9-185,5]	p _{III-IV} =0,048 p _{III-V} =0,0351 p _{IV-V} =0,4250
33 и более	12	189,45 [149,2-195,9]	13	165,6 [109,7-189,8]	12	133,0 [105,9-156,7]	p _{III-IV} =0,0818 p _{III-V} =0,0117 p _{IV-V} =0,1827
Примечание – в скобках – интерквартильный размах.							

При исследовании концентрации фактора роста плаценты установлено, что у пациенток III группы в сроки с 26 по 30 недели гестации отмечено увеличение концентрации PlGF, что, вероятно, является отражением усиленного плацентарного ангиогенеза. Медиана показателя составила 560,7 пкг/мл (интерквартильный размах 476,8-745,1 пкг/мл), в группе беременных без аномалий инвазии плаценты – 344,3 пкг/мл (интерквартильный размах 259,0-386,5 пкг/мл, $p=0,0056$). В сроки беременности 32-34 недели медиана показателя у беременных III группы составила 339,4 пкг/мл (интерквартильный размах 181,9-537,9 пкг/мл), у пациенток без аномалий

инвазии плаценты – 441,3 пкг/мл (интерквартильный размах 160,0-525,4 пкг/мл, $p=0,8946$). В сроки беременности от 35 до 37 недель в обеих группах произошло существенное снижение экспрессии ФРП: медиана показателя у женщин с вращением плаценты составила 85,8 пкг/мл (интерквартильный размах 55,3-303,0 пкг/мл), в группе сравнения – 46,4 пкг/мл (интерквартильный размах 33,4-171,1 пкг/мл, $p=0,0510$). В процессе корреляционного анализа между концентрацией АФП и ФРП была установлена прямая зависимость ($r=0,955$; $p<0,0001$).

Для оценки прогностической информативности концентрации АФП был произведен расчет диагностического порога концентрации белка при сроках беременности 20-25 недель посредством ROC-анализа. Диагностический порог для прогноза вращающейся плаценты составил 97,8 МЕ/мл, площадь под ROC-кривой=0,833, чувствительность теста – 80,0%, специфичность – 85,0%. Риск данного осложнения при концентрации АФП более 97,8 МЕ/мл возрастает в 5 раз ($RR=5,33$ [95% CI 1,82-15,6], $p=0,0022$). Таким образом, данный тест может рассматриваться в качестве показателя, объективно оценивающего риск вращающейся плаценты.

Оценка величины интраоперационной кровопотери в зависимости от гистологического варианта вращающейся плаценты выявила сопряженность объема кровопотери и глубины инвазии плаценты: средний объем кровопотери в случаях *placenta accreta* составил $1548,9 \pm 1328,0$ мл, *placenta increta/percreta* – $2177,9 \pm 1246,3$ мл ($p=0,0291$); кровопотеря 2000 мл и более наблюдалась в 11,1% и 51,6% случаев соответственно ($p=0,0001$). Стратификация пациенток с вращением плаценты в зависимости от глубины ее инвазии в сопоставлении с удельным весом показателей специфических белков беременности, превышающих диагностический порог, показала, что концентрация АФП выше диагностического порога (1,64 МоМ) в 3,4 раза чаще регистрировалась у пациенток с *placenta increta* (57,1%), в сравнении с *placenta accreta* (у 16,7% пациенток, $p=0,0448$). Установленная прямая связь глубины инвазии плаценты с величиной интраоперационной кровопотери позволила провести корреляционный анализ между показателями АФП и объемом кровопотери. Полученный результат ($r=0,339$, $p=0,0462$) дает основания предполагать, что повышение концентрации АФП выше диагностического порога может косвенно указывать не только на высокий риск вращающейся плаценты, но и на глубину ее инвазии, что создает возможности планирования оперативной стратегии с учетом результатов биохимического тестирования беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа позволила на основании изучения клинико-анамнестических данных и результатов стандартного тестирования оценить факторы риска вставания плаценты у беременных с рубцом на матке и сформировать шкалу оценки риска данного осложнения. В результате исследования определено прогностическое значение специфических белков беременности, показана связь между объемом интраоперационной кровопотери, глубиной вставания плаценты и повышением концентрации АФП выше диагностического порога. На основании полученных данных был разработан алгоритм поэтапного прогнозирования и диагностики, а также дальнейшей тактики ведения беременных с вставанием плаценты (рисунок 2).



