

Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации

Н.Ю. Поникарова¹ ✉, А.Ф. Арутюнян^{1,2}, Е.С. Шелепова¹, А.О. Годзоева¹, В.А. Маркина¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Санкт-Петербурга»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Оценить роль плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF), васкуло-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) в патогенезе плацентарной адгезивно-инвазивной патологии (ПАИП).

Основные положения. sFlt-1 является ингибитором ангиогенного действия PlGF и VEGF. Ее концентрация в сыворотке крови пациенток с ПАИП была значимо ниже, чем у женщин с физиологической беременностью во всех исследованиях, представленных в данном обзоре. Только в двух исследованиях определены пороговые значения для сывороточных маркеров при ПАИП, но, по результатам метаанализа, они сильно различались. Несмотря на известную проангиогенную функцию VEGF и PlGF, значимая корреляция между их уровнями не найдена ни в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, ни в экспрессии на клетках хориона, децидуальной ткани и миометрия при аномальной инвазии плаценты.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение роли VEGF, PlGF и sFlt-1 в патогенезе ПАИП для поиска их пороговых уровней в крови и использования в качестве диагностических маркеров.

Ключевые слова: плацентарная адгезивно-инвазивная патология, предлежание плаценты, васкуло-эндотелиальный фактор роста, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, рецепторы к васкуло-эндотелиальному фактору роста 1 и 2.

Для цитирования: Поникарова Н.Ю., Арутюнян А.Ф., Шелепова Е.С., Годзоева А.О., Маркина В.А. Ангиогенные и антиангиогенные факторы в генезе аномалий плацентации. Доктор.Ру. 2024;23(2):27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32

Angiogenic and Antiangiogenic Factors in the Genesis of Placental Abnormalities

N.Yu. Ponikarova¹ ✉, A.F. Arutiunian^{1,2}, E.S. Shelepova¹, A.O. Godzoeva¹, V.A. Markina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratov Str., Saint Petersburg, Russian Federation 197341

² Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saint-Petersburg; 27 Mechnikov Ave., Saint Petersburg, Russian Federation 195271

ABSTRACT

Aim. To evaluate the role of placenta growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) in the pathogenesis of placental adherent and invasive pathology (PAIP).

Key points. sFlt-1 is an inhibitor of the angiogenic action of PlGF and VEGF.

The concentration of sFlt-1 in the blood serum of patients with PAIP was significantly lower than in women with physiological pregnancy in all the studies presented in this review. Only two studies have determined thresholds for serum markers for PAIP, but according to the results of the meta-analysis, they had large differences. Despite the known proangiogenic function of VEGF and PlGF, a significant correlation between their levels was not found either in serum by enzyme immunoassay or in expression on chorionic cells, decidual tissue and myometrium in abnormal placental invasion.

Conclusion. Further study of the role of VEGF, PlGF and sFlt-1 in the pathogenesis of PAIP is needed to find their threshold levels in the blood and use as a diagnostic markers.

Keywords: placental adherent and invasive pathology, placenta previa, vascular endothelial growth factor, placenta growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, vascular endothelial growth factor receptors-1 and -2.

For citation: Ponikarova N.Yu., Arutiunian A.F., Shelepova E.S., Godzoeva A.O., Markina V.A. Angiogenic and antiangiogenic factors in the genesis of placental abnormalities. Doctor.Ru. 2024;23(2):27–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-2-27-32

Согласно популяционному анализу, проведенному в США в период с 1882 по 2002 г., распространенность плацентарной адгезивно-инвазивной патологии (ПАИП) достигала 1 : 533 [1], тогда как в ретроспективном исследовании с 1998 по 2011 г. ее частота составила 1 : 272 родов [2].

Основным методом диагностики ПАИП на сегодняшний день является ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплеровским картированием, а магнитно-резонансная томография (МРТ) считается дополнительным методом [3]. По данным

систематического обзора с метаанализом S. Hong и соавт., чувствительность и специфичность УЗИ в третьем триместре составляют 90 и 83%, а МРТ — 89 и 87% соответственно [4].

