

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

# ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

4(161)/2022



КИЇВ 2022

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науко-вопрактичний журнал

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

**Говсєєв Дмитро Олександрович**, лікар акушер-гінеколог, директор КНП «Київський міський пологовий будинок №5», завідувач кафедри акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

## ЗАСТУПНИК

**Кучин Юрій Леонідович**, ректор НМУ імені О.О. Богомольця, професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії ІПО НМУ імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор, м. Київ, Україна

## НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

**Верголяс Майя Розметівна**, доктор біол. наук, професор, Радник директора з наукових питань навчально-наукового інституту «Європейська медична школа», Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

## ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР

**Марушко Ростислав Володимирович**, д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)	Наконечна А.А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)	Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)	Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Ботчорішвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)	Романенко Т.Г. (м. Київ, Україна)
Брехман Г.І. (Хайфа, Ізраїль)	Ромашенко О.В. (м. Київ, Україна)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)	Рожковська Н.М. (м. Одеса, Україна)
Венцківська І.Б. (м. Київ, Україна)	Скрипченко Н.Я. (м. Київ, Україна)
Гладчук І.З. (м. Одеса, Україна)	Соловійов О.І. (м. Київ, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)	Суханова А.А. (м. Київ, Україна)
Голяновський О.В. (м. Київ, Україна)	Ткаченко Р.О. (м. Київ, Україна)
Горбунова О.В. (м. Київ, Україна)	Туманова Л.Є. (м. Київ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)	Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Іванюта С.О. (м. Київ, Україна)	Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Корнацька А.Г. (м. Київ, Україна)	Юзько О.М. (м. Чернівці, Україна)
Ліві П. (Флоренція, Італія)	Яроцький М.Є. (м. Київ, Україна)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)	

**ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:** Бахтіярова Дана Олегівна

**ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР:** Шейко Ірина Олександрівна

**ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:** Щербатих Володимир Станіславович

Наказом МОН України від 15.10.2019 р. №1301 та від 6.06.2022 №530 (Додаток 4) журнал «Український журнал Здоров'я жінки» включено до **категорії Б** переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук

## Видавець

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ  
МЕД ЕКСПЕРТ»

Свідоцтво про державну реєстрацію  
КВ № 25059-14999 ПР від 28.12.2021 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — 6 номерів на рік  
Рекомендовано вченою радою  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»  
Протокол № 7 від 03.08.2022 р.  
Підписано до друку 25.09.2022 р.

Наклад — 3000 примірників

«Український журнал Здоров'я жінки»  
реферується Інститутом проблем  
реєстрації інформації НАН України

Статтям журналу «Український журнал  
Здоров'я жінки» надається DOI

## Адреса для листування:

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ  
МЕДЕКСПЕРТ»,

Журнал «Український журнал  
Здоров'я жінки»

вул. Межигірська, 28, оф. 19,  
м. Київ-071, Україна, 04071

**E-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)

**http://medexpert.com.ua/**

Формат 60x90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Зам. №26.09/01 від 26.09.2022

Видруковано у друкарні

«Аврора-принт»,

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.

вул. Причальна, 5, м. Київ,  
тел. (044) 550-52-44

Усі статті рецензовані. Цілковите  
або часткове копіювання у будь-який  
спосіб матеріалів, опублікованих  
у цьому виданні, допускається лише  
з письмового дозволу редакції.

Відповідальність за зміст рекламних  
матеріалів несе рекламодавець

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України», 2022  
©Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, 2022  
©Бахтіярова Д.О., 2022

Київ 2022



STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY  
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAMS OF UKRAINE»

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL  
«HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Govsiev Dmytro**, Director of Medical Officer of Kyiv City Maternity Hospital No.5, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology Institute of Postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Kuchyn Iurii**, Rector of Bogomolets National Medical University, Professor of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care of Institute of Postgraduate education of Bogomolets National Medical University, Corresponding Member the NAMS of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

**SCIENTIFIC EDITOR**

**Vergolyas Maya**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Adviser to the Director on Scientific Affairs Educational and Scientific institute «European Medical School», International European University, Kyiv, Ukraine

**ACADEMIC SECRETARY**

**Marushko Roctislav Volodymyrovich** – doctor of medical sciences, head of the department of medical information technologies in pediatrics, obstetrics and gynecology, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**EDITORIAL BOARD:**

Avramenko Tetiana (Kyiv, Ukraine)  
Beniuk Vasyl (Kyiv, Ukraine)  
Berestoviy Oleg (Kyiv, Ukraine)  
Bitman Gennady (Bnei Brak, Israel)  
Botchorishvili Revaz  
(Clermont-Ferrand, France)  
Brekhman Gregory (Haifa, Israel)  
Bulavinova Kateryna (Kyiv, Ukraine)  
Ventskivska Iryna (Kyiv, Ukraine)  
Hladchuk Igor (Odessa, Ukraine)  
Gnatko Olena (Kyiv, Ukraine)  
Golyanovskiy Oleg (Kyiv, Ukraine)  
Gorbuonova Olha (Kyiv, Ukraine)  
Zhuk Svitlana (Kyiv, Ukraine)  
Ivaniuta Serhii (Kyiv, Ukraine)  
Alla Kornatska (Kyiv, Ukraine)  
Livi Paola (Florence, Italy)

Markin Leonid (Lviv, Ukraine)  
Medvedev Mykhailo (Dnipro, Ukraine)  
Nakonechna Alla (Liverpool, Great Britain)  
Podolskiy Volodymyr (Kyiv, Ukraine)  
Potapov Valentyn (Dnipro, Ukraine)  
Romanenko Tamara (Kyiv, Ukraine)  
Romashchenko Oksana (Kyiv, Ukraine)  
Rozhkovska Natalia (Odessa, Ukraine)  
Skrypchenko Nataliia (Kyiv, Ukraine)  
Soloviov Oleksiy (Kyiv, Ukraine)  
Sukhanova Auryka (Kyiv, Ukraine)  
Tkachenko Ruslan (Kyiv, Ukraine)  
Tumanova Larisa (Kyiv, Ukraine)  
Tsypkun Anatoliy (Kyiv, Ukraine)  
Husain Shahid (London, UK Great Britain)  
Yuzko Olexandr (Chernivtsi, Ukraine)  
Yarotskyi Mykola (Kyiv, Ukraine)

**PROJECT DIRECTOR** Bakhtiarova Dana Olegivna

**EXECUTIVE EDITOR** Sheiko Irina Olexandrivna

**LAYOUT AND DESIGN** Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych

By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1301 from October 15, 2019 and No. 530 (Appendix 4) from June 08, 2022 the journal «Ukrainian journal Health of woman» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, **category B**.

**Kyiv 2022**

**Publisher**

**GROUP OF COMPANIES**

**MED EXPERT, LLC**

Certificate of State Registration  
KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council  
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology named after academician  
O. Lukyanova of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»  
Protocol No. 7 from 03.08.2022

Passed for printing 25.09.2022

Circulation: 3000

The «Ukrainian journal «Health of woman»  
abstracted by the Institute of Information  
Recording Problems of Ukraine

**Mailing address:**

**GROUP OF COMPANIES**

**MED EXPERT, LLC,**

«Ukrainian journal «Health of woman»,  
Mezhyhirska, of. 19, Kyiv, Ukraine, 04071.

Email: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);

[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)

<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Ord. No. 26.09/01 from 26.09.2022

Printed in the «Aurora-print» printing

house, 5, Prichalnaya Str., Kyiv,

tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897

from 06.07.2009 y.

All articles reviewed. Total or partial copy  
of materials published in this publication  
at any way is available only by the letter of  
permission of the journal staff. Advertiser is  
responsible for the content of advertising  
materials.

©SI «Institute of Pediatrics,  
Obstetrics and Gynecology named after  
academician O. Lukyanova of the NAMS  
of Ukraine», 2022

©Bogomolets National  
Medical University, 2022

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2022

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

## UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

4 (161) 2022

### ЗМІСТ

#### ЮРИСТИ – ЛІКАРЯМ

*Лісневська Н.О.*

**Стратегія та тактика захисту у кримінальних справах про злочини у сфері охорони здоров'я**

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*Гайдук А.Д.*

**Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометризу**

*Коломієць О.В., Туманова Л.Є.*

**Прогнозування основних акушерських ускладнень у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі**

*Кротік О.І.*

**Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі**

*Чайка О.О.*

**Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників**

*Романенко Т.Г., Єсип Н.В.*

**Клініко-статистичний аналіз акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом**

*Сокол І.В., Говсєєв Д.О.*

**Роль білків теплового шоку в прогнозуванні перебігу клімактеричного синдрому**

*Суліменко О.М.*

**Прогнозування і профілактика преєклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій**

#### ОГЛЯДИ

*Ющенко М.І., Дука Ю.М.*

**Сучасний погляд на етіологію та патогенез преєклампсії як основної причини перинатальних втрат**

#### МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

*Jauniaux E.R.M., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L., Dornan S., Jurkovic D., Kayem G., Kingdom J., Silver R., Sentilhes L.*

**Плацентарне передлежання та плацентарне прирощення: діагностика та ведення**

### CONTENT

#### LAWYERS FOR DOCTORS

*Lisnevskaya N.O.*

**Strategy and tactics of defense in criminal cases of crimes in the field of healthcare**

#### ORIGINAL ARTICLES

8 *Haiduk A.D.*

**The effectiveness of preconception preparation in patients after unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies against the background of chronic endometritis**

15 *Kolomiets E.V., Tumanova L.E.*

**Predictions of major obstetric complications in pregnant women with a history of combined infertility**

21 *Krotik O.I.*

**Morphological and immunohistochemical features of the placenta in women in labour with a history of sexually transmitted infections**

27 *Chayka O.O.*

**Effectiveness of in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs in patients with a predicted poor ovarian response**

32 *Romanenko T.G., Yesyp N.V.*

**Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus**

43 *Sokol I.V., Govsiev D.O.*

**The role of heat shock proteins in predicting the course of the climacteric syndrome**

49 *Sulimenko O.M.*

**Prediction and prevention of preeclampsy in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies**

#### REVIEWS

58 *Yushchenko M.I., Duka Yu.M.*

**Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses**

#### THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

69 *Jauniaux E.R.M., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L., Dornan S., Jurkovic D., Kayem G., Kingdom J., Silver R., Sentilhes L.*

**Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management**

Наталя Олександрівна Лісневська

## Стратегія та тактика захисту в кримінальних справах про злочини у сфері охорони здоров'я

*Медичні працівники можуть бути притягнуті до кримінальної відповідальності за значним списком статей Кримінального Кодексу України. Багато в чому від того, що вони знають про власні права, як поводитимуться на етапах дослідчої перевірки та слідства, залежить і результат розгляду справи. Про те, на що слід звертати увагу при розслідуванні кримінальних «медичних» злочинів, як поводитися, якими правами можна скористатися, чим може допомогти адвокат і багато інших питань зазвичай знаходяться в зоні особливої уваги.*

У кримінальній практиці можна назвати великий блок злочинів, за якими працівника сфери охорони здоров'я може бути притягнуто до кримінальної відповідальності: злочини, безпосередньо пов'язані з наданням медичної допомоги; злочини, пов'язані з виконанням державних контрактів; злочини корупційного спрямування. Кожний вид правопорушень має певну специфіку.

Правоохоронні органи сьогодні приділяють особливу увагу контролю за використанням бюджетних коштів під час виконання державних контрактів. Сучасна правоохоронна практика свідчить, що будь-яке порушення під час виконання державного контракту (неповне, часткове або неналежне якості виконання) може трактуватися як вчинення кримінального злочину, наприклад розкрадання, хоча представники медичної організації можуть зовсім не мати жодних злочинних намірів і не підозрювати про серйозність наслідків.