Рисунок 2 – Алгоритм поэтапного прогнозирования вставания плаценты

ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестическими факторами, значимо повышающими риск врастания плаценты у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, являются инфекционно-воспалительные осложнения после предшествующих операций кесарева сечения ($OR=12,7$ [95% CI 2,74-59,0], $p=0,0012$), наличие в анамнезе трех и более беременностей ($OR=4,0$ [95% CI 2,23-7,19], $p<0,0001$), двух и более эпизодов абдоминального родоразрешения ($OR=3,69$ [95% CI 2,04-6,69], $p<0,0001$) и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков ($OR=3,68$ [95% CI 1,83-7,42], $p=0,0003$). Неоднократные эпизоды абдоминального родоразрешения в анамнезе по влиянию на увеличение риска врастания плаценты сопоставимы со значением факторов отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза.

2. Биохимические маркеры, специфичные для гестационного процесса, могут рассматриваться в качестве факторов, объективно оценивающих риск аномальной инвазии плаценты у женщин с рубцом на матке. Превышение диагностического порога концентрации АФП в 15-20 недель гестации (1,64 МоМ) способствует увеличению шансов врастания плаценты в 4 раза ($OR=4,0$ [95% CI 1,14-14,05], $p=0,0305$), ХГЧ (1,41 МоМ) – более чем в 2 раза ($OR=2,46$ [95% CI 1,38-4,41], $p=0,0024$). Наиболее информативным показателем является сывороточная концентрация ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (диагностический порог 1,41 МоМ) в 11-14 недель гестации ($OR=4,58$ [95% CI 2,39-8,75], $p<0,0001$).

3. Оценочно-прогностическая шкала риска врастания плаценты у беременных с рубцом на матке, составленная с учетом клинико-анамнестических факторов и специфичных для гестационного процесса лабораторно-диагностических маркеров, предполагает выделение группы риска врастания плаценты при суммарной оценке 12 баллов и более с чувствительностью 82,7% и специфичностью 99,3%.

4. Вростание плаценты у беременных с рубцом на матке сопряжено с увеличением сывороточных концентраций фактора роста плаценты и альфа-фетопротеина, находящихся в прямой корреляционной зависимости ($r=0,955$, $p<0,0001$). Лабораторно-диагностическим показателем, объективно оценивающим риск врастания плаценты, является сывороточная концентрация альфа-фетопротеина, составляющая 97,8 МЕ/мл и более в сроки 20-25 недель гестации ($RR=5,33$ [95% CI 1,82-15,6], $p=0,0022$).

5. Увеличение концентрации альфа-фетопротеина выше диагностического порога (1,64 МоМ) зарегистрировано в 57,1% случаев формирования placenta increta (при placenta accreta – у 16,7% женщин,

$p=0,0448$), что может служить косвенным критерием глубокой инвазии плаценты, поскольку показатели белка находятся в прямой корреляционной взаимосвязи с объемом интраоперационной кровопотери ($r=0,339$, $p=0,0462$), величина которой также сопряжена с глубиной инвазии плаценты ($p=0,0291$).

6. Алгоритм акушерского мониторинга беременных с рубцом на матке после кесарева сечения, включающий поэтапную оценку риска с использованием оценочно-прогностической шкалы и определением сывороточной концентрации альфа-фетопротеина во II триместре, позволяет обосновать необходимость прицельного поиска ультразвуковых маркеров врастания плаценты в группе риска и заблаговременно планировать оперативное родоразрешение беременных с аномалиями инвазии плаценты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансеризации беременных с рубцом на матке риск врастания плаценты необходимо оценивать в конце I – в начале II триместров беременности. Для выделения беременных в группу риска целесообразно использование предложенной оценочно-прогностической шкалы с учетом результатов стандартного ультразвукового и биохимического тестирования (таблица 2), при суммарной оценке 12 баллов и более пациентку необходимо включить в группу риска врастания плаценты.