Несмотря на высокую диагностическую точность доступных методов, от половины до двух третей случаев остаются не диагностированными и выявляются в родах с развитием массивного кровотечения [5]. По мнению ряда авторов, ультразвуковые признаки ПАИП имеются уже во втором триместре, однако в большинстве случаев данная патология

✉ Поникарова Наталия Юрьевна / Ponikarova, N.Yu. — E-mail: Ponikarova.Natalia12@yandex.ru

диагностируется на поздних сроках беременности [5–7]. Кроме того, ПАИП прогрессирует по мере развития беременности, поэтому только в третьем триместре возможно определить глубину и более точную топографию инвазии плаценты [8].

В недавнем исследовании обнаружено, что женщины с ПАИП имеют уникальный биохимический профиль, который характеризуется дисфункцией около 50 белковых факторов, участвующих в воспалительном ответе, регуляции ремоделирования сосудов и регулирующих инвазию плаценты [9]. Но в настоящее время биомаркеры для серологического скрининга ПАИП не определены. Понимание роли специфических факторов в патогенезе ПАИП помогло бы внести большой вклад в ее прогнозирование. Поэтому этиопатогенез ПАИП требует более детального изучения.

В литературе в последнее время наиболее широкое распространено мнение, что ПАИП возникает в результате повреждения стенки матки во время предшествующего кесарева сечения, что приводит к локальному дефекту децидуализации и аномальному прикреплению плаценты при последующей беременности [10]. При этом происходит утрата фибриноидного слоя в области маточно-плацентарного контакта (МПК) — слоя Нитабуха, а прикрепление бластоцисты к рубцовой ткани влечет за собой аномально глубокое вторжение клеток трофобласта и взаимодействие с радиальными и дугообразными артериями [11, 12].

Но некоторые авторы считают, что дефект ремоделирования сосудов может быть обусловлен нарушением иммунологического контроля, децидуальной функции и/или аномальной инвазией и дифференциацией трофобластов, что изучено в моделях развития преэклампсии, задержки роста плода, невынашивания беременности и антенатальной гибели плода [13]. Поэтому есть основания полагать, что нарушение децидуализации при ПАИП обусловлено не только повреждением эндометрия, но и другими механизмами, связанными с локальным иммунным ответом.

Клетки трофобласта являются полуаллогенными в отношении клеток материнского организма, однако они способны не только сосуществовать, но и взаимодействовать с ними для поддержания баланса и развития здоровой беременности [14]. При нормальной плацентации клетки вневорсинчатого трофобласта (ВВТ) мигрируют в децидуальную оболочку, дифференцируются и участвуют в ремоделировании спиральных артерий [15]. При достижении децидуальной оболочки ВВТ сталкиваются с различными типами материнских клеток, такими как децидуальные макрофаги, NK-клетки и стромальные клетки, которые экспрессируют множество факторов роста и цитокинов [13].

Несмотря на то что NK-клетки известны своими свойствами иммунной защиты, они становятся связующим звеном на границе «мать — плод» и производят факторы, необходимые для развития плаценты. Одна из важных функций децидуальных NK-клеток — синтез ангиогенных медиаторов: фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), фактора роста эндотелия сосудов С (VEGF-C) и плацентарного фактора роста (placenta growth factor, PlGF), а также ангиопоэтинов 1 и 2 (Ang-1, Ang-2) [16]. VEGF-A, VEGF-C и PlGF принадлежат к семейству VEGF и являются ключевыми регуляторами децидуального ангиогенеза [17]. VEGF и PlGF имеют два структурно родственных рецептора тирозинкиназы: VEGFR-1, или fms-подобная тирозинкиназа 1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1), и рецептор со встроенным киназным доменом KDR — VEGFR-2 (Flk-1) [18].

PlGF, в отличие от VEGF, в меньшей степени связывается с KDR, но действует путем вытеснения VEGF из VEGFR-1 благодаря высокой аффинности с Flt, позволяя VEGF в большей степени взаимодействовать с KDR и усилить проангиогенный эффект VEGF [19]. Таким образом, генерируемые децидуальными NK-клетками среды участвуют в поддержании роста сосудов МПК и в дальнейшем — в ремоделировании спиральных артерий.