Крім того, не можна забувати про те, що боротьба зі злочинами корупційної спрямованості часто набуває характеру кампанії, коли правоохоронні органи починають не лише активно їх виявляти, але й провокувати їх вчинення з тим, щоб потім успішно розкрити. Доволі часто правоохоронці намагаються змодельювати ситуацію таким чином. На прийом до лікаря прийшов пацієнт, який не був прикріплений до цієї медичної установи та проживав в іншому регіоні, але повідомив, що йому рекомендували саме цього лікаря як чудового спеціаліста та «віддячив» лікарю за прийом певною грошовою сумою. Після того, як лікар цю суму приймає, у кабінеті з'являються співробітники пра-

воохоронних органів і затримують лікаря за отримання неправомірної вигоди (хабаря). Лікар отримує 3–4 роки умовно та заборону практики на певний час. Звісно, подібних ситуацій допускати не слід, але все ж таки для захисту власних прав у суді корисно знати позицію Європейського суду з прав людини (ЄСПЛ), яка полягає в тому, що якщо поза проведення поліцейської операції злочину не було б (у даному випадку лікар не був би спровокований на отримання грошової винагороди підставним пацієнтом), тобто подібні епізоди і не можна розглядати як злочин. І, незважаючи на те, що Україною досі не ратифіковано Римський статут, наша країна повністю визнає дію ЄСПЛ.

І, нарешті, злочини пов'язані з якістю надання медичної допомоги. До «медичних» кримінальних злочинів належать: ненадання допомоги хворому; залишення в небезпеці; неналежне виконання професійних обов'язків, що спричинило зараження особи вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби; розголошення відомостей про проведення медичного огляду на виявлення зараження вірусом імунодефіциту людини чи іншої невиліковної інфекційної хвороби; незаконне проведення абортів або стерилізації; неналежне виконання обов'язків щодо охорони життя та здоров'я дітей; незаконна лікувальна діяльність; ненадання допомоги хворому медичним працівником; неналежне виконання професійних обов'язків медичним або фармацевтичним працівником; порушення прав пацієнта; незаконне проведення дослідів над людиною; порушення встановленого законом порядку трансплантації анатомічних матеріалів людини;

насильницьке донорство; незаконне розголошення лікарської таємниці тощо.

Коли будується стратегія захисту в цій категорії справ, особливу увагу слід приділяти судово-медичній експертизі (СМЕ). Висновок про те, чи були порушені правила надання медичної допомоги, роблять саме судово-медичних експерти, і питання про наявність складу злочину вирішується з урахуванням їхньої позиції. Це треба мати на увазі. У рамках проведення попереднього розслідування існує процедура — ознайомлення з постановою про призначення СМЕ та ознайомлення з висновком експерта. І оскільки підозрюваним чи обвинувачуваним виступає лікар, тобто людина, яка володіє спеціальними знаннями в медичній області, ще на етапі ознайомлення з постановою про призначення СМЕ вона має право поставити додаткові запитання, клопотати про здійснення експертизи в конкретній експертній установі, заявити відведення експертів через їхню недостатню кваліфікацію або з іншої причини тощо.

Звісно, обов'язково медичними працівниками мають виконуватися накази Міністерства охорони здоров'я України — їх дотримання мінімізує ризики виникнення кримінальної відповідальності. І дуже важливо — належне ведення медичної документації. Слідчий, який не є фахівцем у медицині, оперує тими даними, що містяться в ній. Якщо документація ведеться з дотриманням вимог, дві третини запитань у слідчого знімаються автоматично, скорочується кількість запитань від судово-медичних експертів.

#### **Вилучення медичної документації**

Крім правильно заповненої медичної документації, лікарям необхідно знати власні права при її вилученні (виїмці) та запитах щодо її надання. У всіх випадках, коли йдеться про надання інформації, що містить лікарську таємницю (більшість медичної документації зазвичай містить такі відомості), насамперед слід керуватися Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», де у статті 39 прим та 40 розкривається поняття лікарської таємниці та механізми її захисту.

Так, у відповідь на адвокатський запит до медичної організації захисникові може бути надана інформація, тільки якщо він представляє інтереси пацієнта і діє в його інтересах, і цьому факту необхідне документальне підтвердження, наприклад, нотаріально оформлена довіреність. Якщо адвокат представляє інтереси пацієнта за

довіреністю, то в ній має бути зазначено, яку саме інформацію пацієнт надає адвокату. У разі, коли підзахисні перебувають у СІЗО, допустиме оформлення довіреності начальником слідчого ізолятора. Тільки в цих випадках адвокат може отримати інформацію у вигляді виписок і копій документів; оригінали медичної документації адвокатам не видаються.

Найчастіше проблеми виникають, коли інформацію витребують слідчі органи. Як правило, це відбувається на етапі попереднього розслідування в рамках порушеної кримінальної справи або в ситуаціях, коли справа ще не порушена, а слідчий у рамках дослідчої перевірки перевіряє повідомлення про злочин.

У випадках, коли проводиться перевірка повідомлення про злочин, слідчому надається лише довідкова інформація про факт звернення громадянина по медичну допомогу. Проте слідчі часто посилаються на кримінально-процесуальний кодекс (КПК), в якому йдеться, що в рамках перевірки можна попросити довідки та документи навіть до порушення кримінальної справи під час дослідчої перевірки. Кримінально-процесуальний кодекс має пріоритет перед іншими законами при провадженні в кримінальних справах, у тому числі при провадженні перевірок, але з одним винятком, якщо іншим, спеціальним законом громадянам надано додаткові гарантії їхніх прав і свобод, то пріоритетним буде саме цей закон, а не КПК. Закон «Основи охорони здоров'я громадян щодо лікарської таємниці» такі гарантії громадянам надає, тому має пріоритет перед КПК, і на етапі дослідчої перевірки слідчий має право тільки на довідкову інформацію.

При цьому слідчий не наділений правом до порушення кримінальної справи звертатися до суду з клопотанням про провадження вилучення документів або вилучати документи в примусовому порядку, але слідчий має право доручити поліції провести оперативно-розшуковий захід, а поліція вже може звернутися до суду за таким дозволом і вилучити документи під час оперативно-розшукових заходів.

Якщо ж вилучення документів провадиться в рамках вже порушеної кримінальної справи, то слідчий може її здійснити на підставі судового рішення — постанови слідчого судді. І в цьому випадку всі документи мають бути видані йому негайно, інакше це може розцінюватися як перешкода діям правоохоронних органів. При виїмці документів у певній справі,



особа, чії медичні документи вилучаються, має бути конкретно визначена, тобто повинні бути зазначені не лише прізвище, ім'я, по батькові пацієнта, чия медична документація підлягає вилученню, але і його повна дата народження, адреса тощо. Якщо медики дадуть документи не тієї людини, а, наприклад, однофамільця, то вони понесуть відповідальність за розголошення лікарської таємниці іншої людини.

Іноді слідчі приходять на вилучення документів не з рішенням суду, а з власними постановами і посилаються на те, що їм потрібні копії, а не оригінали документів. Така вимога не законна, оскільки законом охороняються не копії або оригінали документів, а інформація, яка міститься в цих документах і є предметом лікарської таємниці. Якщо слідчі намагаються вилучити документи примусово — це перевищення повноважень. У разі виникнення конфліктної ситуації рекомендується телефонувати черговому з управління внутрішніх справ відповідного територіального управління поліції і пояснити ситуацію, що виникла. Факт звернення в будь-якому разі буде зафіксовано, це може стати в нагоді в разі подальшого оскарження дій співробітників слідчих органів.

Значний правовий аспект — слідчий вправі призначати СМЕ у випадках, коли кримінальну справу порушено. І якщо в рамках розслідування кримінального злочину слідчий у постанові про призначення СМЕ вказує запитання, які він ставить перед експертами, визначає експертну установу та має пред'явити цю постанову для ознайомлення обвинуваченому, підозрюваному та потерпілому, а вони, своєю чергою, мають право написати свої заперечення, поставити додаткові запитання експертам тощо. Часто слідчі, призначаючи СМЕ, призупиняють провадження в кримінальній справі, оскільки не хочуть продовжувати терміни попереднього слідства, а коли до слідчих органів надходить висновок експертів, то провадження у справі поновлюється. Такий висновок експертів не може бути використаний як доказ у суді, оскільки був отриманий поза термінами попереднього слідства. Для того щоб СМЕ була визнана легітимною, її доведеться призначити ще раз.

### **Залучаємо адвоката**

Довірити захист власних інтересів у рамках розслідування кримінального злочину та судового розгляду, звісно, краще спеціалістові. Щойно правоохоронні органи починають виявляти інтерес до якогось медичного працівника,

розумно одразу звернутися по юридичну допомогу до адвоката.

На практиці це означає, що в медпрацівника є право всі бесіди зі слідчим як у рамках порушеної кримінальної справи, так і до її порушення, вести в присутності адвоката, є право на будь-якому етапі консультуватися з адвокатом, за його допомогою оскаржувати дії посадових осіб тощо.

Допомога адвоката дуже важлива на етапі дослідчої перевірки — це перший та дуже стресовий етап, коли в стані шоку можна значно нашкодити собі свідченнями. Звісно, адвокат допоможе правильно поводитися на етапі дослідчої перевірки, але є нюанси, на які варто звернути увагу. До порушення кримінальної справи слідчим не проводяться допити, а пояснюються. Надалі пояснення можуть розглядатися судом як докази зі статусом «інший документ». Однак, якщо особа, яка давала пояснення без адвоката, а потім, у рамках порушеної кримінальної справи, отримала статус підозрюваного або обвинуваченого, то пояснення, отримані в ході дослідчої перевірки, як доказ не використовуватимуться, оскільки громадянину не було забезпечено право на захист. Пояснення, дані в присутності адвоката, можуть бути прийняті як докази.

Ще один істотний аспект — у кримінальному праві адвокат не має можливості давати відповіді та пояснення за свого довірителя (у рамках цивільно-правового кодексу таке право в захисника є), проте його присутність при розмові зі слідчим важлива. Зокрема, можна не відразу відповідати на запитання слідчого, а коротко переговорити зі своїм адвокатом і лише потім відповідати. Такі короткі консультації мають відбуватися вголос у присутності слідчого. Також адвокат може втрутитися в хід бесіди та порадити своєму клієнту не відповідати на будь-яке запитання або пояснити підзахисному, що слідчий ставить конкретне запитання з такої причини, і рекомендувати добре обміркувати відповідь.

У рамках порушеної кримінальної справи, коли підзахисний адвоката допитується не як свідок, а як підозрюваний, то перед першим допитом у цій якості громадянин має право на конфіденційну зустріч з адвокатом без присутності слідчого та інших свідків, навіть коли особа утримується під вартою. Якщо в рамках порушеної кримінальної справи підозрюваний допитується без присутності адвоката (його не

попередили про право на адвоката або не нада-ли, незважаючи на вимоги), то надалі особа має право відмовитися від власних показань.

В адвоката дуже багато обов'язків щодо своїх довірителів. Зокрема, адвокат не має права відмовитися від прийнятого на себе зобов'язання захищати громадянина, навіть якщо йому не платять обумовлену суму. Надалі він зможе стягнути зі свого довірителя гроші в судовому порядку, але відмовитися від захисту не може, тут є щось подібне на обмежену можливість лікаря відмовитися від пацієнта.

