Проблемы репродукции
2024, Т. 30, №3, с. 43-49
https://doi.org/10.17116/repro20243003143

Russian Journal of Human Reproduction
2024, vol. 30, no.3, pp. 43-49
https://doi.org/10.17116/repro20243003143

Вспомогательные репродуктивные технологии и риск приращения плаценты

© Е.И. БАРАНОВСКАЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Белоруссия

РЕЗЮМЕ

Частота приращения плаценты (Placenta accreta spectrum, PAS) при беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), составляет 2,6—3,3% против 0,05—0,84% из числа всех родов. PAS и задержка продуктов зачатия после рождения плода у женщин с ВРТ увеличивает частоту гемотрансфузий.

Цель исследования. Изучить связь приращения плаценты с вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ).

Материал и методы. Проведен поиск публикаций в базе PubMed/MEDLINE за период с 2012 до 2022 г., поиск завершен 15.12.22. Для запроса применили ключевые слова «assistant reproductive technology, ART», «in vitro fertilization, IVF», «placenta accreta».

Результаты. ВРТ является независимым предиктором приращения плаценты (adjusted relative risk, aRR 2,00; 95% ДИ 1,96—2,04). Отдельные технологические процедуры, применяемые в протоколе ВРТ, например, криоконсервирование эмбрионов или трансфер эмбриона в матку с «тонким» эндометрием, также являются факторами риска PAS. Акушерские предикторы PAS — предшествующее кесарево сечение (КС), предлежание плаценты и их сочетание у пациенток, перенесших ВРТ, являются сильным фактором риска PAS (aRR 5,34; 95% ДИ 3,70—7,71 для 1 КС; aRR 16,5; 95% ДИ 11,5—23,6 для 2 и более КС). Продвинутый репродуктивный возраст и предшествующие вмешательства на матке, ставшие причиной бесплодия (OR 5,80; 95% ДИ 2,49—13,50; $p<0,0001$), также связаны с PAS. Влияние эпигенетических причин, обусловленных длительным нахождением эмбриона в искусственной среде, процедурой криоконсервирования, должно быть изучено.

Заключение. Вспомогательные репродуктивные технологии в целом является независимым предиктором приращения плаценты. Непосредственными причинами приращения плаценты могут быть как отдельные технологические процедуры вспомогательных репродуктивных технологий, так и маточный фактор бесплодия.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, placenta accreta.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Барановская Е.И. — https://orcid.org/0000-0002-2116-4675
Автор, ответственный за переписку: Барановская Е.И. — e-mail: elena_baranovska@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Барановская Е.И. Вспомогательные репродуктивные технологии и риск приращения плаценты. *Проблемы репродукции*. 2024;30(3):43–49. https://doi.org/10.17116/repro20243003143

Assisted reproductive technologies and the risk of placenta accreta

© A.I. BARANOUSKAYA

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Introduction. The frequency of Placenta accreta spectrum (PAS) in pregnancy as a result of assisted reproductive technologies (ART) is 2.6—3.3% versus 0.05—0.84% of all births. PAS and retained products of conception following delivery in women with ART increases the frequency of blood transfusions.

Objective. To investigate the relationship of placenta accreta spectrum with assisted reproductive technologies.

Materials and methods. The search was carried out in the PubMed/MEDLINE database between 2012 and 2022 and completed on 12/15/2022. For the query, the keywords «assistant reproductive technology, ART», «in vitro fertilization, IVF», «placenta accreta» were used.

Results. ART is an independent predictor of placenta accreta spectrum (adjusted relative risk, aRR 2.00; 95% confidence interval, CI 1.96—2.04). Special technological procedures used in the ART protocol, such as cryopreservation of embryos, or transfer of an embryo into a uterus with a "thin" endometrium, are also risk factors for PAS. Obstetric predictors of PAS — previous caesarean section (CS), placenta previa, and both in patients undergoing ART are strong risk factors for PAS (aRR 5.34; 95% CI 3.70—7.71 for 1 CS; aRR 16.5; 95% CI 11.5—23.6 for 2 or more CSs). Advanced reproductive age and prior uterine interventions causing infertility (OR 5.80; 95% CI 2.49—13.50; $p<.0001$) are also associated with PAS. The influence of epigenetic causes due to the long stay of the embryo in an artificial environment, the cryopreservation procedure, needs to be studied.