В физиологических условиях VEGF является мощным проангиогенным фактором, который участвует как в дифференцировке клеток эндотелия в эмбриональном периоде (васкулогенезе), так и в неоангиогенезе (менструальном цикле, беременности, репарации ран) [20]. PlGF не играет существенной роли в эмбриональном васкулогенезе, а обуславливает патологический ангиогенез (ишемию, воспаление, опухолевый рост) за счет синергизма с VEGF-A [21].

Растворимая форма Flt-1 подавляет ангиогенные факторы [22]. В 1996 г. R.L. Kendall и соавт. установили, что sFlt-1 представляет собой растворимую, модифицированную путем альтернативного сплайсинга, укороченную версию рецептора VEGF-1 (VEGF-R1) без трансмембранного и цитоплазматического участков [23]. Поскольку sFlt-1 имеет идентичную VEGFR-1 внеклеточную область, она может конкурировать с ним, связываясь с ангиогенными VEGF и PlGF, и блокировать их ангиогенные эффекты [24]. Для успешной имплантации необходим баланс между уровнями ангиогенных (PlGF, VEGF) и антиангиогенных факторов (sFlt-1) [25].

Инвазия цитотрофобласта и успешное развитие плаценты и эмбриона в норме стимулируются низким кислородным напряжением [14]. Впервые в 1992 г. F. Rodesch и соавт. доказали, что концентрация кислорода в плаценте и тканях эмбриона в 3 раза меньше, чем в базальном эндометрии во время первой волны инвазии [26]. Во время второй волны инвазии, когда гистiotрофный тип сменяется гемохориальным, низкое содержание кислорода в зоне МПК сохраняется за счет цитотрофобластических «пробок» в спиральных артериях, которые блокируют приток материнских эритроцитов [27]. Подтверждением служит то, что VEGF является индуктором ангиогенеза в условиях низкого содержания кислорода во время нормальной беременности [19]. Поэтому называть данные условия гипоксическими однозначно нельзя [27].

Пример плацентации в гипоксических условиях — преэклампсия, когда неполное ремоделирование сосудов и неглубокая инвазия трофобласта сопряжены со стойкой гипоксией и дисбалансом в пользу антиангиогенных факторов, в частности, повышение уровня растворимого рецептора sFlt-1 вызывает снижение содержания PlGF в сыворотке крови [14].

Ряд исследователей указывает на то, что при ПАИП наблюдается дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами: концентрации проангиогенных факторов в сыворотке крови преобладают над уровнями антиангиогенных факторов и увеличиваются в соответствии с глубиной инвазии [28]. Некоторые авторы считают, что, подобно опухолевому росту, инвазия трофобласта инициирует чрезмерную неоваскуляризацию и активирует ангиогенные факторы, такие как VEGF и Ang-2, и подавляет синтез антиангиогенной sFlt-1 [5]. Уровень антиангиогенной sFlt-1 в условиях гиперваскуляризации снижается, что приводит к уменьшению связывания PlGF и в результате — к увеличению уровня свободного PlGF в сыворотке крови [25].

Работы по изучению корреляции между ангиогенными и антиангиогенными факторами при ПАИП единичны и имеют разнородные результаты. Для обобщения данных

за последние 5 лет с помощью поисковой системы Pubmed отобраны 6 проспективных исследований, посвященных оценке ангиогенных и антиангиогенных факторов при ПАИП, а также один систематический обзор с метаанализом.

В исследовании S. Lumbanraja и соавт. (2021) участвовали 80 пациенток, 40 из которых имели диагноз ПАИП и 40 входили в контрольную группу [29]. Критериями включения в основную группу являлись ультразвуковые признаки ПАИП в третьем триместре беременности, согласно классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2019) [30]. Уровень sFlt-1 в сыворотке крови пациенток с ПАИП был значимо меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,004$). Концентрации sFlt-1 сопоставлены с ультразвуковыми критериями ПАИП, согласно FIGO (2019), и результатами гистологического исследования операционного материала у пациенток основной группы. При сравнении концентраций sFlt-1 у женщин с различной степенью приращения плаценты установлено, что уровень sFlt-1 снижался по мере увеличения глубины инвазии плаценты.