До обов'язків адвоката входить збереження адвокатської таємниці, тобто тих документів або інформації, які надає довіритель для надання йому юридичної допомоги, і така таємниця мусить зберігатися так само, як і лікарська. Ці відомості охороняються законом і не можуть бути вилучені. Проведення оперативно-розшукових заходів і слідчих дій щодо адвоката допускається лише на підставі судового рішення. При цьому отримані під час таких дій відомості не можуть бути використані як докази звинувачення. Винятком є лише зняття злочину.

Адвокат не може бути викликаний і допитаний як свідок про обставини, що стали йому відомими у зв'язку зі зверненням до нього по юридичну допомогу. Навіть якщо угода про надання юридичної допомоги не була укладена, а була лише попередня консультація, адвоката теж не можна допитати. Допитати адвоката, однак, як свідка можна. Обираючи адвоката, не забудьте перевірити його чинний статус у реєстрі, оскільки статус може бути припинений, і слідчі дії, на яких був присутній адвокат із призупиненим статусом, надалі будуть визнані неприпустимими.

Отже, розуміючи, що ніхто не застрахований від порушення кримінального провадження та необхідності «робочої» взаємодії з правоохоронними органами, вкрай важливо від початку знайти правильну стратегію та притримуватись обраною лінією можливої поведінки. Не останнім є рішення передачі ведення справи в руки професіоналів. Це важливо для збереження можливості продовження нормальної продуктивної роботи та уникнення негативного сценарію.

### ***Перелік використаної літератури:***

1. Конституція України. ВВР. 1996. № 30, ст. 141.
2. Кримінальний кодекс України. ВВР. 2001, № 25-26, ст. 131.
3. Кримінальний процесуальний кодекс України. ВВР. 2013, № 9-10, № 11-12, № 13, ст. 88.
4. Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я». ВВР. 1993. №4, ст. 19.
5. Закон України «Про адвокатуру та адвокатську діяльність». ВВР. 2013, № 27, ст. 282.

#### **Відомості про автора:**

**Лісневська Наталя Олександрівна** — PhD з психології, медичний адвокат, спеціаліст з медичного права, керівник програм U-Lead в Україні з медичної реформи, експерт у галузі медичного права.



УДК 618.177-089.888.11-06:618.14-002.2-07-08-039.71

А.Д. Гайдук

## Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриу

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 8-14; doi 10.15574/HW.2022.161.8

**For citation:** Haiduk AD. (2022). The effectiveness of preconception preparation in patients after unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies against the background of chronic endometritis. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 8-14; doi 10.15574/HW.2022.161.8

**Мета** — оцінити ефективність комплексної прегравідарної підготовки в пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на тлі хронічного ендометриу.

**Матеріали та методи.** На етапі планування вагітності проведено комплексну прекоцепційну підготовку 55 жінкам репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами ДРТ. Ці жінки становили I (основну) групу дослідження. До II групи (порівняння) увійшло 40 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом та повторними невдалими спробами ДРТ, але в цих жінок не застосовували розроблену нами прекоцепційну підготовку.

**Результати.** Питома вага настання вагітності за визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини на ембріотрансфер становила 47,2% (26 осіб) у I групі проти 34,5% (19 осіб) у II групі ( $p < 0,05$ ). У I групі жінок такі ускладнення вагітності, як загроза переривання I половини вагітності, загроза передчасних пологів, прееклампсія, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода та гестаційна анемія, були достовірно нижчими порівняно з жінками II групи. Термінові пологи відзначалися у 21 (86,0%) жінок I групи, тоді як у вагітних без прегравідарної підготовки частота настання пологів у термін не перевищувала 11 (64,7%) ( $p < 0,05$ ). Кесарів розтин в обох групах, проведений практично в половини обстежених вагітних (10 (40,0%) проти 9 (52,9%) відповідно,  $p < 0,05$ ), значно змінювався залежно від показань для операції кесаревого розтину. У плановому порядку кесарів розтин виконувався у 9 (90,0%) вагітних I групи та 4 (44,4%) жінок II групи ( $p < 0,05$ ). З 28 новонароджених від матерів I групи було 23 (92,0%) доношених, а 5 (8,0%) — недоношених, з яких три дитини народилися в гестаційному терміні 33–36 тижнів, дві з двійнят — у терміні 28–32 тижні. У II групі жінок народилося 14 (70,0%) доношених дітей, а 6 (30,0%) — недоношених, які були з двійнят: перша двійня народилася в терміні 24–27 тижнів, друга — у терміні 28–32 тижні, третя — у терміні 33–36 тижнів ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Комплексна прегравідарна підготовка в пацієнок після невдалих спроб ДРТ на тлі хронічного ендометриу позитивно вплинула на настання вагітності, сприятливий перебіг гестації, пологів післяпологового періоду та стан новонароджених у цій групі пацієнок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, хронічний ендометрит, прегравідарна підготовка.

### The effectiveness of preconception preparation in patients after unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies against the background of chronic endometritis

A.D. Haiduk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to evaluate the effectiveness of the complex preconception preparation in patients after unsuccessful attempts at assisted reproductive technologies (ART) against the background of chronic endometritis.

**Materials and methods.** At the stage of pregnancy planning, we conducted complex preconceptional training for 55 women of reproductive age with chronic endometritis and repeated unsuccessful attempts at ART. These women represented the first main group of the study. The group II (comparison) — 40 women of reproductive age with chronic endometritis and repeated unsuccessful attempts at ART, who did not use the preconception training developed by us.

**Results.** The percentage of pregnancy by determining the level of human chorionic gonadotropin for embryo transfer was 47.2% (26 cases) in the group I versus 34.5% (19 cases) in the group II ( $p < 0.05$ ). In the group I women, such complications of pregnancy as the threat of termination of the first half of pregnancy, the threat of premature birth, preeclampsia, placental dysfunction and the syndrome of fetal growth retardation and gestational anemia were significantly lower compared to women in the group II. Term delivery was observed in 21 (86.0%) of women of the group I, while in pregnant women without preconception preparation, the frequency of delivery on time did not exceed 11 (64.7%), ( $p < 0.05$ ). Caesarean section in both groups, performed in almost half of the examined pregnant women (10 (40.0%) versus 9 (52.9%), respectively,  $p < 0.05$ ), varied significantly depending on the indications for caesarean section. In a planned manner, caesarean section was performed in 9 (90.0%) of cases of pregnant women in the group I and 4 (44.4%) of cases in the group II ( $p < 0.05$ ). Of the 28 newborns from mothers of the group I, full-term children were 23 (92.0%) and 5 (8.0%) were premature, of which 3 were born at gestational times of 33–36 weeks and one of the twins at 28–32 weeks. In the group II, term babies were 14 (70.0%) cases, and 6 (30.0%) cases were premature and all of them were twins: the first twins were born at 24–27 weeks, the second twins were born at 28–32 weeks and the third twin was born at 33–36 weeks ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The complex pregravid training in patients after unsuccessful attempts of ART against the background of chronic endometritis had a positive effect on the onset of pregnancy, a favorable course of pregnancy, childbirth in the postpartum period and the condition of newborns in this group of patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, chronic endometritis, pre-pregnancy preparation.

## Вступ

Вирішенням проблеми прегравідарної підготовки та реабілітації жінок із репродуктивними невдачами займається багато дослідників [3,22–25]. Доведено, що втручання в порожнину матки призводять до деструктивних змін імункомпетентних клітин тканин ендометрія та провокують розвиток хронічного аутоімунного процесу [3,11]. Існує поняття рецептивності ендометрія, яку визначають як комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими тимчасовими та просторовими константами, що характеризують здатність ендометрія до імплантації та виношування вагітності [2,4,11,26,]. Однак немає єдиного чіткого погляду на патогенез хронічного ендометриту (ХЕ), механізми формування і взаємозв'язку різних змін ендометрія та можливість їхнього прогнозування, що перешкоджає стандартизації терапії та погіршує репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку. Аналіз літератури останніх років вказує на відсутність акцентів на необхідність комплексної реабілітації пацієнток після невдалих спроб після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а це, своєю чергою, створює передумови формування ХЕ [2,15,26].

У сучасному ракурсі ХЕ не можна розглядати як класичний гнійно-запальний процес, тому в переважній більшості пацієнток терапія антибіотиками патогенетично не обґрунтована [1,13,17,29,]. Хронічне запалення в ендометрії пов'язане зі структурними та функціональними змінами тканини. Морфологічна перебудова покривного епітелію, залоз та стромы ендометрія може перебігати по-різному, у зв'язку з чим морфологи виділяють повну та неповну його форми. Клініцистами зроблено спроби виділення різних макротипів ХЕ з урахуванням застосовуваних діагностичних методів [9,18,20].

Об'єднувальним фактором при будь-якому варіанті ХЕ слугують мікроциркуляторні та склеротичні зміни в зоні ушкодження, які викликають ішемію тканини та активують ангіогенез [6,7,19,27,28]. Продукція ангіогенних факторів в ендометрії прямо залежить від рівня експресії стероїдних рецепторів і біологічних ефектів стероїдних гормонів. Цей механізм забезпечує нормальне формування судин ендометрія та міометрія, як поза вагітністю, так і під час періоду гестації, а також лежить в основі ангіогенних порушень в умовах системної запальної відповіді [8].

Відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із репродуктивними невдачами на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі ХЕ. Різноспрямовані імунологічні події, що розвиваються при різних варіантах ХЕ, створюють передумови для призначення терапії, що перешкоджає відторгненню ембріона як генетично чужорідного, проте терапія, спрямована на усунення імунної дисфункції ендометрія на етапі прекоцепції, потребує диференційного підходу [12,21,24]. Отже, рутинні оздоровчі заходи після настання вагітності суттєво не впливають на перинатальний результат, не підлягає сумніву, що вони мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

**Мета** дослідження — оцінити ефективність комплексної прегравідарної підготовки в пацієнток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження в пацієнток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ, на базі медичного центру ТОВ «ISIDA-IVF», за період 2019–2021 рр. На етапі планування вагітності проведено прекоцепційну підготовку 55 жінкам репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ. Ці жінки становили I (основну) групу дослідження. До II групи (порівняння) увійшло 40 жінок репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ, і ці жінки не застосовували розроблену нами прекоцепційну підготовку.

Після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, гістероскопічної, імунорфологічної) стану ендометрія в досліджуваних жінок I групи визначено такий обсяг лікувально-діагностичних заходів: видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки при гістероскопії; антибактеріальна терапія (суворо за показаннями) у разі виявлення причиннозначущої флори в кількісному значенні та з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів; селективні нестероїдні протизапальні препарати (целекоксиб для перорального застосування в дозуванні 200 мг на добу протягом 5–10 діб); коригування метаболічних та імунологічних порушень полімерним імуномодулятором, що діє на фагоцитарну та гуморальну ланку імунітету з антиоксидантною активністю (свічки азоксимеру броміду (поліоксидоній)

12 мг інтравагінально щодня протягом 10 діб); реабілітаційна терапія антисептиками з урахуванням обсіменіння генітального тракту патогенними інфектами (цитіал); для відновлення та підтримання нормоценозу піхви — пробіотики (гіофлор, вагісан) по 1 вагінальній супозиторії на добу протягом 10 діб.