2. Для более точного выделения беременных с рубцом на матке в группу риска врастания плаценты объем обследования целесообразно расширить исследованием сывороточной концентрации альфа-фетопротеина в сроки беременности 20-25 недель, показатель 97,8 МЕ/мл (и более) косвенно указывает на высокий риск врастания плаценты. Ведение пациенток может осуществляться в соответствии с предложенным алгоритмом (рисунок 2).

3. У беременных группы высокого риска врастания плаценты рекомендуется прицельный поиск УЗ-маркеров данного осложнения в начале III триместра гестации, госпитализация пациентки в стационар III уровня и планирование родоразрешения с использованием кровесберегающих технологий (лечение анемии, аутоплазмодонорство, готовность использования аппаратной реинфузии аутоэритроцитов в процессе оперативного родоразрешения).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Игитова, М.Б. Особенности течения и исхода беременности у женщин с рубцом на матке / М.Б. Игитова, О.Ю. Пачковская, В.А. Боровков, И.С. Волченко // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – Т. 74, № 3. – С. 38-41.
2. Игитова, М.Б. Факторы риска вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / М.Б. Игитова, В.А. Боровков, Е.Г. Ершова [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2019. – Т. 159, № 4. – С. 14-18. – doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18.
3. Ремнёва, О.В. Массивные акушерские кровотечения: медико-социальный портрет «near miss», оптимизация акушерских и телемедицинских технологий на основе стратегии риска / О.В. Ремнёва, Е.Г. Ершова, А.Е. Чернова, А.И. Гальченко, В.А. Боровков // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 41-47. – doi: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-41-47.
4. Боровков В.А. Прогностическое значение специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и вращающейся плаценты / В.А. Боровков, М.Б. Игитова, Ю.В. Кореновский, Ю.А. Дударева // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 353-357. – doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-353-357>.
5. Хорев, Н.Г. Профилактическое временное пережатие внутренних подвздошных артерий у беременных с приращением плаценты / Н.Г. Хорев, Т.А. Скороходова, В.А. Боровков, М.Ю. Дорофеев, Е.Г. Ершова, И.В. Молчанова // *Проблемы клинической медицины*. – 2013. – Т. 31, № 2. – С. 44-46.
6. Боровков, В.А. Беременность не на месте / В.А. Боровков, Ю.А. Шадеева, Е.Г. Ершова, Т.С. Таранина, Н.А. Абзалова, Н.П. Гольцова // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. – 2018. – Т. 44, № 1. – С. 95-99.
7. Игитова, М.Б. Влияние локализации плаценты на течение и исходы беременности у женщин с рубцом на матке / М.Б. Игитова, О.Ю. Пачковская, В.А. Боровков, Е.А. Семенова // *Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов*. – Чита : Читинская государственная медицинская академия, 2018. – С. 28-30.
8. Боровков, В.А. Оценка перинатального риска у беременных с рубцом на матке / В.А. Боровков, Т.М. Черкасова, О.Ю. Пачковская, Г.А. Сафарова, Н.Л. Гуревич // *Бюллетень медицинской науки*. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 50-55. – doi: 10.31684/2541-8475.2019.2(14).50-55.

9. Ершова, Е.Г. Прогрессирующая внематочная беременность 40,4 недели после разрыва рудиментарного маточного рога с выходом плода в брюшную полость: случай клинического наблюдения / Е.Г. Ершова, В.А. Боровков, Ю.А. Шадеева, Т.С. Таранина, Н.А. Абзалова, Н.П. Гольцова // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 62-66. – doi: 10.31684/2541-8475.2019.2(14).62-66.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФП (AFP)	– альфа-фетопротеин
нДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ПЦОР	– прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value)
ПЦПР	– прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value)
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФРП (PIGF)	– фактор роста плаценты
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
AUC	– area under curve, площадь под ROC-кривой
CI	– confidence interval, доверительный интервал
FIGO	– международная федерация акушерства и гинекологии
LR	– отношение правдоподобия (likelihood ratios)
MoM	– кратное медианы (multiple of median)
OR	– отношение шансов (odds ratio)
PAPP-A	– ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A)
ROC	– характеристическая кривая обнаружения (receiver operating characteristic analysis)
RR	– относительный риск (relative risk)