

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Боровков В.А.², Игитова М.Б.¹, Кореновский Ю.В.¹, Дударева Ю.А.¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ И ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

¹ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 656038, Барнаул, Россия;

² КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», 656019, г. Барнаул, Россия

Сравнительный анализ сывороточных концентраций хорионического гонадотропина (ХГЧ), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и альфа-фетопротеина (АФП), выполненный на основании результатов обследования женщин в рамках стандартной скрининг-программы (результаты выражали в виде показателя МоМ – multiply of the median), установил существенное увеличение показателей всех исследованных специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты (75 пациенток) в сравнении с данными группы беременных с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты (150 женщин). Показатели АФП составили $1,68 \pm 0,76$ и $1,19 \pm 0,43$ МоМ ($p=0,0018$), ХГЧ – $1,62 \pm 1,48$ и $1,23 \pm 0,76$ МоМ ($p=0,0112$), РАРР-А – $1,93 \pm 1,24$ и $1,23 \pm 0,67$ МоМ ($p<0,0001$). Посредством ROC-анализа произведен расчет диагностического порога концентраций АФП, ХГЧ и РАРР-А. Риск вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке в случаях превышения диагностического порога концентрации АФП ($1,64$ МоМ) увеличился в 2,5 раза ($RR=2,5$; 95% ДИ $1,17-5,36$, $p=0,0185$), ХГЧ ($1,41$ МоМ) – в 1,6 раза ($RR=1,59$; 95% ДИ $1,09-2,32$, $p=0,0147$), РАРР-А ($1,41$ МоМ) – в 2,65 раза ($RR=2,65$; 95% ДИ $1,76-3,99$, $p<0,0001$). Определение уровня специфических белков беременности может быть использовано в системе комплексного прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке как дополнение к оценке клинико-анамнестических факторов риска.

Ключевые слова: рубец на матке; вращение плаценты; специфические белки беременности.

Для цитирования: Боровков В.А., Игитова М.Б., Кореновский Ю.В., Дударева Ю.А. Прогностическое значение специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке и вращением плаценты. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (6): 353-357. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-353-357>

Borovkov V.A.², Igitova M.B.¹, Korenovskiy Y.V.¹, Dudareva Yu.A.¹

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SPECIFIC PROTEINS OF PREGNANCY IN WOMEN WITH A UTERINE AT SCAR AND PLACENTA ACCRETA

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation;

²Altai Regional Clinical Center for Maternity and Child Welfare Surveillance, Barnaul, Russian Federation

Comparative analysis of serum concentrations of chorionic gonadotropin (hCG) associated with the pregnancy of plasma protein A (PAPP-A) and alpha-fetoprotein (AFP), based on the results of a survey of women as part of a standard screening program (the results were expressed as a MoM – multiply of the median), found a significant increase in the performance of all the studied specific pregnancy proteins in women with a scar on the uterus and placenta accreta (75 patients) compared with the data of the group of pregnant women without scar on the uterus and without abnormalities of attachment of the placenta (150 women). AFP indices were 1.68 ± 0.76 and 1.19 ± 0.43 MoM ($p = 0.0018$), hCG - 1.62 ± 1.48 and 1.23 ± 0.76 MoM ($p = 0, 0112$), PAPP-A - 1.93 ± 1.24 and 1.23 ± 0.67 MoM ($p < 0.0001$). Using the ROC analysis, the diagnostic thresholds for the concentrations of AFP, hCG and PAPP-A were calculated. The risk of placenta accreta in women with a scar on the uterus in cases of exceeding the diagnostic threshold of AFP concentration (1.64 MoM) increased 2.5 times ($RR = 2.5$; 95% CI $1.17-5.36$, $p = 0, 0185$), hCG (1.41 MoM) - 1.6 times ($RR = 1.59$; 95% CI $1.09-2.32$, $p = 0.0147$), PAPP-A (1.41 MoM) - 2.65 times ($RR = 2.65$; 95% CI $1.76-3.99$, $p < 0.0001$). Determination of the level of specific pregnancy proteins can be used in the system of complex prediction of placental growth in pregnant women with a scar on the uterus as an addition to the assessment of clinical and anamnestic risk factors.