Для відновлення рецептивності та адекватної трансформації ендометрія використано індивідуалізовану гормональну терапію в циклічному режимі з урахуванням виявлених макротипів ХЕ: при гіперпластичному макротипі ХЕ — мікронізований прогестерон (утрожестан по 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.); при гіпопластичному макротипі ХЕ — 17 $\beta$ -естрадіол (естрожель 1 мг; 2 мг; 3 мг на добу трансдермально або прогінова 1 мг, 2 мг, 4 мг на добу перорально) та мікронізований прогестерон (утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.); при ХЕ без гіпер- та гіпоплазії — 17 $\beta$ -естрадіол (естрожель 1 мг; 2 мг; 3 мг на добу трансдермально або прогінова 1 мг, 2 мг, 4 мг на добу перорально) та мікронізований прогестерон (утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.). Критерієм ефективності гормональної терапії визнано показники середнього М-ехо 8 мм та більше в періовуляторний період із появою локусів ендометріального кровоплину.

Проведення програми ембріотрансферу: 55 пацієнткам I групи та 40 пацієнткам II групи проведено підготовку ендометрія для переносу вітрифікованих ембріонів у порожнину матки за допомогою замісної гормонотерапії за коротким протоколом з 2–3 д.м.ц. із застосуванням препаратів 17 $\beta$ -естрадіол (естрожель 2,25 мг; 3 мг на добу трансдермально або прогінова 4 мг, 6 мг на добу перорально) та мікронізованого прогестерону (утрожестан у дозі 600 мг на добу). Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано за 7–10 діб після початку застосування естрогенів. При товщині ендометрія понад 8 мм призначено препарати прогестерону та визначено дату перенесення ембріонів у порожнину матки. Ембріотрансфер здійснено під контролем УЗД (апарат «Toshiba Xario MX SSA-660 A», Японія) за допомогою трансабдомінального датчика. Перенесення ембріонів проведено всім пацієнткам, середня кількість ембріонів на перенесення в порожнину матки становила  $1,62 \pm 0,13$ , товщина ендометрія —  $9,6 \pm 0,4$  мм. Посттрансферну підтримку проведено з моменту досягнення товщини ендометрія понад 8 мм, але не раніше

7 діб після призначення естрогенів, та продовжено (після перенесення ембріонів у порожнину матки) мікронізованим прогестероном інтравагінально у дозі 600 мг на добу протягом 14 діб. Відсоток настання вагітності за визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини на ембріотрансфер становив у I групі 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок) у II групі. На наступному етапі дослідження вивчено особливості перебігу періоду гестації, пологів і перинатальні результати в цих групах дослідження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності за  $p < 0,05$  [5,10,14].

## Результати дослідження та їх обговорення

Після комплексної прегравідарної підготовки та програми ДРТ у вагітних I групи вагітність настала у 26 (47,2%) жінок проти 19 (34,5%) жінок II групи ( $p < 0,05$ ). У 12 тижнів вагітності діагностували по 3 випадки дихоріальної діамніотичної двійні в обох досліджуваних групах. Протягом I триместру вагітності відбулося самовільне переривання вагітності в 1 пацієнтки I групи, що становило 3,8% випадків, та у 2 пацієнток II групи, що становило 10,5% випадків ( $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку, значно рідше порівняно з групою порівняння діагностували такі ускладнення вагітності, як загроза переривання вагітності в I та II половині гестації, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, патології амніону (табл. 1).

У I групі жінок були достовірно нижчими порівняно з жінками II групи такі ускладнення вагітності, як загроза переривання I половини вагітності (4 (15,3%) проти 6 (31,6%),  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів (6 (24,0%) проти 9 (52,9%),  $p < 0,01$ ), прееклампсія (2 (8,0%) проти 3 (17,6%),  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція та синдром затримки росту плода (4 (15,3%) проти 6 (35,3%),  $p < 0,05$ ; 1 (4,0%) проти 4 (23,5%),  $p < 0,01$ ) та гестаційна анемія (5 (20,0%) проти 8 (47,1%),  $p < 0,05$ ).

Зазначено, у вагітних I групи (отримали прегравідарну підготовку з приводу ХЕ)



Таблиця 1

## Ускладнення вагітності в жінок досліджуваних груп (абс., %)

Ускладнення вагітності	I група n=26/25	II група n=19/17
Загроза переривання I половини вагітності	4 (15,3)*	6 (31,6)
Істміко-цервікальна недостатність	3 (11,5)	5 (26,3)
Загроза передчасних пологів	6 (24,0)**	9 (52,9)
Прееклампсія	2 (8,0)*	3 (17,6)
Плацентарна дисфункція	4 (15,3)*	6 (35,3)
Затримка росту плода	1 (4,0)**	4 (23,5)
Гестаційна анемія	5 (20,0)*	8 (47,1)
Полігідрамніон, олігогідрамніон	1 (4,0)	4 (23,5)
Передлежання плаценти	0	2 (11,8)

Примітки: \* p<0,05, \*\* p<0,01 — значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 2

## Методи розродження та термін гестації в жінок досліджуваних груп (абс., %)

Показник	I група, n=25	II група, n=17
Пологи в термін	21 (86,0)*	11 (64,7)
Передчасні пологи:	4 (16,0)*	6 (35,3)
— 24–27 тижнів	—	2 (33,3)
— 28–32 тижні	1 (25,0)*	2(33,3)
— 33–36 тижнів	3 (75,0)*	2(33,3)
Пологи через природні пологові шляхи	15 (60,0)	8 (47,1)
Кесарів розтин:	10 (40,0)*	9 (52,9)*
— плановий	9 (90,0)	4 (44,4)
— ургентний	1 (10,0)	5 (55,6)

Примітки: \*p<0,05, \*\*p<0,01 - значущість відмінностей між I та II групами.

частіше порівняно з вагітними II групи (жінки з ХЕ без прегравідарної терапії) виявили загрозу переривання вагітності в I триместрі, з приводу чого всі обстежені перебували на стаціонарному лікуванні з проведенням ефективного комплексного лікування. Найчастіше виявлення загрози переривання вагітності в терміні до 12 тижнів у вагітних I групи, можливо, обумовлено раннім взяттям на облік вагітності в жіночій консультації та проведенням не стільки лікувальних, скільки профілактичних заходів щодо запобігання розвитку ускладнень вагітності у II і III триместрах. Слід зазначити, що проведене дослідження показало обґрунтованість профілактичного лікування не тільки до вагітності, але й у критичні терміни її розвитку — 8–12 тижнів (плацентогенез), 16–20 тижнів (органогенез), 28–32 тижні (фетальний період). Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) розвивалась у вагітних із попередніми багаточисельними внутрішньоматковими втручаннями. Частота розвитку ІЦН у вагітних I групи становила 3 (11,5%) проти 5 (26,3%) у пацієток II групи (p<0,05). Хірургічна корекція проводилась у всіх випадках виявлення ІЦН, використовувалися різні модифікації накладання швів на зону внутрішнього вічка. Показано високу ефективність запропонованого алгоритму прегравідарних заходів із застосуван-

ням профілактичних доз гестагенів (вагінальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг) та в інтервалі 20–34 тижні гестації на тлі хірургічної корекції ІЦН. До терміну своєчасних пологів пролонгували 21 (86,0%) пацієток I групи проти 11 (64,7%) пацієток II групи (p<0,05). У ці терміни вагітності жінкам, які мають в анамнезі ХЕ, проводили розгорнуте клініко-лабораторне обстеження та превентивне лікування загрози переривання вагітності, динамічний моніторинг за станом плода та коригування виявлених патологічних змін, що значно поліпшило результати вагітності.

Під час аналізу перебігу пологів виявлено, що частота передчасного розродження переважала у вагітних, які не отримували комплексної прегравідарної підготовки з приводу ХЕ, порівняно з вагітними, яким проводили відповідну терапію перед настанням гестації (табл. 2).

У групі вагітних із прегравідарною підготовкою термінові пологи відзначали у 21 (86,0%) жінок, тоді як у вагітних без коригувальної терапії частота настання пологів у термін не перевищувала 11 (64,7%) (p<0,05). Передчасні пологи у вагітних I групи спостерігали у 4(16,0%) випадках, з них у терміні 28–32 тижнів — у 1 (25,0%) випадках, у терміні 33–36 тижнів — у 3 (75,0%) випадках (p<0,05). Частота передчасних пологів у II групі становила 6 (35,3%)

Таблиця 3

## Ускладнення в пологах у жінок досліджуваних груп (абс., %).

Ускладнення в пологах	I група, n=25	II група, n=17
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (12,0)*	7 (41,2)
Безводний період понад 6 годин	2 (8,0)*	5 (29,4)
Слабкість пологової діяльності	2 (8,0)	4 (23,5)
Дистрес плода	1 (4,0)*	3 (17,6)
Тяжка прееклампсія	1 (4,0)*	3 (17,6)
Травми пологових шляхів	4 (16,0)	4 (23,5)
Патологічна крововтрата	2 (8,0)	2 (11,8)
Ручне відділення та видалення плаценти	1 (4,0)*	2 (11,8)
Післяпологовий ендометрит	—	2 (11,8)

Примітка: \* $p < 0,05$  — значущість відмінностей між I та II групами.

спостережень, з них по 2 (33,3%) становили пологи в терміні 24–27 тижнів, 28–32 тижні та 33–36 тижнів гестації. Усі передчасні пологи в II групі відбулись у двійнях.

Високий рівень оперативного розродження в обох групах, що спостерігали практично в половини обстежених вагітних (10 (40,0%) проти 9 (52,9%) відповідно,  $p < 0,05$ ), значно змінювався залежно від показань для операції кесарів розтин. У плановому порядку кесарів розтин виконували в 9 (90,0%) випадків вагітних I групи та в 4 (44,4%) жінок II групи ( $p < 0,05$ ). Показаннями до оперативного розродження шляхом операції кесаревого розтину, у плановому порядку, були обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, вік першовагітних (вік 30–39 років), тазове передлежання, затримка росту плода на тлі плацентарної недостатності, неспроможній рубець на матці, багатоплідність, поєднання відносних показників. Показаннями до екстреного виконання кесаревого розтину стали передчасні пологи в термін 28–32 тижні гестації, тазове передлежання, поперечне положення.

Слід зазначити, що в породіль I групи ускладнення в пологах за сукупністю зустрічалися в 3 рази рідше, ніж у пацієток II групи (табл. 3).

Найчастішими ускладненнями пологів були: передчасний розрив плодових оболонок — 3 (12,0%) проти 7 (41,2%); тривалий безводний період — 2 (8,0%) проти 5 (29,4%); слабкість пологової діяльності — 2 (8,0%) проти 4 (23,5%), дистрес плода в пологах — 1 (4,0%) проти 3 (17,6%), тяжка прееклампсія — 1 (4,0%) проти 3 (17,6%) ( $p < 0,05$ ). Травми м'яких тканин пологових шляхів зустрічали в 1,5 раза частіше в породіль II групи порівняно з аналогічними показниками в I групі. Ускладнення протягом III та післяпологового періоду, обумовлене порушенням процесів відділення плаценти та ви-

ділення посліду, дефектом плаценти, розвитком гіпотонічної кровотечі, превалювало в породіль II групи без прегравідарної підготовки під час порівняння з показниками I групи. Так, ручне відділення плаценти виконували лише в 1 (4,0%) породіль I групи та 2 (11,8%) жінок II групи ( $p < 0,05$ ).

На нашу думку, патологічний перебіг вагітності, пологів і раннього післяпологового періоду в породіль II групи без прегравідарної підготовки визначили високу частоту розвитку ендометри-ту — 2 (11,8%) випадки у II групі проти відсутності цього ускладнення в групі породіль I групи.