Conclusions. ART in general is an independent predictor of placenta accreta spectrum. The immediate causes of placenta accreta can be both individual technological procedures of ART and uterine factor of infertility.

Keywords: *assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, placenta accreta.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Baranouskaya A.I. — https://orcid.org/0000-0002-2116-4675
Corresponding author: Baranouskaya A.I. — e-mail: elena_baranovska@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Baranouskaya AI. Assisted reproductive technologies and the risk of placenta accreta. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(3):43–49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20243003143

ВВЕДЕНИЕ

Приращение плаценты с разной глубиной инвазии ворсин (*placenta accreta spectrum*, PAS) — причина акушерского кровотечения с необходимостью массивной гемотрансфузии, хирургических операций на тазовых органах с применением окклюзии и эмболизации артерий, может вести к нарушению или потере репродуктивной функции [1]. В 5 национальных исследованиях и 1 систематическом обзоре данных США, Японии, Австралии, Европы за 2019—2021 гг. показали общую частоту приращения плаценты (*Placenta accreta spectrum*, PAS) по отношению к родам 0,05—0,84% [2]. Среди пациенток, перенесших вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), частота PAS составляет от 2,6% [3] до 3,3% [4] и по сравнению с естественным зачатием, по данным британской системы акушерского надзора, возрастает многократно (OR 10,04; 95% confidence interval, ДИ 1,16—86,85; adjusted odds ratio, aOR 32,13; 95% ДИ 2,03—509,23) [5]. По результатам родов в 186 японских перинатальных центрах из 323 пациенток с задержкой продуктов зачатия после рождения плода на сроке 22 недели и более у 43% беременность была вследствие ВРТ, и при частичной PAS пациентки с ВРТ чаще нуждались в гемотрансфузии (aOR 6,0; 95% ДИ 2,3—16, $p<0,001$), равно как и при размерах оставшейся части плаценты ⩾4 см (aOR 5,3; 95% ДИ 2,1—13,0; $p<0,001$) [6].

Цель исследования — изучить связь приращения плаценты с ВРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ работ, находящихся в базе PubMed/MEDLINE за период с 2012 до 2022 г., поиск завершен 15.12.22. Для поиска выбраны открытые полнотекстовые статьи на английском языке и соблюдался принцип PICO (Patient/Problem — пациент/проблема, Intervention — вмешательство, Comparison — сравнение, Outcome — исход). Для запроса применили ключевые слова «assistant reproductive technology, ART», «in vitro fertilization, IVF», «placenta accreta». На **рисунке** показан алгоритм поиска источников в соответствии с PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses, Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов). Всего в обзор включена 31 публикация.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вспомогательные репродуктивные технологии как фактор риска приращения плаценты

Систематический обзор публикаций в базах MEDLINE, Embase и CINAHL в период с 2000 г. до февраля 2017 г. с целью оценки факторов риска PAS включил 7 исследований относительно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в качестве фактора риска с 488 897 участниками и установил связь PAS с ЭКО (OR 2,8; 95% ДИ 1,16—6,76; $p=0,02$), чувствительность 8,84% (95% ДИ 5,02—15,1), специфичность 96,5% (95% ДИ 92,2—98,4) [7]. Исходы 6952 родов в пяти перинатальных центрах префектуры Миэ (Япония) за период 2015—2017 гг., из которых в 811 случаях беременность наступила вследствие ВРТ с использованием интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ, ICSI, intracytoplasmic sperm injection) показали частоту PAS 2,6% по сравнению с 0,3% среди пациенток без ВРТ (aOR 7,35; 95% ДИ 3,20—16,6; $p<0,001$). У женщин группы ВРТ был выше риск предлежания плаценты (4,2%; aOR 1,96; 95% ДИ 1,24—3,06; $p<0,004$), атонического кровотечения (3,8%; aOR 1,95; 95% ДИ 1,22—3,7; $p<0,006$). Одновременно с этим при ИКСИ снижался риск преждевременной отслойки плаценты (0,5%; aOR 0,24; 95% ДИ 0,07—0,61; $p<0,001$) [3]. По данным Системы мониторинга качества больниц, 31 провинции материкового Китая в период с 2013 по 2018 г. с общим числом родов более 17 млн, из которых 1,1% после ЭКО, доказан значимый относительный риск плацентарных нарушений при беременности, наступившей с применением ЭКО, по сравнению с естественным зачатием: PAS (4,7% против 2,0%; adjusted relative risk, aRR 2,00; 95% ДИ 1,96—2,04), предлежание плаценты (4,8% по сравнению с 2,0%; aRR 1,87; 95% ДИ 1,83—1,91), преждевременная отслойка плаценты (1,0% по сравнению с 0,8%; aRR 1,16; 95% ДИ 1,11—1,21), патологическая морфология плаценты (4,5% по сравнению с 1,8%; aRR 2,12; 95% ДИ 2,07—2,16) [8]. Аналогичные результаты представили Y. Wang и соавт. (2021), использовавшие в 2013—2018 гг. эту же систему мониторинга больниц Китая. Риск PAS при ЭКО выше как при одноплодной беременности (aRR 2,00; 95% ДИ 1,96—2,04), так и при многоплодной (aRR 1,46; 95% ДИ 1,40—1,52) [9]. На когорте 90 554 женщин из 15 региональных центров Японии в период 2011—2014 гг. подтвержден риск PAS при ВРТ (aOR 6,78, 95% ДИ 4,54—10,14) [10].