Key words: scar on the uterus; placenta accrete; specific proteins of pregnancy.

For citation: Borovkov V.A., Igitova M.B., Korenovskiy Y.V., Dudareva Yu.A. Prognostic significance of specific proteins of pregnancy in women with a uterine scar and placenta accreta. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (6): 353-357 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-6-353-357>

For correspondence: Borovkov Vladimir Anatolyevich, deputy chief physician; e-mail: na4med_kpc@mail.ru

Information about authors:

Borovkov V.A. – <https://orcid.org/0000-0003-2628-9319>;

Igitova M.B. – <https://orcid.org/0000-0003-1267-4179>;

Korenovskiy Y.V. – <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>;

Dudareva Yu.A. – <https://orcid.org/0000-0002-9233-7545>.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 26.12.2019

Accepted 10.04.2020

Введение. В последние годы фиксируется многократное увеличение числа случаев вставания плаценты, которая сочетается с её предлежанием в 75-90% случаев, наиболее часто наблюдается у женщин с рубцом на матке после предшествующих операций кесарева сечения и является диагностической проблемой для акушеров [1]. Известно, что вставание плаценты ведет к повышению риска кровотечения, зачастую массивного, угрожающего жизни и требующего гистерэктомии [2].

Ключевым моментом патогенеза вставания плаценты считается дефект децидуальной оболочки, способствующий аномальному гравидарному росту маточных сосудов и избыточной инвазии трофобласта, поскольку такие свойства трофобласта, как инвазия, пролиферация и миграция могут значительно меняться при неполноценном децидуальном слое [3 - 5]. В норме процесс имплантации плодного яйца происходит за счет повышения экспрессии генов ряда регуляторных белков [6], и немаловажную роль в этом процессе играют специфические белки беременности. В качестве маркера плацентации рассматривается уровень хорионического гонадотропина (ХГЧ), поскольку доказано его участие его в дифференцировке цитотрофобластов и иммуносупрессии [7]. В период высокой активности инвазивного трофобласта в возрастающих количествах продуцируется ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А), который относится к цинк-содержащим металлопротеиназам и повышает активность инсулиноподобных факторов роста (IGF), расщепляя IGF-связывающий белок (IGFBP-4) [8, 9]. Исследование уровней этих белков создает возможность выявления нарушений, создающих потенциальную угрозу формирования вставания плаценты [10, 11], а определение их прогностического значения может способствовать улучшению качества диспансеризации беременных с рубцом на матке посредством проведения расширенного антенатального мониторинга и повышению точности диагностики вставания плаценты.

Цель исследования: оценить прогностическое значение сывороточных концентраций специфических белков беременности у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и вставанием плаценты.

Материал и методы. Проведен анализ клинико-анамнестических параметров и результатов обследования, регламентированного нормативными документами (приказы Минздрава РФ № 572-н от 01.11.2012 г., № 457 от 28.12.2000 г.) у 75 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и вставанием плаценты (I группа). У всех пациенток вставание плаценты было подтверждено методом гистологического исследования: placenta accreta выявлена у 29 женщин, placenta increta – у 44 и placenta percreta – у двух пациенток. II группу составили 150 женщин с одноплодной беременностью и рубцом на матке после кесарева сечения без аномалий прикрепления плаценты, состоявшие на диспансерном учете по беременности с ранних сроков гестации, с выполненными биохимическими скрининг-тестами. В исследование не включались случаи многоплодной беременности, врожденных пороков развития плода, а также случаи тяжелых осложнений гестации и декомпенсированных соматических заболеваний.