З 28 новонароджених від матерів I групи було 23 (92,0%) доношені дитини, а 5 (8,0%) — недоношених, з яких три народилися в гестаційні терміни 33–36 тижнів та дві з двійні в терміні 28–32 тижні. У II групі жінок народилося 14 (70,0%) доношених дітей, а 6 (30,0%) — недоношених, які були з двійнь: перша двійня народилася в терміні 24–27 тижнів, друга — у терміні 28–32 тижні, третя — у терміні 33–36 тижнів ( $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз ваго-ростових параметрів новонароджених показав, що доношені та недоношені діти, народжені від жінок I групи, мали значно більшу вагу порівняно з аналогічними показниками дітей, народжених жінками II групи ( $p < 0,05$ ). Оцінюючи ростові параметри дітей, народжених у термін, виявили деякі відмінності по групах —  $52,2 \pm 1,0$  см у I групі проти  $48,6 \pm 1,4$  см у II групі ( $p < 0,05$ ). У II групі пацієток (без прегравідарної підготовки) 5 (25,0%) новонароджених, за рахунок гестаційного терміну менше 38 тижнів вагітності та низької маси тіла при народженні, потребували штучної вентиляції легень, тоді як у I групі — лише 1 (3,6%) новонароджених ( $p < 0,05$ ), (табл. 4).

У I групі жінок не було випадків ранньої неонатальної смертності новонароджених. У II групі

Таблиця 4

## Стан новонароджених від матерів досліджуваних груп (абс., %)

Стан новонароджених	I група, n=28		II група, n=20	
	1-ша хвилина	5-та хвилина	1-ша хвилина	5-та хвилина
Задовільний стан	24 (85,7)	26 (92,8)	13 (65,0)	15 (75,0)
Асфіксія легкого ступеня	3 (10,7)	1 (3,6)	2 (10,0)	1 (5,0)
Асфіксія середнього ступеня	1 (3,6)	1 (3,6)	4 (20,0)	3 (15,0)
Асфіксія тяжка	–	–	1 (5,0)	1 (5,0)

Примітки: \*p<0,05, \*\*p<0,01 — значущість відмінностей між I та II групами.

жінок серед новонароджених із гестаційним терміном 24–27 тижнів протягом перших 7 днів померло 2 дитини.

### Висновки

Отже, проведене дослідження показало, що перебіг вагітності, пологів і перинатальні результати значно кращі в групі жінок, яким проводили комплексну прегравідарну підготовку. У жінок цієї групи достовірно менше порівняно з вагітними без превентивної підготовки відзначалися такі ускладнення, як загроза переривання гестації, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, патологія амніону, несвоєчасний вилив навко-

лоплодових вод, аномалії пологової діяльності, травми пологових шляхів, післяпологовий ендометрит, у більшості спостережень народжувалися доношені діти, у поодиноких випадках новонароджені потребували респіраторної підтримки, не було випадків перинатальної смертності.

Таким чином, комплексна прегравідарна підготовка в пацієнток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ позитивно впливає на настання вагітності, сприятливий перебіг гестації, пологів, післяпологового періоду, а також на стан новонароджених у цій групі пацієнток.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

- Agostini F et al. (2017). Assisted reproductive technology treatments and quality of life: a longitudinal study among subfertile women and men. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 34 (10): 1307–1315.
- Boomsma C M et al. (2022). Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 6.
- Buzzaccarini G et al. (2020). Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 37 (12): 2897–2911.
- Deryabin P et al. (2020). The link between endometrial stromal cell senescence and decidualization in female fertility: the art of balance. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 77 (7): 1357–1370.
- Glants S. (1998). *Mediko-biologicheskaya statistika : per. s angl.* Moskva : Praktika: 459. [Гланц С. (1998). *Медико-биологическая статистика : пер. с англ.* Москва : Практика: 459].
- Haiduk A. (2021). Microbiotes of the vagina, cervical canal and uterine cavity in chronic endometritis *Perinatology and reproductive medicine: from research to practice*. 1 (3): 64–71. [Гайдук А. (2021). Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 1 (3): 64–71].
- Khmil DSA. (2022). Оптимізація криопротоколів у пацієнток з ендокринним безпліддям при синдромі полікістозних яєчників на фоні хронічного ендометриу. *Dys. ... d-ra filosofii.* Ternopil. [Хміль ДСА. (2022). Оптимізація криопротоколів у пацієнток з ендокринним безпліддям при синдромі полікістозних яєчників на фоні хронічного ендометриу. *Дис. ... д-ра філософії.* Тернопіль].
- Kimura F et al. (2019). Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 45 (5): 951–960.
- Kupina A D, Petrov Y A. (2019). Efficiency of sonographic research in diagnostics of chronic endometritis. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6 (11): 15210–15213.
- Lang TA, Sesik M. (2011). *Kak opisuyivat statistiku v meditsine: rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov.* Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА., Сесик М. (2011). *Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов.* Москва: Практическая Медицина: 480].
- Lessey BA, Young SL. (2019). Structure, function, and evaluation of the female reproductive tract. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Elsevier: 206–247.
- Liu Y et al. (2018). Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and sterility*. 109 (5): 832–839.
- Ma H et al. (2022). How do pre-pregnancy endometrial macrophages contribute to pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*: 103736.
- Mintser AP (2010). *Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine.* Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП (2010). *Статистические методы исследования в клинической медицине.* *Практическая медицина*. 3: 41–45].
- Molina A et al. (2018). Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA assisted reproduction*. 22 (1): 42.
- Newman JE, Repon CP, Chambers G. (2020). *Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2018.*



- Sydney: National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit, the University of New South Wales. Sydney: 1–83.
17. Orishchak I, Makarchuk O. (2022). Characteristics of the reproductive mucosa microbiota in patients with endometrial hyperplasia in combination with chronic endometritis and an optimized program of rehabilitation therapy and preconception training. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2 (2): 47–60. [Орищак ІК, Макаручук ОМ (2022). Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнток з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2 (2): 47–60].
  18. Petrov YA, Kupina AD (2020). Hysteroscopic method for the diagnosis of chronic endometritis in women with reproductive losses. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 7 (5): 553–557.
  19. Petrov YA, Kupina AD (2020). Khronicheskiy endometrit: staraya problema — novie puti resheniya. *Vestnik SurGu. Medicina*. 4 (46): 18–23. [Петров Ю.А., Купина АД (2020). Хронический эндометрит: старая проблема-новые пути решения. *Вестник СурГу. Медицина*. 4 (46): 18–23.]
  20. Petrov YA, Kupina A.D. (2021). Impaired immunoreactivity in patients with chronic endometritis. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 8 (4): 92–97.
  21. Puento E et al. (2020). Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *International journal of fertility & sterility*. 13 (4): 250.
  22. Semeniuk LM, Voronkova NM (2017). Optymizatsiia prehravidarnoi pidhotovky endometriia yak peredumova zapobihannia reproduktyvnyv vtratam u zhinok iz zavmerloiu vahitnistiu v anamnezi. *Endokrynolohiia*. 22 (4): 331–335. [Семенюк ЛМ, Воронкова НМ. (2017). Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі. *Ендокринологія*. 22 (4): 331–335].
  23. Skoropatskaya OA et al. (2018). The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 95 (4): 41–47.
  24. Vitagliano A et al. (2018). Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 110 (1): 103–112.
  25. Voronkova NM (2018). Likuvannia khronichnoho endometrytu na etapi prehravidarnoi pidhotovky. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*. 4 (64): 81. [Воронкова НМ (2018). Лікування хронічного ендометриу на етапі прегравідарної підготовки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 4 (64): 81].
  26. Wang W et al. (2020). Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nature Medicine*. 26 (10): 1644–1653.
  27. Xiong Yu et al. (2021). Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*. 116 (2): 413–421.
  28. Zargar M et al. (2020). Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 27 (1): 116–121.
  29. Zhuk SI, Chechuha SB, Nochvina OA. (2020). Mikronizovanyi prohesteron u kompleksnii prehravidarnii pidhotovtsi ta vedenni vahitnosti v zhinok zi zvychnym nevyvoshuvanniam na foni khronichnoho endometrytu. *Reproductive endocrinology*. 54: 72–78. [Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА (2020). Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриу. *Reproductive endocrinology*. 54: 72–78].

**Відомості про авторів:**

**Гайдук Анастасія Дмитрівна** — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул Дорогожицька, 9.

<https://orcid.org/0000-0002-7242-2494>.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 618.3-07:618.177-071.1

О.В. Коломієць, Л.Є. Туманова

## Прогнозування основних акушерських ускладнень у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 15-20; doi 10.15574/HW.2022.161.15

**For citation:** Kolomiets EV, Tumanova LE. (2022). Prediction of major obstetric complications in pregnant women with a history of combined infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 15-20; doi 10.15574/HW.2022.161.15

Основними гестаційними ускладненнями у вагітних, які мали поєднану трубно-перитонеальну з ендокринною безплідністю в анамнезі, є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади. Адекватне вирішення завдань профілактики різних акушерських ускладнень стало можливим шляхом розроблення методів прогнозування із застосуванням у клініках комп'ютерних технологій.

**Мета** — розробити алгоритм прогнозування передчасних пологів, розвитку істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Основні групи: 1-ша група — 155 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність; 2-га група — 245 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального ґенезу; 3-тя група — 83 вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність трубно-перитонеального ґенезу з ендокринним; а також контрольна група, 4-та — 89 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.

Розроблено алгоритм прогнозування основних гестаційних ускладнень: гіпертензивних і метаболічних розладів, невиношування вагітності (ІЦН, передчасні пологи) тільки в найтяжчій категорії вагітних (3-тя група).

Для прогнозування акушерських ускладнень обрано метод логістичної регресії, що дає змогу будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події за існуючими даними.

**Результати.** Зі збільшенням віку та за наявності тупого шийково-маткового кута на ультразвуковій цервікометрії ризик передчасних пологів різко зростає. При підвищенні індексу маси тіла (ІМТ), збільшенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу ризик передчасних пологів теж зростає. При зміні дигідротестостерону (ДГТ) і тиреотропного гормону (ТТГ) не було значного зростання ризику передчасних пологів. При збільшенні індексу вільного тестостерону (ІВТ) ризик передчасних пологів, навпаки, знижувався.

Зі збільшенням віку та ІМТ ризик гестаційної гіпертензії різко зростає. При збільшенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу ризик гестаційної гіпертензії теж зростає, але вплив цих показників був значно меншим. При зміні ТТГ, ІВТ не було значного збільшення ризику гестаційної гіпертензії. Наявність анемії та тупого шийково-маткового кута ультразвуковій цервікометрії не впливала на ризик гестаційної гіпертензії.

Зі збільшенням віку, ІМТ та за наявності підвищеного глюкозотолерантного тесту (ГТТ) ризик гестаційного діабету різко зростає. При збільшенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу, ТТГ ризик гестаційного діабету теж зростає. При збільшенні ІВТ ризик гестаційного діабету, навпаки, знижувався.

**Висновки.** Розроблений нами алгоритм прогнозування (модель бінарної логістичної регресії) дає змогу передбачити розвиток: передчасних пологів — у 73,43% ( $p=0,019938$ ) вагітних; ІЦН — у 91,30% ( $p=0,00004$ ) вагітних; гестаційного діабету — у 80,43% ( $p=0,00004$ ) вагітних; гестаційної гіпертензії — у 82,61% ( $p=0,00322$ ) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні показники прогнозування (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут) дозволяють удосконалити тактику ведення цих вагітних.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітні з поєднаною безплідністю в анамнезі, прогнозування акушерських ускладнень.