Блок-схема стратегии поиска источников литературы.
Literature sourcing strategy flowchart.

Вспомогательные репродуктивные технологии и маточный фактор как предикторы приращения плаценты

Известными сильными предикторами PAS являются предлежание плаценты (aOR 12,86, 95% ДИ 7,70—21,45) [10], предшествующее кесарево сечение (КС) (OR 8,8; 95% ДИ 6,1—12,6), особенно повторные операции КС (OR 55,9; 95% ДИ 25,0—110,3) [11], и в большей степени сочетание предлежания плаценты с наличием рубца в нижнем сегменте матки (OR 614; 95% ДИ 372—844) [11]. Патология матки, ставшая показанием к хирургической операции, и последствия перенесенной операции, такие как рубец стенки матки, синехии — это взаимосвязанные события, которые вместе могут быть маточным фактором бесплодия, а при беременности с использованием ВРТ стать причиной PAS. По результатам обследования 87 (2,1%) пациенток с PAS из 4146 родивших в период 2010—2019 гг. в клинике университета Кобэ (Япония) риск PAS связан с ВРТ (OR 4,1; 95% ДИ 2,4—7,1; p<0,01), а также с операцией КС в прошлом (OR 3,3; 95% ДИ 1,9—5,7; p<0,01), кюретажем с дилатацией шейки матки (OR 2,8; 95% ДИ 1,7—4,6; p<0,01), гистероскопическими операциями (OR 5,7; 95% ДИ 2,3—14,4; p<0,01), эмболизацией маточных артерий (OR 44,1; 95% ДИ 13,8—141,0; p<0,01), предлежанием плаценты при настоящей беременности (OR 13,1; 95% ДИ 7,9—21,8; p<0,01) [12]. Эти данные согласуются с выводами о значении маточного фактора бесплодия для развития PAS у пациенток, перенесших ЭКО (OR 5,80; 95% ДИ 2,49—13,50; p<0,0001), что включает внутриматочные синехии (OR 4,10; 95% ДИ 1,14—14,70; p=0,03), аденомиоз (OR 10,18; 95% ДИ 1,11—93,02; p=0,04), двурогую матку (p<0,01); предшествующую абдоминальную или лапароскопическую миомэктомию (OR 7,24, 95% ДИ 1,92—27,28; p<0,01) [4].

В клинике Медицинского университета Вэньчжоу (Китай) в период 2014—2020 гг. исследовали связь PAS с ЭКО по исходам повторных родов одним плодом у 13 496 пациенток в зависимости от способа пер-