Концентрации sFlt-1, PlGF и их соотношение изучали в группах с предлежанием плаценты (ПП) и ПАИП в крупном исследовании в Китае [31]. В нем участвовали 185 женщин, 72 из них с нормальной плацентацией, по данным УЗИ, составили контрольную группу, 50 имели диагноз ПП и 63 — ПП и ПАИП. Сопоставив уровни sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF, измеренные методом иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови у пациенток трех групп, авторы обнаружили, что содержание PlGF было значительно выше в группе ПАИП, чем у женщин группы контроля и группы только с ПП ($p < 0,0001$ в обоих случаях). А уровень sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF при ПАИП оказались значительно ниже, чем в группах сравнения и контроля ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

В другом проспективном исследовании типа «случай — контроль» приняли участие 90 беременных женщин на сроках гестации от 28 до 34 недель, которых разделили на две равные группы: 45 пациенток имели диагноз ПАИП, по результатам УЗИ и/или МРТ, и у 45 женщин была физиологическая беременность [25]. В сыворотке венозной крови обследуемых женщин измеряли концентрации PlGF и VEGF методом ИФА. Значимо более высокий уровень PlGF регистрировался у пациенток с ПАИП. Различия в концентрации VEGF между группами отсутствовали.

Тем не менее значимо более низкие уровни VEGF в материнской сыворотке пациенток с ПАИП (285 пг/мл, 95% доверительный интервал (ДИ): 248–322 пг/мл), чем в контрольной группе (391 пг/мл, 95% ДИ: 356–426 пг/мл; $p < 0,01$), зафиксированы в многоцентровом исследовании, в которое включены 44 женщины с ПАИП и 55 женщин без патологии плацентации [32]. Ученые также установили, что уровень VEGF обратно пропорционально коррелирует со степенью инвазии. Есть основания полагать, что это обусловлено локальной агрегацией и потреблением VEGF в плаценте [33].

В работе L. Alessandrini и соавт. (2023) не только проводилось сравнение ангиогенных и антиангиогенных факторов в сыворотке методом ИФА, но и оценивалась их экспрессия в плаценте [34]. В исследование вошли 60 пациенток с различными степенями ПАИП. Диагноз ПАИП установлен на основании двух и более ультразвуковых признаков в соответствии с рекомендациями FIGO (2019) [30]. Группу контроля составили пациентки с ПП. Уровни PlGF в сыворотке крови значимо не различались у пациенток всех групп ($p = 0,736$), но экспрессия PlGF в плацентарной ткани возрастала с увеличением степени инвазии ($p = 0,001$).

Выявлены значительно более низкие концентрации sFlt-1 в сыворотке крови у пациенток с инвазией III степени, чем в контрольной группе ($p = 0,037$), а экспрессия плацентарной sFlt-1 уменьшалась по мере увеличения степени инвазии ($p = 0,004$). Важно отметить, что экспрессия sFlt-1 у пациенток с ПП была значительно больше, чем в группе с инвазией III степени ($p = 0,008$), I и II степени ($p = 0,046$). Тем не менее коэффициент Спирмена показал отсутствие корреляции между уровнями PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови и экспрессией PlGF и sFlt-1 в плацентарной ткани ($p = 0,228$ и $p = 0,586$). Авторы пришли к выводу, что дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, вероятно, является локальным механизмом в плацентарной и маточной стенке. Однако в данном исследовании проводилась оценка экспрессии специфических маркеров только со стороны хориона, но не были рассмотрены участки децидуальной ткани и миометрия.

Иммуногистохимический метод для обнаружения экспрессии регуляторов ангиогенеза в срезах миометрия из области инвазии плаценты использовался С.М. Duzuj и соавт. (2018) [35]. В исследовании участвовали 16 женщин с диагнозом ПАИП, всем произведена гистерэктомия с патолого-анатомическим подтверждением диагноза. Для объективного сравнения результатов иммуноокрашивания взяты 6 контрольных образцов миометрия у женщин с неосложненной беременностью и наличием рубца на матке после предыдущих операций кесарева сечения, родоразрешенных в плановом порядке.