### Prediction of major obstetric complications in pregnant women with a history of combined infertility

E. V. Kolomiets, L. E. Tumanova

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The main gestational complications in pregnant women with a history of combined tubal-peritoneal and endocrine infertility are miscarriage, hypertensive and metabolic disorders. An adequate solution to the prevention of various obstetric complications became possible by developing methods of prognosis with using computer technology in clinics.

**Purpose** — to develop an algorithm for predicting preterm birth, the development of isthmic and cervical insufficiency (ICI), gestational hypertension and gestational diabetes in pregnant women with a combined history of infertility.

**Materials and methods.** The main groups: the Group 1 — 155 pregnant women who had a history of endocrine infertility; the Group 2 — 245 pregnant women who had a history of infertility of tubular-peritoneal genesis; the Group 3 — 83 pregnant women who had a history of combined infertility: tubular-peritoneal genesis with endocrine; the control Group 4 — 89 healthy pregnant women who did not have history of infertility. An algorithm for predicting the main gestational complications: hypertensive and metabolic disorders, miscarriage (ICI, preterm birth) was developed only in the most severe category of pregnant women (the Group 3).

For the prediction of obstetric complications, the method of logistic regression was chosen, which allows to build a statistical model to predict the probability of occurrence of the event based on existing data.

**Results.** With increasing age and in the presence of an obtuse cervical-uterine angle on ultrasound cervicometry, the risk of preterm birth dramatically increased. With increasing body mass index (BMI), increasing 17-OP, total testosterone, cortisol, the risk of preterm birth also increased. There was no significant increase in the risk of preterm birth with changes in dihydrotestosterone (DHT) and thyroid stimulating hormone (TSH). With increasing index of free testosterone (IFT), the risk of preterm birth, on the contrary, decreased.

With increasing age and BMI, the risk of gestational hypertension dramatically increased. With the increase of 17-OP, total testosterone, cortisol, the risk of gestational hypertension also increased but the impact of these indicators was much less. There was no significant increase in the

risk of gestational hypertension with changes in TSH, IFT. The presence of anemia and obtuse cervical angle of ultrasound cervicometry did not affect the risk of gestational hypertension.

With increasing age, BMI and in the presence of an elevated glucose tolerance test (GTT), the risk of gestational diabetes dramatically increased. With increasing 17-OP, total testosterone, cortisol, TSH, the risk of gestational diabetes also increased. The risk of gestational diabetes, on the contrary, decreased with an increase in IFT.

**Conclusions.** Our prediction algorithm (binary logistic regression model) allows to foresee the development of: preterm birth — in 73.43% ( $p=0.019938$ ) pregnant women; ICI — in 91.30% ( $p=0.00004$ ) pregnant women; gestational diabetes — in 80.43% ( $p=0.00004$ ) pregnant women; gestational hypertension — in 82.61% ( $p=0.00322$ ) pregnant women with combined infertility in history.

The most informative clinical and laboratory predictive indicators (age, BMI, 17-OP, TSH, total testosterone, cortisol, GTT, cervical-uterine angle) were determined, which makes it possible to improve the management tactics of these pregnant women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnant women with a history of combined infertility, predicting obstetric complications.

## Вступ

Узагальнюючи дані літератури та власні дослідження, можна зазначити, що вагітність після лікування безплідності характеризується значною частотою ускладнень вагітності і пололів, порушень стану плода і новонародженого. Важливу роль у виникненні цих ускладнень відіграють зміни вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу, статевих гормонів і наднирників; інфекції, імунологічні розлади та порушення обміну речовин [4,5,7].

За даними літератури, у популяції гіпертензивні розлади під час вагітності в жінок різних вікових груп зустрічаються з частотою до 10%, частота прееклампсії становить 3–5%, а у вагітних із безплідністю в анамнезі ці показники збільшуються [3,6,9].

Поширення гестаційного діабету в США досягає 4%, у країнах Європи — у 1–14% вагітних. Діабет вагітних характеризується зниженням толерантності до глюкози. Імовірність народити великий плід у разі виявлення проблемної толерантності зростає у вагітної до 8–18,5%. У жінок із безплідністю в анамнезі частота гестаційного діабету значно вища, особливо коли існує ендокринний фактор — синдром полікістозних яєчників [4,5,8].

Частота істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) у популяції під час вагітності становить 7,2–13,5%. ІЦН є причиною 15–40% пізніх мимовільних викиднів і до 30% передчасних пологів. Традиційно фактори ризику виникнення ІЦН поділяються на три групи: посттравматичну (її частота сягає 70% серед усіх причин ІЦН), функціональну (30% випадків) і вроджену (близько 1%) [3,5,7].

За нашими даними, основними гестаційними ускладненнями у вагітних, які мали поєднану трубно-перитонеальну з ендокринною безплідність в анамнезі, є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади. До 30% жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі, ендокринний фактор якої пов'язаний із гіперандрогенією, під час вагітності мали функціональну ІЦН, що була причиною пізніх викиднів або передчасних пологів; гестаційний діабет та гестаційну гіпертензію, або прееклампсію [6,8,9].

Адекватне вирішення завдань профілактики різних акушерських ускладнень стало можливим шляхом розроблення методів прогнозування із застосуванням у клініках комп'ютерних технологій. У результаті першого етапу роботи нами створено автоматизовану базу даних (в Excel) — формалізовані історії пологів, які включали історії пологів жінок із різними видами безплідності в анамнезі. Прогнозування здійснено з використанням різної кількості найбільш інформативних ознак [1,2].

**Мета** роботи — розробити алгоритм прогнозування передчасних пологів, розвитку ІЦН, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

## Матеріали та методи дослідження

До складу навчальної вибірки залучено 483 історії хвороби, контрольної — 89. Основні групи: 1-ша група — 155 вагітних, які мали в анамнезі ендокринну безплідність; 2-га група — 245 вагітних, які мали в анамнезі безплідність трубно-перитонеального генезу; 3-тя група — 83 вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність трубно-перитонеального генезу з ендокринним; а також контрольна група, 4-та — 89 здорових вагітних, які не мали безплідності в анамнезі.



Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Логістична регресія є різновидом або розширенням множинної регресії. У разі використання методик кодування незалежних змінних можна застосовувати як кількісні, так і якісні (категоріальні) незалежні предиктори. Як залежна змінна виступає так звана бінарна змінна.

Для прогнозування акушерських ускладнень нами обрано метод логістичної регресії, оскільки логістичний регресійний аналіз дає змогу будувати статистичну модель для прогнозування ймовірності настання події за існуючими даними (наприклад, факторів ризику). Для цього вводиться залежна змінна, що приймає лише одне з двох значень (бінарна змінна), і безліч незалежних змінних (предиктори або регресори), що мають кількісний характер, на основі значень яких потрібно обчислити ймовірність прийняття того чи іншого значення залежною змінною.

Бінарна логістична регресія застосовується, коли залежна змінна є бінарною і за допомогою логістичної регресії можна оцінити ймовірність того, що подія настане для конкретного випробуваного (хворий/здоровий).

### Математичний апарат

Регресійні моделі можуть бути записані у вигляді формули:

$$y = F(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

У множинній лінійній регресії передбачається, що залежна змінна є лінійною функцією незалежних змінних, тобто:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

Її можна використовувати для оцінки ймовірності результату події, обчисливши стандартні коефіцієнти регресії.

Для вирішення регресійної задачі, що має бінарну залежну змінну, передбачається безперервна змінна зі значеннями на відрізку  $[0, 1]$  при будь-яких значеннях незалежних змінних.

Це досягається застосуванням логістичного перетворення:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-y})}$$

де  $p$  — ймовірність того, що відбудеться цікава подія;

$e$  — основа натуральних логарифмів 2,71 ... (число Ейлера);

$y$  — стандартне рівняння регресії ( $y = b_0 + b_1 \times 1 + b_2 \times 2 + \dots + b_n x_n$ ).

Графік цього рівняння наведено на рисунку 1.

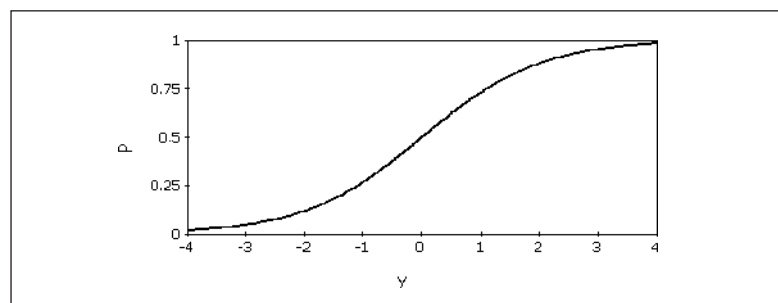


Рис. 1. Логістична крива

Отже, використовуючи логіт-перетворення замість значень  $y$ , визначених в інтервалі  $[-\infty; +\infty]$ , можна перейти до інтервалу  $[0; 1]$  значень  $p$ . Унаслідок цього зростає чутливість функції до зміни комбінацій, поєднань різноманітних прогностичних ознак.

Регресійна модель логістичної регресії  $p = 1/(1 + e^{-y})$  гарантує, що передбачені значення завжди будуть усередині відрізка  $[0, 1]$ . Тому отримані значення сприймаються як ймовірності.

У загальному випадку логістичну регресію можна подати у вигляді одношарової нейронної мережі (рис. 2) з функцією активації сигмоїдальної, ваги якої є коефіцієнти логістичної регресії, а вага поляризації — константа регресійного рівняння.

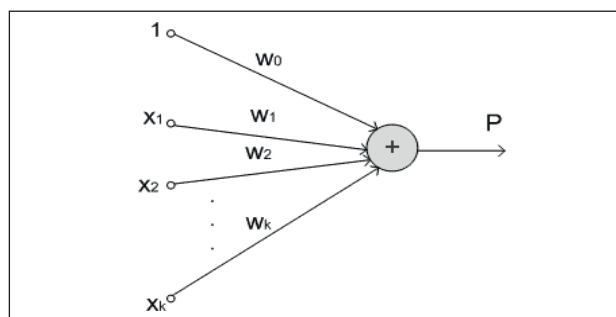


Рис. 2. Найпростіша нейронна мережа

Умови застосування методу:

1. Залежна ознака — якісна бінарна, має лише два можливі значення: 1 — наявність захворювання; 0 — відсутність захворювання.
2. Незалежні ознаки — будь-які.
3. Незалежні ознаки мають бути також незалежними одна від одної, між ними не повинно бути кореляції чи асоціацій.

У результаті логіт-регресійного аналізу виходить модель (оцінка регресійних коефіцієнтів), яка застосовується для оцінки ймовірності результату аналізованої події.

Як критерій оцінки значущості коефіцієнтів регресії (бета-коефіцієнтів) використовується статистика Вальда. Якщо рівень значущості статистики Вальда менше 0,05, цей аналізований предиктор є значущим для аналізу моделі.

Оцінити якість збудованої моделі можна, якщо оцінити параметр «Відношення незгоди».

Якість передбачуваної моделі характеризується величиною «Відношення незгоди».

Відношення незгоди (відношення шансів) обчислюється як відношення добутку чисел правильно розкласифікованих спостережень до добутку чисел неправильно розкласифікованих спостережень.

Відношення незгоди більше 1 показує, що побудована класифікація краще за те, якби ми просто провели класифікацію навмання.

У разі використання логістичної регресійної моделі можна доповнювати дослідження іншими методами, наприклад, деревами класифікації.