Средний возраст беременных I группы составил 32,4±4,3 года, II группы – 30,6±4,6 года ($p=0,004$). Социальные характеристики женщин сравнимых групп (уровень образования, профессия, семейное положение)

были одинаковы, но женщин, курящих и отказавшихся от курения в период беременности, в I группе было больше (11 беременных, что составляет 14,7%), чем во II группе (9 женщин, т.е. 6%, $p=0,05$). Однократное кесарево сечение в анамнезе имели 36 пациенток I группы (48%) и 116 женщин II группы (77,3%, $p<0,0001$), дважды и более подвергались оперативному родоразрешению 39 женщин I группы (52%) и 34 пациентки II группы (22,7%, $p<0,0001$).

Показания к первому кесареву сечению не имели существенных различий в группах сравнения. Пациентки обеих групп одинаково часто подверглись оперативному родоразрешению в связи с аномалиями родовой деятельности (34,7% и 35,3%, $p=0,953$), тазовым предлежанием плода (9,3% и 11,3%, $p=0,818$), преэклампсией и эклампсией (8% и 14%, $p=0,277$) и внутриутробной гипоксией плода (10,7% и 12,7%, $p=0,828$). В плановом порядке первое кесарево сечение было выполнено у 32% и 33,3% пациенток соответственно ($p=0,964$). Осложненное течение послеоперационного периода (субинволюция матки, лохиометра, послеродовой эндометрит, инфекция послеоперационной раны) имели 11 пациенток I группы (14,7%) и 2 женщины II группы (1,3%, $p=0,0002$).

Репродуктивное здоровье женщин с вставанием плаценты характеризовалось более высоким удельным весом хронических инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий в анамнезе, которые наблюдались у 24 женщин I группы (32%) и у 17 пациенток II группы (11,3%, $p=0,0003$). Гормонально-зависимые заболевания гениталий (миома матки, эндометриоз, нарушения менструальной функции) в сравниваемых группах женщин регистрировались с сопоставимой частотой (18,7% и 11,3%, $p=0,222$). Анамнез, отягощенный искусственными и/или самопроизвольными абортами, имел место у 54 пациенток I группы (72%) и 90 женщин II группы (60%, $p=0,105$), но в I группе было больше пациенток с тремя и более случаями прерывания беременности: 22,7% и 8%, соответственно ($p=0,0039$).

Отличительной особенностью соматической отягощенности женщин I группы являлась более высокая частота выявления проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (согласно критериям Т.Ю. Смольновой и соавт., 2003) [12] – у 38 (50,7%) пациенток (в группе сравнения – у 47 женщин, что составляет 31,3%, $p=0,0073$). Предгравидарное ожирение (22,7% и 20,7%, $p=0,863$) и хроническая артериальная гипертензия (8% и 11,3%, $p=0,591$) регистрировались в исследуемых группах беременных с одинаковой частотой.

Сравнительный анализ сывороточных концентраций специфических белков беременности выполнен на основании результатов обследования женщин в рамках стандартной скрининг-программы. После количественного определения сывороточных концентраций хорионического гонадотропина (ХГЧ), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и альфа-фетопропротеина (АФП), проведенного в рамках стандартного биохимического тестирования в сроки беременности от 11 до 14 нед (в случаях ранней явки беременной) или в сроки от 15 до 20 нед (в случаях начала диспансеризации во II триместре), для удобства интерпретации результатов использовался показатель МоМ (multiply of median – умножение медианы).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc

9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимали $\leq 0,05$. Оценка уровней специфических белков беременности как факторов риска вставания плаценты при рубце на матке проводилась с использованием программы MedCalc 9.1.0.1 посредством четырехпольных таблиц сопряженности. Эффект воздействия фактора оценивался по величине относительного риска (Relative risk, RR). Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) для RR. Понятие клинической информативности лабораторных показателей включало комплекс рассчитываемых с позиций клинической эпидемиологии характеристик – диагностического порога (cut-off level), чувствительности и специфичности. Общепринятым способом оценки клинической информативности диагностических тестов является ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) [13], для которого разработаны специальные компьютерные программы. В рамках нашего исследования была использована программа MedCalc 9.1.0.1 для Windows (Серийный номер: 9SPP9-WA699-KY8MK-565PF).