вых родов и метода зачатия при повторной беременности. Установлено, что риск PAS связан с каждым из факторов — ЭКО после естественных родов (aRR 2,49; 95% ДИ 1,74—3,57), предшествующее КС и текущая беременность с естественным зачатием (aRR 2,7; 95% ДИ 2,29—3,19), ЭКО после КС (aRR 5,3; 95% ДИ 4,01—7,00) [13]. Японские исследователи в период 2013—2015 гг. по данным многоцентрового регистра из 472 301 одноплодных беременностей выявили 426 случаев PAS с предлежанием плаценты и 1827 случаев PAS с нормальной локализацией плаценты. Если PAS при предлежании плаценты связан с предшествовавшими операциями КС и зависит от их числа (aRR 5,34; 95% ДИ 3,70—7,71 для 1 КС; aRR 16,5; 95% ДИ 11,5—23,6 для 2 и более КС), то сильным предиктором PAS при нормальной локализации плаценты является ВРТ (aRR 5,05; 95% ДИ 4,50—5,66) [14]. Схожие результаты получены специалистами Медицинской школы Гарварда (США) путем скрининга 1122 статей базы данных Medline, EMBASE, ClinicalTrials.gov и Web of Science по состоянию на 25.04.22 с целью исследования риска PAS в зависимости наличия или отсутствия предлежания плаценты. Отобранные 7 источников с участием 3342 беременных, в том числе 2365 без предлежания плаценты и 977 с предлежанием плаценты, показали связь PAS при нормальной локализации плаценты с ЭКО (OR 3,11; 95% ДИ 1,93—5,02, $p<0,01$) и предшествующими операциями на матке, включающими кюретаж с дилатацией цервикального канала (OR 1,60; 95% ДИ 1,15—2,22, $p=0,005$) и миомэктомию (OR 2,47, 95% ДИ 1,31—4,66, $p=0,005$, I 2=0,0%), но исключая предшествующее КС (OR 0,15; 95% ДИ 0,06—0,37, $p<0,001$) [15]. Исходы 6952 родов в 5 перинатальных центрах префектуры Миэ (Япония) за период 2015—2017 гг., из которых в 811 случаях беременность наступила вследствие ЭКО—ИКСИ, показали частоту PAS 2,6% по сравнению с 0,3% среди пациенток без ВРТ (aOR 7,35; 95% ДИ 3,20—16,6; $p<0,001$), У пациенток группы ВРТ был выше риск предлежания плаценты (4,2%; aOR 1,96; 95% ДИ 1,24—3,06; $p<0,004$), атонического кровотечения (3,8%; aOR 1,95; 95% ДИ 1,22—3,07; $p<0,006$), одновременно с этим снижался риск преждевременной отслойки плаценты (0,5%; aOR 0,24; 95% ДИ 0,07—0,61; $p<0,001$) [3].

Процедуры вспомогательных репродуктивных технологий и риск приращения плаценты

Для повышения эффективности ВРТ и улучшения перинатальных исходов в программе ВРТ применяются отдельные процедуры: стимуляция суперовуляции, заместительная гормональная терапия, перенос криоконсервированных эмбрионов (cryopreserved embryo transfer, CET), преимплантационное генетическое тестирование (preimplantation genetic testing, PGT).

Предположение о влиянии биопсии трофэктодермы с целью PGT на увеличение риска акушерских и перинатальных осложнений не получило подтверждения о связи с PAS в найденных двух исследованиях. R. Makhijani и соавт. (2021) ретроспективно проанализировали исход одноплодной беременности у 756 пациенток, перенесших ЭКО с переносом предварительно витрифицированных бластоцист в период 2013—2019 гг. В когорту вошли 241 случаев с биопсией трофэктодермы с целью PGT и 515 случаев без биопсии, из которых было всего 3 случая PAS (aOR 2,673; 95% ДИ 0,194—36,806; $p=0,462$) [16]. Метаанализ баз данных PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, включающий 19 источников до декабря 2020 г., не показал между участниками с PGT ($n=54\ 294$) и ЭКО-ИКСИ ($n=731\ 151$) различий частоты PAS (OR 0,81; 95% ДИ 0,21—3,04) [17].

В национальный регистр ВРТ Японии в период 2008 — 2010 г.г. вошли 277 042 пациенток, перенесших перенос одного эмбриона. Анализ этих данных показал улучшение перинатальных исходов при переносе эмбрионов после криоконсервирования, однако процедура CET связана с риском PAS (OR 3,16; 95% ДИ 1,71—6,23) и гестационной гипертензии (OR 1,58; 95% ДИ 1,35—1,86) [18]. Исследование S. Matsuzaki и соавт. (2021) также доказало статистически значимо высокий риск PAS при ЭКО с использованием CET по сравнению со спонтанным зачатием (OR 11,47; 95% ДИ 7,61—17,31; $p<0,01$) и по сравнению с трансфером свежего эмбриона (OR 4,60; 95% ДИ 3,42—6,18; $p<0,01$) [19].