Полученные срезы в последующем окрашивали с помощью антител к трансформирующим факторам роста b1, b2, b3 (TGFb1 и TGFb3 — ингибиторы инвазии; TGFb2 — промотор инвазии), ангиогенному эндоглину (Eng), расщепляющей эндоглин матриксной металлопротеиназе 14 (MMP-14) и VEGF, антиангиогенному эндостатину, а также индуцируемому гипоксией фактору 1α (HIF-1 α), действующему как проангиогенный модулятор VEGF, и цитокератину 7.

У 15 женщин из основной группы определили концентрации сывороточного эндоглина, эндостатина и HIF-1 α методом ИФА. Клетки ВВТ в образцах пациенток с ПАИП более ярко экспрессировали Eng на мембранах и в межворсинчатом пространстве, в отличие от клеток плацентарного ложа при неосложненной беременности, на которых Eng имел слабое окрашивание. Поверхностная экспрессия и цитоплазматическое окрашивание MMP-14 на ВВТ в случаях с чрезмерной плацентарной инвазией были значимо выше, чем в группе контроля. В месте избыточной инвазии трофобласта ткани практически не имели иммунного окрашивания ни на эндостатин, ни на HIF-1, в отличие от препаратов нормально-го плацентарного ложа. Экспрессия VEGF на ВВТ в месте чрезмерной инвазии миометрия оказалась значимо выше, чем в тканях плацентарного ложа без ПАИП. Экспрессия TGF-b1, -b2, -b3 значимо не различалась в образцах основной и контрольной групп, но при сравнении с образцами здорового миометрия ученые заметили, что, вопреки общепринятым определениям ВВТ не просто прикрепляется к миоцитам, но и проникает в коллагеновую ткань при ПАИП.

Ссылаясь на собственный опыт исследований, авторы утверждают, что обладающий ангиогенным эффектом VEGF задерживается внутри плацентарных лакун, характерных для приращения плаценты [33]. Для того чтобы сбалансировать ремоделирование сосудов в месте приращения плаценты, Eng компенсирует действие VEGF, что проявляется его избыточной экспрессией. Наблюдаемое снижение уровня sEng в материнской сыворотке при приращении по сравнению со значениями при физиологической беременности

означает, что при ПАИП Eng может быть захвачен локально из кровотока матери.

HIF-1 α , который участвует в активации VEGF при инвазии трофобласта, был экспрессирован на децидуальных клетках нормальных тканей, но не обнаружен в образцах пациенток с ПАИП. Данный факт служит подтверждением того, что чрезмерная инвазия BVT не обусловлена состоянием гипоксии в рубцовой ткани.

Эндостатин, ингибирующий VEGF фрагмент коллагена, в норме экспрессируется в базальной мембране ворсинок плаценты и децидуальных стромальных клетках. Отсутствие экспрессии эндостатина в области чрезмерной инвазии, но сильное иммуноокрашивание в области BVT нормальных образцов плаценты позволяют предположить, что коллаген и внеклеточный матрикс в рубце сами по себе играют важную роль в плацентации. Данный факт свидетельствует в пользу того, что отсутствие или повреждение децидуальной оболочки и наличие рубца на матке имеют большое значение в повышении инвазивности трофобласта.

По результатам ИФА важно отметить, что между женщинами с ПАИП не было существенных различий в концентрации сывороточного sEng по мере возрастания степени инвазии. Но при нормализации группы по срокам беременности у пациенток с приращением плаценты уровень sEng в сыворотке оказался меньше, чем у женщин с нормальной плацентацией или только с ПП ($p < 0,05$). Этот факт соотносится с тем, что повышенная детекция MMP-14 на мембранах BVT в месте инвазии обеспечивает усиленное расщепление ангиогенного по своим функциям Eng.

Восемь исследований, найденных в базах данных PubMed, Scopus, EBSCO, Web of Science и CNKI и объединивших 366 пациенток с ПАИП и 518 участниц контрольных групп, проанализированы в систематическом обзоре с метаанализом [36]. Для обзора отобраны работы, цель которых — найти взаимосвязь между ПАИП и уровнями VEGF, PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови у пациенток в третьем триместре беременности. Главным результатом метаанализа стало обнаружение значительно более низких уровней сывороточной sFlt-1 в третьем триместре у пациенток с ПАИП, чем в контрольных группах (SMD = $-7,68$, 95% ДИ — от $-10,30$ до $-5,06$, $p < 0,0001$). Но сравнение подгрупп показало, что результаты не коррелируют со степенью инвазии плаценты.