Результаты и обсуждение. Показатели изучаемых белков представлены в табл. 1. Из представленных данных видно, что средние показатели всех определяемых белков беременности в группе женщин с вставанием плаценты были существенно выше показателей группы женщин с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты. Наиболее информативным из исследованных белков был ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А): его концентрация ($1,93 \pm 1,24$ МоМ) превысила показатель в группе сравнения более, чем в 1,5 раза ($1,23 \pm 0,67$ МоМ, $p < 0,0001$).

Поскольку в практическом акушерстве крайними (нормативными) значениями считают показатели 0,5 МоМ и 2,0 МоМ, у беременных сравниваемых групп было проведено определение удельного веса показателей специфических белков беременности, превышающих крайние (нормативные) значения. Результаты исследования, представленные в табл. 2, позволили установить практически одинаковый удельный вес низких показателей исследованных белков (менее 0,5 МоМ). В то же время показатели всех исследованных белков, превышающие 2,0 МоМ, в группе беременных с вставанием плаценты регистрировались существенно чаще. При этом у 9 беременных с вставанием плаценты (12%) выявлено одновременное повышение двух биохимических маркеров выше 2,0 МоМ (во II группе – у двух пациенток, что составляет 1,3%, $p = 0,0014$).

Проведенное исследование позволяет предположить, что показатели специфических белков беременности могут служить маркерами для оценки вероятности вставания плаценты у беременных с рубцом на матке.

Диагностический порог концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рис. 1), составил 1,64 МоМ (чувствительность теста – 41,2%, специфичность – 85,1%).

Для оценки прогностической ценности данных тестов был произведен расчет диагностического порога концентраций АФП, ХГЧ и РАРР-А посредством ROC-анализа (рис. 1, 2, 3).

Диагностический порог концентрации хорионического гонадотропина в сыворотке крови, согласно данным ROC-анализа (рис. 2), составил 1,41 МоМ (чувствительность теста – 47,9%, специфичность – 66,9%).

Наиболее информативным оказался показатель РАРР-А, диагностический порог которого составил 1,41 МоМ (чувствительность теста – 65,7%, специфичность – 70,5%). Данные ROC-анализа представлены на рис. 3.

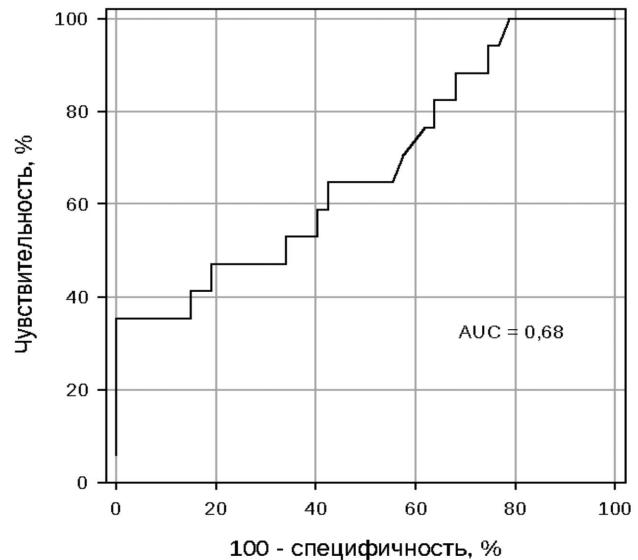


Рис. 1. Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации альфа-фетопротеина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой = 0,68).