В клинике Медицинской школы Гарварда (Бостон, США) с общим количеством родов 54 974 в период 2005—2011 гг. произошли 1571 роды в срок ⩾24 недели после IVF, из которых PAS диагностировали у 51 (3,3% по сравнению с 0,84% без IVF, $p<0,0001$). При этом установлен самостоятельный предиктор PAS — использование криоконсервированных эмбрионов по сравнению с переносом свежих эмбрионов (OR 2,58; 95% ДИ 1,12—6,00; $p=0,03$). Гипотезу о механизме PAS при ЭКО, а также о патофизиологической связи CET и PAS авторы подтвердили измерением толщины эндометрия и пика концентрации эстрадиола ($\mathbf{E}_2$) в сыворотке и объясняют чрезмерным ростом трофобласта при тонком эндометрии. У пациенток с PAS медиана пиковой концентрации $\mathbf{E}_2$ составила 1143 пг/мл по сравнению с 1702 пг/мл без PAS ($p=0,03$), соответственно медиана толщины эндометрия 8,8 мм по сравнению с 10,4 мм ($p=0,001$). При CET медиана пиковой концентрации $\mathbf{E}_2$ 563 пг/мл по сравнению с 1883 пг/мл в свежем цикле ($p=0,001$), медиана толщины эндометрия 8,4 мм по сравнению с 10,6 мм ($p=0,001$) [4]. Используемая заместительная гормональная терапия в момент трансфера эмбриона увеличивает частоту PAS по сравнению с переносом эмбриона в овуляторном цикле (31,7% по сравнению с 7,4%; $p<0,01$) [20].

ОБСУЖДЕНИЕ

ЭКО относится к независимому фактору риска PAS, что доказано в ретроспективном исследовании в период 2013—2018 гг. в больнице третьего уровня штата Массачусетс (США) исходов 28 344 родов, в том числе 1418 (5,0%) после ЭКО [21]. Риск PAS при беременности после ЭКО увеличивается в 2 [9, 22] — 10 раз [5]. Это утверждение справедливо также для многоплодной беременности. Данные Национального реестра рождений Китая за 2016 — 2017 г.г. об исходах двойней беременностей, зачатых спонтанно (n=2003) или с помощью ЭКО (n=1209), показали высокую частоту PAS после ЭКО (9,0% по сравнению с 3,9%, p<0,001; aOR 2,12; 95% ДИ 1,42—3,17), при этом среди пациенток с естественным зачатием было больше повторно рожавших (45,2% по сравнению с 19,6%, p<0,001), в том числе путем КС (16,9% по сравнению с 4,9%, p<0,001) [23].

Есть предположение о влиянии на частоту PAS непосредственно внутриматочного вмешательства, что является одним из этапов ЭКО, или патологии матки, ставшей причиной хирургического вмешательства. Крупные эпидемиологические исследования указывают на связь PAS с хирургическими вмешательствами на матке, в том числе с ЭКО [12, 24]. Исследование исходов 242 715 родов одним плодом по данным перинатальной базы Японского общества акушерства и гинекологии показали, что не процедура ВРТ связана с осложнением беременности и родов, а патология женщины, ставшая причиной инфертильности. Этот вывод сделан на основании исследования 4111 случаев беременности, наступившей вследствие медикаментозной стимуляции овуляции, 2351 случаев внутриматочной инсеминации и 4570 ЭКО с трансфером эмбриона [25].

Данные об увеличении риска PAS при применении технологии криоконсервирования эмбриона по сравнению с трансфером свежего эмбриона получены D.J. Kaser и соавт. (2015) (OR 2,58; 95% ДИ 1,12—6,00; p=0,03) [4], O. Ishihara и соавт. (2014) (aOR 3,16; 95% ДИ 1,71—6,23) [18], оба эти источника вошли в метаанализ M. Roque и соавт. (2018) (aOR 3,51, 95% ДИ 2,04—6,05) [26]. Использование СЕТ увеличивает риск, наряду с PAS, других акушерских осложнений, обусловленных состоянием плаценты: это гипертензия, индуцированная беременностью (aOR 1,82; 95% ДИ 1,24—2,68) и преэклампсия (aOR 1,32, 95% ДИ 1,07—1,63) без увеличения риска предлежания плаценты (aOR 0,70; 95% ДИ 0,46—1,08) [26]. Однако применение СЕТ в естественном цикле по сравнению с СЕТ в искусственном цикле снижает перинатальные и акушерские риски, в том числе PAS (RR 0,18; 95% ДИ 0,10—0,33) [27].