### Результати дослідження та їх обговорення

Розроблено прогнозування основних гестаційних ускладнень: гіпертензивних і метаболічних розладів, невиношування вагітності (ІЦН, передчасні пологи) тільки в найтяжчої категорії вагітних (3-тя група), які мали в анамнезі поєднану безплідність трубно-перитонеального генезу з ендокринним.

Для прогнозування досліджено залежності **передчасних пологів** у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі від певних факторів ризику.

Отримано прогностичну модель ( $p=0,019938$ ; відсоток правильно знайдених відповідей: 73,43%). У результаті створено формулу для прогнозування:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,23 - 0,03 \times \text{вік} - 0,04 \times \text{ІМТ} - 0,89 \times 17_{\text{оп}} + 0,02 \times \text{ДГТ} + 0,40 \times \text{ТТГ} - 0,88 \times \text{Тестостерон} + 0,12 \times \text{ІВТ} - 0,03 \times \text{Кортизол} - 1,61 \times \text{ТШМК})}}$$

Зі збільшенням віку та за наявності тупого шийково-маткового кута на ультразвуковій (УЗ) цервікометрії ризик передчасних пологів різко зростає. При збільшенні індексу маси тіла (ІМТ), при підвищенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу ризик передчасних пологів теж зростає. При зміні дигідротестостерону (ДГТ) і тиреотропного гормону (ТТГ) не було значного зростання ризику передчасних пологів. При збільшенні індексу вільного тестостерону (ІВТ) ризик передчасних пологів, навпаки, знижувався.

Далі досліджено прогнозування показників **ІЦН**; регресійна формула моделі (значущість моделі  $p=0,00004$  ( $p<0,05$ ), відсоток правильно знайдених відповідей: 91,30%):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(11,7 + 0,07 \times \text{Вік} + 0,06 \times \text{ІМТ} - 0,19 \times 17_{\text{оп}} + 0,42 \times \text{ТТГ} + 0,09 \times \text{Тестостерон} - 0,02 \times \text{ІВТ} + 0,017 \times \text{Кортизол} + 0,03 \times \text{Гемогл} + 5,35 \times \text{ТШМК})}}$$

Зі збільшенням віку, ІМТ та за наявності тупого шийково-маткового кута на УЗ-цервікометрії ризик ІЦН різко зростає. При підвищенні 17-ОП, загального тестостерону (незначно), кортизолу ризик ІЦН теж зростає. При зміні ТТГ не було значущого зростання ризику ІЦН. Наявність анемії не чинила впливу на ризик розвитку ІЦН; а підвищення ІВТ, навпаки, її зменшувало.

Нами також складено модель бінарної логістичної регресії для **прогнозування гестаційної гіпертензії** ( $p=0,00322$ ; відсоток правильно знайдених відповідей: 82,61%). Отримано формулу моделі:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(21,22 - 0,27 \times \text{Вік} - 0,53 \times \text{ІМТ} + 0,46 \times 17\text{-ОП} + 0,77 \times \text{ТТГ} - 0,52 \times \text{Тестостерон} + 0,01 \times \text{ІВТ} - 0,02 \times \text{Кортизол} + 0,03 \times \text{Гемогл} - 1,04 \times \text{ТШМК})}}$$

Зі збільшенням показників віку та ІМТ ризик гестаційної гіпертензії різко зростає. При підвищенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу ризик гестаційної гіпертензії теж зростає, але вплив цих показників був значно меншим. При зміні ТТГ, ІВТ не було значного зростання ризику гестаційної гіпертензії. Наявність анемії та тупого шийково-маткового кута на УЗ-цервікометрії не впливала на ризик гестаційної гіпертензії.

Пояснюється це тим, що 17-гідроксипрогестерон є попередником кортизолу і використовується організмом для його виробництва. Кортизол виробляється наднирниками і бере участь у розщепленні білків, глюкози і жирів, у підтримці нормального кров'яного тиску і в регулюванні активності імунної системи. Відповідно, при збільшенні в організмі цієї категорії вагітних 17-ОП, кортизолу ризик розвитку гестаційної гіпертензії теж зростає.

Нами складено модель бінарної логістичної регресії для **прогнозування гестаційного діабету** у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі ( $p=0,00004$ ; відсоток правильно знайдених відповідей: 80,43%). Отримано формулу моделі:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(14,21 + 0,3 \times \text{Вік} + 0,14 \times \text{ІМТ} + 0,31 \times 17\text{-ОП} + 1,37 \times \text{ТТГ} + 0,89 \times \text{Тестостерон} - 0,15 \times \text{ІВТ} - 0,05 \times \text{Кортизол} + 5,54 \times \text{ГТТ})}}$$

Зі збільшенням віку, ІМТ та за наявності підвищеного ГТТ ризик гестаційного діабету різко зростає. При підвищенні 17-ОП, загального тестостерону, кортизолу, ТТГ ризик гестаційного діабету теж зростає. При збільшенні ІВТ ризик гестаційного діабету, навпаки, знижувався.

## Висновки

Розроблений нами алгоритм прогнозування (модель бінарної логістичної регресії) дає змогу передбачити розвиток: передчасних пологів — у 73,43% ( $p=0,019938$ ) вагітних; ІЦН — у 91,30% ( $p=0,00004$ ) вагітних; гестаційного діабету — у 80,43% ( $p=0,00004$ ) вагітних; гестаційної гіпертензії — у 82,61% ( $p=0,00322$ ) вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні показники прогнозування (вік, ІМТ, 17-ОП, ТТГ, загальний тестостерон, кортизол, ГТТ, шийково-матковий кут) дозволяють удосконалити тактику ведення цих вагітних.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. (2009). The Elements of Statistical Learning. 2<sup>nd</sup> edition. Springer: 533.
- Hosmer DW, Lemeshow S. (2002). Applied Logistic Regression. 2<sup>nd</sup> ed. New York, Chichester, Wiley: 392.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S et al. (2016). Pre-eclampsia. Lancet. 5 (387): 999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
- Perkhulyn OM. (2021). Profilaktyka nevyynoshuvannya vahitnosti, uskladnenoi istmiko-tservikalnoi nedostatnosti, u zhinok z anovulatornym nepliddiam. Dys. ... dokt. fil. Ivano-Frankivsk: 249. [Перхулін ОМ. (2021). Профілактика невиношування вагітності, ускладненої істміко-цервікальною недостатністю, у жінок з ановуляторним непліддям. Дис. ... докт. філ. Івано-Франківськ: 249].
- Semenyna HB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti polohiv u zhinok z hiperandroheniiamy yaiechnykovohto ta nadnyrnykovoho henezu, prekontseptsiina pidhotovka i prohnouzuvannya uskladnen. Avtoref. dys. ... d. med. n.: spets. 14.01.01. Akusherstvo i hinekolohiia. L: 36. [Семенина ГБ. (2012). Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирничкового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень. Автореф. дис. ... д. мед. н.: спец. 14.01.01. Акушерство і гінекологія. Л: 36].
- Tochio A, Obata S, Saigusa Y et al. (2019). Does pre-eclampsia without proteinuria lead to different pregnancy outcomes than pre-eclampsia with proteinuria? J Obstet Gynaecol Res. 45 (8): 1576–1583. doi: 10.1111/jog.14017.

7. Tronko MD, Antypkin YuH, Kaminskyi VV ta in. (2017). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientiv iz hiperprolaktynemiieiu 2016. Medychni aspekty zdorov'ia zhinky. 1 (106): 32–42. [Тронько МД, Антипкін ЮГ, Камінський ВВ та ін. (2017). Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією 2016. Медичні аспекти здоров'я жінки. 1 (106): 32–42].
8. Tumanova LE, Kolomiets OV, Ryabenko OP, Molchanova OO. (2019). Peculiarities of the course of pregnancy in women with infertility of the endocrine and inflammatory genes in the history, depending on the method of fertilization (archives data: SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine» and the reproduction clinic «Nadiya»). Perinatologiya and pediatriya. 1 (77): 30–35. [Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ, Рябенко ОП, Молчанова ОО. (2019). Особливості перебігу вагітності у жінок з неплідністю ендокринного та запального ґенезу в анамнезі, в залежності від способу запліднення (дані архівів: ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової та репродуктивної клініки «Надія»). Перинатологія и педиатрия. 1 (77): 30–35]. doi: 10.15574/PP.2019.77.30.
9. Tumanova LLe, Kolomiets OV. (2021). Perednii matkovoshyikovyi kut, yak novyi ultrazvukovyi marker peredchasnykh polohiv u vahitnykh z endokrynnoiu ta poiednanoi bezplidnistiu v anamnezi. Reproduktyvna endokrynolohiia. 4 (60): 34–38. [Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. (2021). Передній матково-шийковий кут, як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 4 (60): 34–38].

**Відомості про авторів:**

**Коломієць Олена Володимирівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

**Туманова Лариса Євгенівна** — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.



УДК 618.36-039-076/.078:618.7-022.36-071.1

О.І. Кротік

## Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 21-26; doi 10.15574/HW.2022.161.21

**For citation:** Krotik OI. (2022). Morphological and immunohistochemical features of the placenta in women in labour with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 21-26; doi 10.15574/HW.2022.161.21

**Мета** — дослідити та оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні та імуногістохімічні зміни плацент; вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вільозного дерева плаценти в породіль з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано морфологічне, імуногістохімічне дослідження та рівень експресії CD34 50 плацент від породіль з ІПСШ в анамнезі. I група — 25 плацент від породіль, яким проведено прегравідарну підготовку перед циклом ДРТ, з акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; II група — 25 плацент від породіль, яким виконано загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи.

**Результати.** За даними гістологічного дослідження плацент від жінок I групи, переважали прояви компенсаторних процесів, і відмічалася значно менша вираженість патологічних змін. Плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і становив 0,17, проти 0,15. Спостерігалася зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення. Дистрофічні та некротичні процеси, із заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами, виявлялись у незначній кількості кінцевих ворсин, що відносилося до пристосувальних механізмів. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент реєструвалася в I групі і становила  $9,49 \pm 0,47\%$ , у II групі вона була меншою в 1,29 раза ( $7,34 \pm 0,15\%$ ;  $p < 0,01$ ). Найбільша оптична щільність експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалася в жінок II групи ( $0,22 \pm 0,01$  у.о.), яка перевищувала аналогічну в пацієнток I групи ( $0,20 \pm 0,01$  у.о.) — у 1,25 раза ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** У разі прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ і за комплексної корекції дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних з ІПСШ в анамнезі включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дають змогу зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який допомагає підтримувати життєздатність плода.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, плацента, морфологічний аналіз, імуногістохімічний аналіз, експресія CD34 в плаценті.

### Morphological and immunohistochemical features of the placenta in women in labour with a history of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to explore and evaluate macroscopic, histological, morphological and immunohistochemical changes in the placenta, to study the peculiarities of the marker expression of endothelial cells CD34 in the vascular bed of the placental villous tree in women in labour with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pregravid preparation before cycles of assisted reproductive technologies (ART).

**Materials and methods.** The analysis of morphological and immunohistochemical examination as well as expression level of CD34 in 50 placentas from women in labour with a history of STIs was conducted. The Group I (main) — 25 placentas from the women in labour who underwent pregravid preparation before the ART cycle, obstetric and perinatal support and delivery in accordance with the medical and organizational algorithms developed by us, prognostic methods and treatment and preventive regimens; the Group II — 25 placentas from the women in labour who received generally accepted prognostic and therapeutic and preventive measures.