Таблица 1

Показатели специфических белков беременности (в виде показателя МоМ) по результатам стандартного биохимического тестирования у женщин с рубцом на матке ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группы беременных с рубцом на матке				p
	с вставанием плаценты ($n=75$)		без аномалий прикрепления плаценты ($n=150$)		
	n	$M \pm \sigma$	n	$M \pm \sigma$	
Альфа-фетопротеин	17	$1,68 \pm 0,76$	47	$1,19 \pm 0,43$	0,0018
Хорионический гонадотропин	71	$1,62 \pm 1,48$	145	$1,23 \pm 0,76$	0,0112
Ассоциированный с беременностью протеин А	67	$1,93 \pm 1,24$	112	$1,23 \pm 0,67$	$< 0,0001$

Удельный вес показателей специфических белков беременности, превышающих крайние (нормативные) значения (в виде показателя МоМ), у женщин с рубцом на матке

Показатели, МоМ	Группы беременных с рубцом на матке						p	
	с вращением плаценты (n=75)			без аномалий прикрепления плаценты (n=150)				
	n	абс.	%	n	абс.	%		
АФП	Более 2,0	17	6	35,3	47	1	2,1	0,0009
	Менее 0,5	17	0	0	47	1	2,1	0,584
ХГЧ	Более 2,0	71	19	26,8	145	19	13,1	0,0218
	Менее 0,5	71	2	2,8	145	14	9,7	0,124
РАРР-А	Более 2,0	67	26	38,8	112	12	10,7	<0,0001
	Менее 0,5	67	3	4,5	112	8	7,1	0,704

Проведенный ROC-анализ данных показал, что все исследованные лабораторные показатели, определяемые в ранние сроки беременности, могут быть использованы в системе комплексного прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке, поскольку имеют приемлемые для практического использования характеристики клинической информативности. Среди рассмотренных тестов наилучшие сочетания чувствительности и специфичности имела сывороточная концентрация ассоциированного с беременностью плазменного протеина А.

Риск вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке в случаях превышения диагностического порога концентрации АФП увеличивался в 2,5 раза (RR=2,5; 95% ДИ 1,17–5,36, $p=0,0185$), ХГЧ – в 1,6 раза (RR=1,59; 95% ДИ 1,09–2,32, $p=0,0147$). Наилучшие прогностические показатели были получе-

ны относительно концентрации РАРР-А: риск вращающейся плаценты возрастал в 2,65 раза (RR=2,65; 95% ДИ 1,76–3,99, $p<0,0001$). Одновременное превышение диагностического порога двух специфических белков беременности имело место у 25 пациенток I группы (33,3%) и у 20 женщин II группы (13,3%, $p=0,0008$). Относительный риск вращающейся плаценты при этом возрастал в 2 раза (RR=2,0; 95% ДИ 1,41–2,84, $p=0,0001$).

Таким образом, определение биохимических маркеров, специфичных для гестационного процесса, наряду с оценкой клиничко-анамнестических факторов риска [14], позволяет с определенной долей вероятности прогнозировать аномальную инвазию плаценты. При этом параллельное исследование нескольких серологических маркеров беременности может повысить диагностическую и прогностическую эффективность.

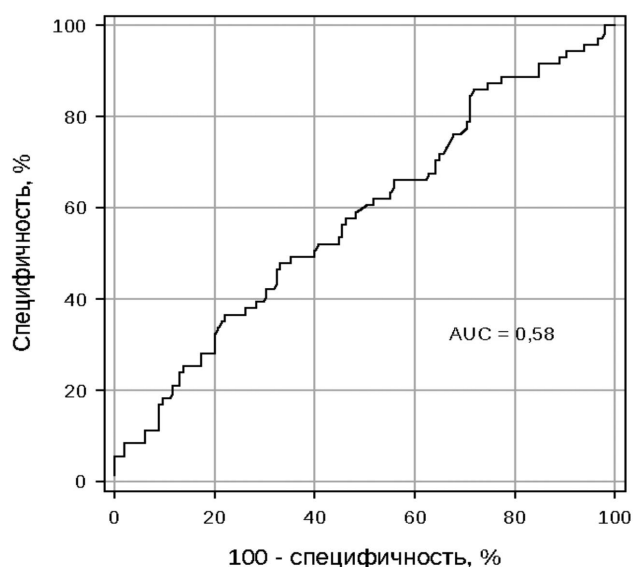


Рис. 2. Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации хорионического гонадотропина (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой = 0,58).