Ретроспективное исследование исходов 16 535 852 родов, в том числе 183 059 после применения ЭКО, подтвердило связь PAS с использованием ЭКО (aRR 2,00; 95% ДИ 1,96—2,04), но также продемонстрировало прямую зависимость частоты патологии плаценты и последствий плацентарных нарушений от возраста матери, независимо от способа зачатия. С увеличением возраста матери, как после ЭКО, так и при естественном зачатии, растет частота гестационной гипертензии, преэклампсии, преждевременных родов, дистресса плода, задержки роста плода [8]. Например, по данным центра третьего уровня, в период 2013—2017 гг. в популяции женщин Китая доля пациенток, перенесших КС в возрасте до 25 лет, составляет 1,9%, тогда как в возрасте 30—34 года их было 42,7% и в 35—39 лет — 32,8%, а продвинутый возраст связан увеличением частоты плацентарных нарушейний [28]. Особенности и плацентации, и адаптации к беременности характеризуют пациенток, перенесших ЭКО. Беременность после ЭКО осложняется преэклампсией (aOR 2,598; 95% ДИ 1,976—3,416; p<0,01), что связано с продвинутым возрастом, массой тела, многоплодием. Однако преэклампсия тяжелой степени при одноплодной беременности после ЭКО была у 40% по сравнению с 24,1% (p=0,025) беременных со спонтанным зачатием. При этом PAS связан именно с технологией ЭКО (p=0,003), что показано при сравнении групп беременных одним плодом с преэклампсией и ЭКО (5 из 40) с группой с преэклампсией и спонтанным зачатием (15 из 588) по данным больницы третьего уровня провинции Цзянсу (Китай) в период 2016—2018 гг. [29].

J. Wang и соавт. (2021) показали, что по сравнению с естественным зачатием у пациенток, перенесших СЕТ, риск PAS связан с причиной бесплодия: aOR 1,78 (95% ДИ 1,10—2,89) для трубно-перитонеального бесплодия и aOR 2,05 (95% ДИ 1,08—3,87) для мужского бесплодия, в отличие от эндокринного и смешанного бесплодия [30]. ЭКО, особенно с использованием донорских ооцитов, ассоциируется с аномалией имплантации и плацентации [31].

Предположение о влиянии биопсии трофэктодермы на увеличение риска акушерских и перинатальных осложнений не получило подтверждения R. Makhijani и соавт. (2021). Установлена связь биопсии трофэктодермы с гипертензивными нарушениями (aOR 1,943; 95% ДИ 1,072—3,521; p=0,029), что, возможно, связано с возрастом пациенток в группе PGT — 61,8% ⩾35 лет и большей массой тела женщин с гипертензией (aOR 1,099; 95% ДИ 1,057—1,142; p<0,001). При этом не было различий относительно других осложнений, обусловленных плацентацией — предлежанием плаценты, PAS, массой плода. В когорте 756 пациенток было всего 3 случая PAS, малое число наблюдений не показало статистической разницы между группами с биопсией и без биопсии трофэктодермы (aOR 2,673; 95% ДИ 0,194—36,806; p=0,462) [16].

Рассматривается гипотеза об эпигенетических влияниях на процессы имплантации и плацентации