Только в двух исследованиях представлены критические величины для sFlt-1 при ПАИП: sFlt-1 $< 2549,63$ пг/мл с чувствительностью 84,38% и специфичностью 88,02%;

sFlt-1 $< 7,52$ нг/л с чувствительностью 90,2%, но специфичностью 32,8% [37, 38]. Эти различия могут быть связаны с использованием разных контрольных точек, поэтому необходимо продолжать исследования для адекватного определения стратегии отбора проб и сроков.

Существенная разница в уровнях VEGF и PlGF между женщинами с аномальной инвазией плаценты и без патологии беременности в метаанализе не найдена. Включенные исследования продемонстрировали противоречивые результаты: в некоторых показана более высокая концентрация VEGF или PlGF при ПАИП, а другие сообщали об обратном. После исключения исследований с высоким риском систематической ошибки выявлено, что уровень VEGF значительно выше при ПАИП. Однако это не объясняет несоответствие между исследованиями в тенденциях изменения содержания VEGF при ПАИП. Стандартизированный подход и лучшее понимание патогенеза ПАИП необходимы для применения VEGF или PlGF в качестве диагностических маркеров ПАИП. Главным результатом данного систематического обзора стало понимание необходимости дальнейшего исследования содержания sFlt-1 при ПАИП для определения подходящего порогового значения и прогностической точности, а также наилучшего времени и метода выполнения анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде исследований доказано, что ангиогенные и антиангиогенные факторы играют важнейшую роль в инвазии трофобласта в миометрий. Однако мнения авторов по соотношению данных факторов в сыворотке крови пациенток, а также экспрессии их рецепторов в клетках хориона, децидуальной ткани и миометрия при ПАИП расходятся. До сих пор не ясно, является ли общий проангиогенный статус при нарушениях ПАИП только маркером патологического процесса или причинным фактором.

Эталонные концентрации VEGF, PlGF и sFlt-1 в материнской сыворотке на сегодняшний день уже установлены некоторыми учеными [39]. Описана и возможная роль данных факторов при таких патологиях беременности, как преэклампсия [40], задержка внутриутробного развития и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. [41]. Тем не менее потенциальная роль этих маркеров при ПАИП остается не до конца изученной. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогли бы не только понять значение VEGF, PlGF и sFlt-1 в патогенезе ПАИП, но и обосновать их использование в качестве диагностических маркеров.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Поникарова Н.Ю. — сбор, обработка, анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи; Арутюнян А.Ф. — редактирование текста рукописи, внесение окончательных правок, утверждение рукописи для публикации; Шелепова Е.С. — анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов, внесение окончательных правок; Годзоева А.О. — анализ и обобщение данных литературы, редактирование рукописи, оформление рукописи; Маркина В.А. — сбор и обработка данных литературы, оформление рукописи. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ponikarova, N.Yu. — contributed to the collection, processing, analysis and generalization of literature data, writing the text of the manuscript; Arutiunian, A.F. — contributed to the editing the text of the manuscript, making final edits approval of the manuscript for publication; Shelepova, E.S. — contributed to the analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions, making final edits; Godzoeva, A.O. — contributed to the analysis and generalization of literature data, manuscript editing, manuscript design; Markina, V.A. — contributed to the collection and processing of literature data, design of the manuscript.

Финансирование / Funding source

Государственное задание 123 021 000 051-2 «Разработка шкалы по оценке риска патологической инвазии плаценты у беременных с рубцом на матке». Работа поддержана ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Government contract 123 021 000 051-2 “Development of a scale for assessing the risk of pathological invasion of the placenta in pregnant women with a scar on the uterus”. The research is conducted under Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Поникарова Наталия Юрьевна / Ponikarova, N.Yu. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8527-5644. <http://orcid.org/0000-0002-7230-3057>. E-mail: Ponikarova.Natalia12@yandex.ru

Арутюнян Арутюн Феликсович / Arutiunian, A.F. — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; врач акушер-гинеколог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербурга». 195271, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Мечникова, д. 27. <http://orcid.org/0000-0001-7800-5563>. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru


Шелепова Екатерина Сергеевна / Shelerova, E.S. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9474-1351. <http://orcid.org/0000-0002-3233-8239>. E-mail: shelerova@almazovcentre.ru

Годзоева Алина Олеговна / Godzoeva, A.O. — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7407-3174. E-mail: godzoevaalina@mail.ru

Маркина Валентина Александровна / Markina, V.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. <http://orcid.org/0009-0004-5529-770X>. E-mail: stulovav.MTL@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Wu S., Kocherginsky M., Hibbard J.U. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005;192(5): 1458–61. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.074
- 2 Mogos M.F., Salemi J.L., Ashley M., Whiteman V.E. et al. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal–fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998–2011. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1077–82. DOI: 10.3109/14767058.2015.1034103
- 3 American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta accreta spectrum. *Obstet. Gynecol.* 2018;132(6):e259–75. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
- 4 Hong S., Le Y., Lio K.U., Zhang T. et al. Performance comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in their diagnostic accuracy of placenta accreta spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Insights Imaging.* 2022;13(1):50. DOI: 10.1186/s13244-022-01192-w
- 5 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;2018:1507674. DOI: 10.1155/2018/1507674
- 6 Pagani G., Cali G., Acharya G., Trisch I.-T. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018;97(1):25–37. DOI: 10.1111/aogs.13238
- 7 Gorczyca M.E., Springer S., Pateisky P., Ott J. et al. Comparison of ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) over the course of the second and third trimester — is an increase verifiable? *J. Clin. Med.* 2021;10(21):4960. DOI: 10.3390/jcm10214960
- 8 Cubo A.M., Villalba Yarza A., Gastaca I., Lapresa-Alcalde M.V. et al. Cesarean hysterectomy in abnormally invasive placenta: the role of prenatal diagnosis. *Diseases.* 2021;9(3):56. DOI: 10.3390/diseases9030056
- 9 Shainker S.A., Silver R.M., Modest A.M., Hacker M.R. et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(3):433.e1–14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.019
- 10 Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(3):384–91. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038
- 11 Jauniaux E., Hussein A.M., Fox K.A., Collins S.L. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019;61:75–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006
- 12 Kyojuka H., Yamaguchi A., Suzuki D., Fujimori K. et al. Risk factors for placenta accreta spectrum: findings from the Japan environment and Children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):447. DOI: 10.1186/s12884-019-2608-9
- 13 Pollheimer J., Vondra S., Baltayeva J., Beristain A.G. et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front. Immunol.* 2018;9:2597. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02597
- 14 Chang C.-W., Wakeland A.K., Parast M.M. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. *J. Endocrinol.* 2018;236(1):R43–56. DOI: 10.1530/JOE-17-0402
- 15 Oghbaei F., Zarezadeh R., Jafari-Gharabaghlu D., Ranjbar M. et al. Epithelial-mesenchymal transition process during embryo implantation. *Cell Tissue Res.* 2022;388(1):1–17. DOI: 10.1007/s00441-021-03574-w
- 16 Hanna J., Goldman-Wohl D., Hamani Y., Avraham I. et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat. Med.* 2006;12(9):1065–74. DOI: 10.1038/nm1452
- 17 Fraser R., Zenclussen A.C. Killer timing: the temporal uterine natural killer cell differentiation pathway and implications for female reproductive health. *Front. Endocrinol.* 2022;13:904744. DOI: 10.3389/fendo.2022.904744
- 18 Shibuya M. Tyrosine kinase receptor Flt/VEGFR family: its characterization related to angiogenesis and cancer. *Genes Cancer.* 2010;1(11):1119–23. DOI: 10.1177/1947601910392987
- 19 Lecarpentier E., Tsatsaris V. Angiogenic balance (sFlt-1/PlGF) and preeclampsia. *Ann. Endocrinol.* 2016;77(2):97–100. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.007
- 20 Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2018;59(2):455–67.
- 21 De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp. Mol. Med.* 2012;44(1):1–9. DOI: 10.3858/em.2012.44.1.025
- 22 Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., Vatish M. et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(1):13–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1414838
- 23 Kendall R.L., Wang G., Thomas K.A. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996;226(2):324–8. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1355
- 24 Yagel S., Cohen S.M., Goldman-Wohl D. An integrated model of preeclampsia: a multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;226(2S):S963–72. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.023
- 25 Faraji A., Akbarzadeh-Jahromi M., Bahrami S., Gharamani S. et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum. *J. Obstet. Gynaecol.* 2022;42(5):900–5. DOI: 10.1080/01443615.2021.1955337