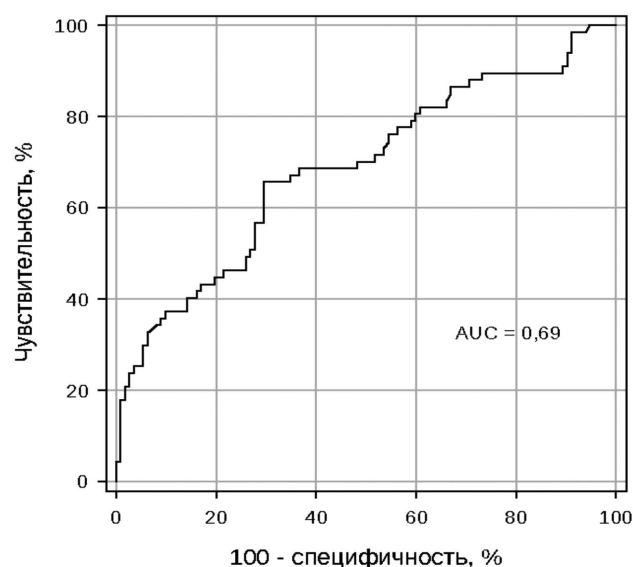


Рис. 3. Результаты ROC-анализа для оценки диагностического порога концентрации ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (в виде показателя МоМ) в сыворотке крови (площадь под ROC-кривой = 0,69).

Выводы.

1. У беременных с рубцом на матке и вращением плаценты на этапе плацентации установлено повышение сывороточных концентраций ассоциированного с беременностью плазменного протеина А, хорионического гонадотропина и альфа-фетопротеина в сравнении с показателями женщин с рубцом на матке без аномалий прикрепления плаценты.

2. Для прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке диагностический порог концентрации альфа-фетопротеина составил 1,64 МоМ, ассоциированного с беременностью плазменного протеина А – 1,41 МоМ, хорионического гонадотропина – 1,41 МоМ.

3. При превышении диагностического порога концентрации альфа-фетопротеина риск вращающейся плаценты возрастал в 2,5 раза (RR=2,5; 95% ДИ 1,17–5,36, $p=0,0185$), ассоциированного с беременностью плазменного протеина А – 2,65 раза (RR=2,65; 95% ДИ 1,76–3,99, $p<0,0001$), хорионического гонадотропина – в 1,6 раза (RR=1,59; 95% ДИ 1,09–2,32, $p=0,0147$).

4. Определение уровня специфических белков беременности может быть использовано в системе комплексного прогнозирования вращающейся плаценты у беременных с рубцом на матке как дополнение к оценке клинико-анамнестических факторов риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3-7, 10, 11, 13 см. REFERENCES)

1. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю., Сонголова Е.Н. Плацента аккрета: сохраняем матку. Опыт органосохраняющих операций при вращении плаценты. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2013; 14 (3): 14-9.
2. Цхай В.Б., Колесниченко А.П., Гарбер Ю.Г., Глызина Ю.Н., Распопин Ю.С., Яметов П.К., Реодько С.В., Шнейдерман Е.В. Спонтанный разрыв матки по рубцу после операции кесарева сечения в сочетании с вращением плаценты. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 4 (94): 74-8.
8. Каюмова Г.Х., Разин В.А. Факторы роста и повреждения: Прогностическое значение при остром коронарном синдроме. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2016; 2: 36-43.
9. Хохлов П.П., Сельков С.А. Ассоциированный с беременностью белковый комплекс «PAPP-A/проМВР». Физико-химические свойства, молекулярное строение и физиологическая роль. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2003: 130-6.
12. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Титченко Л.И., Яковлева Н.И., Савельев С.В., Гришин В.Л. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин. *Клиническая медицина.* 2003; 8: 42-8.
14. Игитова М.Б., Боровков В.А., Ершова Е.Г., Пачковская О.Ю., Черкасова Т.М., Гольцова Н.П. Факторы риска вращающейся плаценты у женщин с рубцом на матке. *Доктор.Ру.* 2019; 4(159): 14-8. Doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18.