вследствие длительного пребывания эмбриона *in vitro*. При этом нельзя исключить влияние эпигенетических факторов, обусловленных причиной бесплодия. Заболевания, ставшие причиной бесплодия, и используемые ВРТ — гормональная стимуляция, ИКСИ, использование донорских половых клеток, культивирование бластоцисты, трансфер криоконсервированных эмбрионов (СЕТ), преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию (PGT-A), культивирование бластоцисты + СЕТ + PGT-A со стимуляцией яичников гормональным препаратом, могут как отдельно, так и в совокупности влиять на развитие плаценты [32]. Протоколы ЭКО включают технологии, в том числе СЕТ, которые могут стать причиной эпигенетического перепрограммирования, что изменяет эмбриогенез и плацентогенез. Регулятором экспрессии таргетных генов является микроРНК (miRNAs). Геномный анализ miRNAs плацент при одноплодной доношенной спонтанной беременности, а также при беременности вследствие ЭКО-ИКСИ с использованием СЕТ или свежих эмбрионов и заместительной гормональной терапии показал низкую экспрессию miR-130a-3p, miR-149-5p, miR-423-5p и miR-487b-3p при СЕТ. Данный факт пока не получил клинической интерпретации, но подтверждает гипотезу о СЕТ как эпигенетическом событии, влияющем на эмбриогенез [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крупные эпидемиологические исследования показывают влияние вспомогательных репродуктивных технологий на возрастание риска приращения плаценты, причем самостоятельным предиктором приращения плаценты могут быть как вспомогательные репродуктивные технологии в целом, так и отдельные технологические процедуры, например, криоконсервирование эмбрионов или трансфер эмбриона в матку с «тонким» эндометрием. Поскольку вспомогательные репродуктивные технологии в большей части случаев выполняют в продвинутом репродуктивном возрасте при наличии патологии органов репродукции, то с риском приращения плаценты также связывают предшествующие хирургические вмешательства на матке у пациенток, перенесших вспомогательные репродуктивные технологии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare s no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барановская Е.И., Воронецкий А.Н. Мультидисциплинарный подход в хирургическом лечении placenta accreta. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):120-127.
Baranouskaya EI, Voroneckij AN. Multidisciplinary approach in placenta accreta surgical treatment. *Problemy reproduktsii*. 2022; 28(3):120-127. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro202228031120
2. Matsuzaki S, Ueda Y, Nagase Y, Matsuzaki S, Kakuda M, Kakuda S, Sakaguchi H, Hisa T, Kamiura S. Placenta Accreta Spectrum Disorder Complicated with Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2022;10(2):390.
https://doi.org/10.3390/biomedicines10020390
3. Tanaka H, Tanaka K, Osato K, Kusaka H, Maegawa Y, Taniguchi H, Ikeda T. Evaluation of Maternal and Neonatal Outcomes of Assisted Reproduction Technology: A Retrospective Cohort Study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):32.
https://doi.org/10.3390/medicina56010032
4. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, Racowsky C, Carusi DA. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertility and Sterility*. 2015;103(5):1176-84.e2.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.021
5. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*. 2012; 7(12):e52893.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052893
6. Takahashi H, Tanaka H, Osuga Y, Miura K, Saito S, Sato S, Sugawara J, Ide S, Koh I, Yamauchi K, Okuyama A, Okuno K, Kuwata T, Fujieda S, Ikeda T. Retained products of conception (RPOC) following delivery without placenta previa: Which patients with RPOC show postpartum hemorrhage? *Placenta*. 2022;124:12-17.
https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.004
7. Iacovelli A, Liberati M, Khalil A, Timor-Trisch I, Leombroni M, Buca D, Milani M, Flacco ME, Manzoli L, Fanfani F, Calì G, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(3):471-481.
https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1493453
8. Kong F, Fu Y, Shi H, Li R, Zhao Y, Wang Y, Qiao J. Placental Abnormalities and Placenta-Related Complications Following In Vitro Fertilization: Based on National Hospitalized Data in China. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:924070.
https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924070
9. Wang Y, Shi H, Chen L, Zheng D, Long X, Zhang Y, Wang H, Shi Y, Zhao Y, Wei Y, Qiao J. Absolute Risk of Adverse Obstetric Outcomes Among Twin Pregnancies After In Vitro Fertilization by Maternal Age. *JAMA Network Open*. 2021;4(9):e2123634.
https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23634
10. Kyozuka H, Yamaguchi A, Suzuki D, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, Yokoyama T, Sato A, Hashimoto K. Risk factors for placenta accreta spectrum: findings from the Japan environment and Children's study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):447.
https://doi.org/10.1186/s12884-019-2608-9
11. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnadóttir RI, Tapper AM, Børdahl PE, Gottvall K, Petersen KB, Krebs L, Gissler M, Langhoff-Roos J, Källen K. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG*. 2016;123(8):1348-1355.
https://doi.org/10.1111/1471-0528.13547

12. Imafuku H, Tanimura K, Shi Y, Uchida A, Deguchi M, Terai Y. Clinical factors associated with a placenta accreta spectrum. *Placenta*. 2021;112:180-184. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.08.001

13. Lin Y, Chen Q, Huang X, Wang Z, Chen C, Chen H, Jin F. Obstetric and Perinatal Outcomes After Assisted Reproductive Technology in Women with Cesarean Scar. *Frontiers in Physiology*. 2022; 13:808079. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.808079

14. Ogawa K, Jwa SC, Morisaki N, Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022;305(3):607-615. https://doi.org/10.1007/s00404-021-06189-2