- 26 Rodesch F., Simon P., Donner C., Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1992;80(2):283–5.
- 27 Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия — важнейший механизм плацентации и прогрессии беременности. *Архив патологии.* 2019;81(4):5–10. Milovanov A.P. Cytotrophoblastic invasion is the most important mechanism of placentation and pregnancy progression. *Archive of Pathology.* 2019;81(4):5–10. (in Russian). DOI: 10.17116/patol2019810415
- 28 Uyamkoğlu H., İncebıyık A., Turp A.B., Çakmak G. et al. Serum angiogenic and anti-angiogenic markers in pregnant women with placenta percreta. *Balk. Med. J.* 2018;35(1):55–60. DOI: 10.4274/balkanmedj.2016.1890
- 29 Lumbanraja S., Yaznıl M.R., Siahaan A.M., Parda B.B.E. Soluble FMS-like tyrosine kinase: role in placenta accreta spectrum disorder. *F1000Res.* 2021;10:618. DOI: 10.12688/f1000research.54719.3
- 30 Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J., Fox K.A. et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;146(1):20–4. DOI: 10.1002/ijgo.12761
- 31 Zhang F., Gu M., Chen P., Wan S. et al. Distinguishing placenta accreta from placenta previa via maternal plasma levels of sFlt-1 and PLGF and the sFlt-1/PLGF ratio. *Placenta.* 2022;124:48–54. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.05.009
- 32 Schwickert A., Chantraine F., Ehrlich L., Henrich W. et al. Maternal serum VEGF predicts abnormally invasive placenta better than NT-proBNP: a multicenter case-control study. *Reprod. Sci.* 2021;28(2):361–70. DOI: 10.1007/s43032-020-00319-y
- 33 Wehrum M.J., Buhimschi I.A., Salafia C., Thung S. et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(5):411.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.12.027
- 34 Alessandrini L., Aryananda R., Ariani G., Agustina B. et al. The correlation between serum levels and placental tissue expression of PLGF and sFlt-1 and the FIGO grading of the placenta accreta spectrum disorders. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2183744. DOI: 10.1080/14767058.2023.2183744
- 35 Duzyj C.M., Buhimschi I.A., Laky C.A., Cozzini G. et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. *BJOG.* 2018;125(11):1441–8. DOI: 10.1111/1471-0528.15176
- 36 Alzoubi O., Maaita W., Madain Z., Alzoubi M. et al. Association between placenta accreta spectrum and third-trimester serum levels of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and soluble Fms-like tyrosine kinase-1: a meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2022;48(9):2363–76. DOI: 10.1111/jog.15330
- 37 Zhou B., Hou J., Fu J., Kan C. [Value of color Doppler ultrasound combined with serological markers in diagnosis of placental implantation]. *Int. J. Lab. Med.* 2020;41(11):1326–8+32.
- 38 Liu Y., Wang D., Wei J., Wu D. [The value of serum VEGF, PLGF and sFlt-1 levels of pregnant women during the third trimester pregnancy for predicting placenta accreta]. *Chin. J. Fam. Plann.* 2019;27(11):1548–51.
- 39 Palm M., Basu S., Larsson A., Wernroth L. et al. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PLGF), sFlt1:PLGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011;90(11):1244–51. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01186.x
- 40 Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., Karumanchi S.A. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PLGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.12.003
- 41 Bednarek-Jędrzejek M., Kwiatkowski S., Ksel-Hryciów J., Tousty P. et al. The sFlt-1/PLGF ratio values within the <38, 38–85 and >85 brackets as compared to perinatal outcomes. *J. Perinat. Med.* 2019;47(7):732–40. DOI: 10.1515/jpm-2019-0019 

Поступила / Received: 13.09.2023

Принята к публикации / Accepted: 16.01.2024