REFERENCES

1. Kurtser M.A., Kutakova Yu.Yu., Breslav I.Yu., Songolova E.N. Placenta accreta: save the uterus. Experience with organ-sparing surgery for placenta accreta. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak.* 2013; 3(14): 14-9. (in Russian)
2. Spontaneous rupture of uterus at scar after cesarean section combined with ingrowth of placenta. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; 4 (94): 74-8. (in Russian)
3. Héquet D., Ricbourg A., Sebbag D., Rossignol M., Lubrano S., Barranger E. Placenta accreta: Screening, management and complications. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2013; Jan3: S00354-2. Doi: 10.1016/j.gyobfe.2012.11.001.
4. Xu G., Guimond MJ., Chakraborty C., Lala PK.. Control of proliferation, migration, and invasiveness of human extravillous trophoblast by decorin, a decidua product. *Biol.Reprod.* 2002; 67(2): 681-9. Doi: 10.1095/biolreprod67.2.681.
5. Cheung C.S., Chan B.S. The sonographic appearance and obstetrics management of placenta accrete. *Int. J. Womens Health.* 2012; 4: 587-94. Doi: 10.2147/IJWH.S28853.
6. Jauniaux E. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. Jauniaux E., Jurkovic D. *Placenta.* 2012; 33 (4): 244-51. Doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.010.
7. Chandra S., Scott H., Dodds L., Watts C., Blight C., and Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum α -fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2003; 189(3): 775-81. Doi: 10.1067/s0002-9378(03)00769-5.
8. Kayumova G.Kh., Razin V.A. Rowth factors and lesions: prognostic value in acute coronary syndrome. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2016; 2: 36-43. (in Russian)
9. Khokhlov P. P., Selkov S. A. Pregnancy-associated protein complex «PAPP-A/proМВР». выявление, quantitative kinetics in the course of physiological and pathological pregnancies, molecular structure, role in physiology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2003: 130-6. (in Russian)
10. Desai N., Krantz D., Roman A., Fleischer A., Boullis S., Rochelson B. Elevated first trimester PAPP-A associated with increased risk of placenta accrete. *Prenatal Diagnosis.* 2014; 34: 159-62. Doi: 10.1002/pd.4277.
11. Helena C. Bartels, James D. Postle, Paul Downey, and Donal J. Brennan. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Hindawi Disease Markers Volume.* 2018. Doi: 10.1155/2018/1507674.
12. Smol'nova T.Yu., Buyanova S.N., Titchenko L.I., Yakovleva N.I., Savel'ev S.V., Grishin V.L. Phenotypic symptomocomplex of connective tissue dysplasia in women. *Klinicheskaya meditsina.* 2003; 8: 42-8. (in Russian)
13. Stephan C., Wesseling S., Schink T., Jung K. Comparison of eight computer programs for receiver-operating characteristic analysis. *Clin. Chem.* 2003; 43 (Issue 3): 433-9. Doi: 10.1373/49.3.433.
14. Igitova M.B., Borovkov V.A., Ershova E.G., Pachkovskaya O.Yu., Cherkasova T.M., Goltsova N.P. Risk factors for placenta in creta in women with a uterine cesarean section scar. *Doctor.Ru.* 2019; 4 (159): 14-8. Doi: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18. (in Russian)

Поступила 26.12.20
Принята к печати 10.04.20