15. Hessami K, Salmanian B, Einerson BD, Carusi DA, Shamshirsaz AA, Shainker SA, Subramaniam A, Shrivastava VK, Nieto-Calvache AJ, Gilner JB, Khandelwal M, Backer-Meurke S, Cimic A, Aalipour S, Grace MR, Fox KA, Lyell DJ, Belfort MA, Silver RM, Shamshirsaz AA. Clinical Correlates of Placenta Accreta Spectrum Disorder Depending on the Presence or Absence of Placenta Previa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;140(4):599-606. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004923

16. Makhijani R, Bartels CB, Godiwala P, Bartolucci A, DiLuigi A, Nulsen J, Grow D, Benadiva C, Engmann L. Impact of trophectoderm biopsy on obstetric and perinatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer cycles. *Human Reproduction*. 2021;36(2): 340-348. https://doi.org/10.1093/humrep/deaa316

17. Hou W, Shi G, Ma Y, Liu Y, Lu M, Fan X, Sun Y. Impact of preimplantation genetic testing on obstetric and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2021; 116(4):990-1000. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.040

18. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertility and Sterility.*2014;101(1): 128-33. Erratum in: Fertil Steril. 2014;101(4):1200. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.025

19. Matsuzaki S, Nagase Y, Takiuchi T, Kakigano A, Mimura K, Lee M, Matsuzaki S, Ueda Y, Tomimatsu T, Endo M, Kimura T. Antenatal diagnosis of placenta accrete spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9205. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88551-7

20. Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M, Nakade K, Shitano Y, Yamazaki R, Fujiwara H. Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accrete spectrum. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(12):2394-2399. https://doi.org/10.1111/jog.14111

21. Modest AM, Toth TL, Johnson KM, Shainker SA. Placenta Accreta Spectrum: In Vitro Fertilization and Non-In Vitro Fertilization and Placenta Accreta Spectrum in a Massachusetts Cohort. *American Journal of Perinatology*. 2021;38(14):1533-1539. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713887

22. Sundheimer LW, Chan JL, Buttle R, DiPentino R, Muramoto O, Castellano K, Wang ET, Williams J 3rd, Pisarska MD. Mode of conception does not affect fetal or placental growth parameters or ratios in early gestation or at delivery. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(6):1039-1046. https://doi.org/10.1007/s10815-018-1176-7

23. Jiang F, Gao J, He J, Tang Y, Cao Y, Wang X, Liu X, Wang T, Liu X, Sun J, Zhong M, Liu X, Liao S, Liu C, Yang J. Obstetric outcomes for twins from different conception methods — A multicenter cross-sectional study from China. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(6):1061-1067. https://doi.org/10.1111/aogs.14116

24. Jauniaux E, Moffett A, Burton GJ. Placental Implantation Disorders. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2020;47(1): 117-132. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.002

25. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertility and Sterility.* 2012;98(4):922-928. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.049

26. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assisted Reproduction*. 2018;22(3):253-260. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180049

27. Moreno-Sepulveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;42(6):1131-1145. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.03.002

28. Hou R, Liu C, Li N, Yang T. Obstetric complications and outcomes of singleton pregnancy with previous caesarean section according to maternal age. *Placenta*. 2022;128:62-68. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.08.060

29. Gui J, Ling Z, Hou X, Fan Y, Xie K, Shen R. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*. 2020;89:50-57. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.09.011

30. Wang J, Liu Q, Deng B, Chen F, Liu X, Cheng J. Pregnancy outcomes of Chinese women undergoing IVF with embryonic cryopreservation as compared to natural conception. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):39. https://doi.org/10.1186/s12884-020-03486-7

31. Larcher L, Jauniaux E, Lenzi J, Ragnedda R, Morano D, Valeriani M, Michelli G, Farina A, Contro E. Ultrasound diagnosis of placental and umbilical cord anomalies in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization. *Placenta*. 2023;131:58-64. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.11.010

32. Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental Dysfunction in Assisted Reproductive Pregnancies: Perinatal, Neonatal and Adult Life Outcomes. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Jan 8;23(2):659. Https://doi.org/10.3390/ijms23020659

33. Hiura H, Hattori H, Kobayashi N, Okae H, Chiba H, Miyauchi N, Kitamura A, Kikuchi H, Yoshida H, Arima T. Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed blastocyst transfer. *Clinical Epigenetics*. 2017;9:79. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0379-6

Поступила 06.03.2023
Received 06.03.2023
Принята к печати 12.07.2023
Accepted 12.07.2023