**Results.** Histological examination of placentas from the women of the Group I demonstrated the manifestations of compensatory processes prevailed, and there was a much lower severity of pathological changes. The placental coefficient in the women of the Group I was probably higher than in women of the Group II, accounting for 0.17 versus 0.15. There was a decrease in the branching of blood vessels, as a result of which the capillaries occupied mainly the central and paracentral position. Dystrophic and necrotic processes, with the replacement of the chorion epithelium with fibroid masses, were manifested in a small number of terminal villi which belonged to the adaptive mechanisms. The largest area of CD34 expression in the villous chorion of the placenta was observed in the Group I and was  $9.49 \pm 0.47\%$ , in the Group II it was 1.29 times lower ( $7.34 \pm 0.15\%$ ;  $p < 0.01$ ). The highest optical density of CD34 expression in the villi chorion of the placenta was observed in the women of the Group II ( $0.22 \pm 0.01$  r.u.), which was 1.25 times higher than in patients of the Group I ( $0.20 \pm 0.01$  r.u.;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** In the case of pregravid preparation before ART cycles and in the case of complex correction of maladaptive disorders in the fetoplacental complex of pregnant women with a history of STIs, all structural mechanisms of placental adaptation are included, which allow to maintain the morphometric and diffusion parameters of the villous tree at the level of stable compensation, which is the most important adaptive tool that helps to maintain fetal viability.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** sexually transmitted infections, pregravid preparation, placenta, morphological analysis, immunohistochemical analysis, expression of CD34 in the placenta.

## Вступ

Вагітні жінки з безплідністю та інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі становлять групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції [12,18,24,]. У разі виникнення або загострення інфекційного процесу під час вагітності плацента відіграє роль центральної ланки, виконує складні й багатогранні функції бар'єрного органа та є своєрідним екстракорпоральним органом імунітету плода. Реалізація захисних властивостей плаценти залежить від характеру збудника та шляхів інфікування, а особливості будови цього органа визначають своєрідність розвитку інфекційного процесу. Частота запальних змін у плаценті при інфекційних захворюваннях, за даними різних авторів, коливається в межах від 11% до 78,4%. Характер морфологічних змін у плаценті при інфекційній патології залежить від виду збудника, часу, шляху зараження, терміну вагітності при інфікуванні [4,6,13,22]. Дані літератури заперечують твердження про трансплацентарну передачу інфекції плода без ушкодження структур плаценти. Таке спрощене уявлення про зміни фетоплацентарного комплексу при інфекції можна пояснити неадекватністю застосованих методів дослідження, насамперед неповним виявленням збудників або їхніх антигенів, а також недостатнім використанням лабораторних методів, які дають змогу вивчити інфекційний процес паралельно в плаценті, організмі матері, плода та новонародженого [7]. Залежні від багатьох факторів і мінливі взаємозв'язки в системі «мати—плацента—плід» уявляються нам досить складними та багатфакторними, а фізіологічні механізми їхнього формування і реалізації доведеться, мабуть, вивчати ще багатьом поколінням дослідників. Плацента виконує практично всі функції, притаманні організму матері, — дихальну, поживну, гормональну, захисну та інші. Під впливом несприятливих факторів у ній відбуваються два протилежно спрямовані процеси: з одного боку, порушення структури та функції, а з іншого — розвиток компенсаторно-захисних механізмів [2,9,10,21,25]. Фізіологічний перебіг гестації, стан плода під час вагітності та пологів значною мірою залежать від спроможності плаценти підтримувати на достатньому рівні функціональні здібності. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, у цьому зв'язку, можна використовувати як маркер впливу хронічно-

го інфекційного фактора на фетоплацентарний комплекс у цілому [15,17,20,23]. Більшість дослідників вважають, що вивчення особливостей морфології плаценти в жінок групи високого інфекційного ризику є «золотим стандартом» діагностування внутрішньоутробної інфекції [1,4–7,19,26].

Зниження експресії маркера CD34 спостерігається в плацентах при пролонгованій та істинно перенесеній вагітності, а це свідчить про виражені патоморфологічні порушення в плацентарному комплексі [3]. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яку оцінюють за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Це — маркер раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу, ендотеліальних клітин. Доведено індукуючу роль ендотеліальних молекул адгезії в процесі цитотрофобластичної інвазії [8]. Підвищення або зменшення експресії цього маркера свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона. CD34 візуалізує ендотеліальне вистелення судин усіх типів: широких артеріол і венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У проміжних і термінальних гілках у 25–30% ворсин виявляють так звані синцитіокапілярні мембрани. Ворсини характеризуються зближенням, синцитіотрофобласт при цьому стоншений і формує найтонші ділянки плацентарного бар'єру, які забезпечують максимальну дифузійну здатність плаценти наприкінці вагітності [3].

**Мета** дослідження — оцінити макроскопічні, гістологічні, морфологічні й імуногістохімічні зміни плацент; вивчити особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 в судинному руслі вілльозного дерева плаценти в породіль з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

## Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано морфологічне, імуногістохімічне дослідження та рівень експресії CD34 плацент від породіль з ІПСШ в анамнезі. І (основна) група — 25 плацент від породіль, яким проведено прегравідарну підготовку перед циклом ДРТ, з акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та ліку-

вально-профілактичних схем; II (контрольна) група – 25 плацент від породіль, яким виконано загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи.

У разі використання загальногістологічного методу матеріал оброблено в парафіновій заливці, зрізи пофарбовано гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван Гізоном. За допомогою імуногістохімічних методів оцінено площу експресії та оптичну щільність CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент. У дослідженні плацент використано органометричний, макроскопічний, загальногістологічний методи.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за загальноприйнятими параметричними методами з використанням стандартного пакету «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [14,16].

### Результати дослідження та їх обговорення

Особливості прегравідарного фону, акушерські та перинатальні ускладнення, клініко-лабораторні маркери функціональної спроможності фетоплацентарного комплексу, показники гормонального та імунологічного гомеостазу вагітних, які становлять групу високого ризику щодо розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу, можна вважати відображенням складних адаптаційних компенсаторно-приспосувальних реакцій, на тлі яких розвивається гестація. Отже, для з'ясування фізіологічних механізмів формування приспосувально-захисних реакцій у системі «мати—плацента—плід» і патогенетичних особливостей їхніх порушень доцільним після розродження є вивчення морфофункціональної будови плаценти в цих вагітних. Остаточним підтвердженням описаних відмінностей перебігу вагітності, акушерських і перинатальних наслідків розродження у вагітних із ПСШ в анамнезі [11], які отримували прегравідарну підготовку перед циклами ДРТ, є результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент цих жінок.

За отриманими результатами гістологічного дослідження плацент від жінок I групи переважали прояви компенсаторних процесів, відмічалася значно менша вираженість патоло-

гічних змін. У цілому, компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти можна представити, як складний динамічний процес адаптації елементів плацентарного бар'єру, що включає зміни на субклітинному, клітинному і тканинному рівнях та спрямований на підтримку гомеостазу фетоплацентарної системи відповідно до потреб плода, який розвивається. Морфологічний субстрат компенсаторно-приспосувальних реакцій у нормі і при патології є подібним. При хронічній плацентарній недостатності рівень цих реакцій у плаценті знижується, хоча в периферичних відділах плаценти деякі показники її функціональної активності виявляються іноді навіть вищими, ніж у нормі. Очевидно, периферична частина плаценти є своєрідною резервною зоною для компенсаторних реакцій.

Плацентарно-плодовий коефіцієнт у жінок I групи був вірогідно вищим, ніж у жінок II групи, і становив 0,17 проти 0,15. Особливості морфологічного вивчення плацент у жінок досліджуваних груп наведено в таблиці. При гістологічному дослідженні плацент від жінок I групи відмічалася переважно морфологічна картина, характерна для початкової форми хронічної плацентарної недостатності. Патологічні зміни виражалися в потовщенні і розволокненні базальних мембран із відкладанням між ними аморфної та фібриноїдної речовини. У деяких судинах середнього калібру виявлялися тромби з наступним відкладенням кальцію та ущільненням навколишньої плацентарної тканини, відмічалася вогнищева відносна незрілість плаценти, яка характеризувалася нерівномірним дозріванням котиледонів у вигляді варіантів гіповаскуляризованих ворсинок і затримки структурно-функціональної спеціалізації синцитіотрофобласту. Спостерігалось зменшення розгалуження кровоносних судин, у результаті чого капіляри займали переважно центральне та парацентральне положення. Дистрофічні та некротичні процеси, із заміною хоріального епітелію фібриноїдними масами, виявлялись у незначній кількості кінцевих ворсин, що, імовірно, було проявом імунного захисту і відносилося до приспосувальних механізмів. На материнській частині плаценти виявлялися невеликі петрифікати.

Компенсаторні зміни морфологічно представлені субепітеліальним розташуванням капілярів дрібних ворсин; ангіоматозом середніх і дрібних ворсинок; розширенням отворів центрально розташованих капілярів; достовірним

Таблиця

## Морфологічна оцінка структурних компонентів плаценти (бали)

Показник	Група жінок	
	I (n=25)	II (n=25)
Міжворсинчастий фібриноід	1,2±0,02**	3,0±0,01
Псевдоінфаркти	2,1±0,01**	4,2±0,02
Афункціональні зони	1,4±0,02**	3,2±0,02
Міжворсинчасті крововиливи	0,8±0,02**	2,6±0,02
Ангіоматоз	1,2±0,01**	2,2±0,01
Синцитіальні вузли	0,8±0,03**	2,6±0,01
Морфофункціональна активність синцитіотрофобласту	0,4±0,02**	2,8±0,01
Активність периферичного цитотрофобласту	0,6±0,03**	2,6±0,01
Судини опорних ворсин	0,8±0,02**	2,4±0,02
Термінальні спеціалізовані ворсини	1,2±0,02**	3,2±0,02
Кальцифікати	4,2±0,03	1,6±0,03**

Примітки: достовірність щодо II групи — \*p<0,05; \*\*p<0,01.

збільшенням відсоткового вмісту спеціалізованих термінальних ворсинок; синусоїдальним розширенням отворів капілярів дрібних ворсинок; достовірним зменшенням об'єму строми.

У плацентах від жінок I групи переважали компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді помірного розширення та повнокров'я судин і набряку строми окремих ворсин, разом з ознаками їхньої функціональної гіперплазії, новоутворенням значної кількості термінальних ворсин малого діаметра, деякі з яких виявлялися недостатньо васкуляризованими. Більшість ворсин малого діаметра були вкриті синцитіотрофобластом, разом із підвищенням кількості синцитіальних бруньок у термінальних хоріальних ворсинах. Строма ворсин містила помірну кількість фібробластичних елементів, вогнища фіброзу та пучки сполучнотканинних і колагенових волокон. У разі збереження плацентарної архітектоники інколи зустрічалися відкладання фібриноїду на поверхні трофобласту і в міжворсинчастому просторі, що, на нашу думку, носило адаптаційно-приспосувальний характер і забезпечувало захист елементів плодового походження від материнської імунної агресії. Суттєвого зменшення межворсинчастого простору в усіх випадках не було, що разом із наявністю повноцінної розгалуженої хоріальної структури зумовлювало достатню площу ефективної поверхні для адекватного метаболічного обміну між матір'ю та плодом. Ознаки дистрофії децидуальних клітин і амніотичного епітелію не носили генералізованого характеру та супроводжувалися збільшенням кількості периферичних трофобластичних елементів у децидуальній оболонці, унаслідок другої хвилі їхньої міграції в спіральні артерії.

Стан вільозного дерева — один із важливих критеріїв повноцінності плаценти. У плацентах I групи спостерігалось збільшення генерацій проміжних зрілих і незрілих ворсин, характерних для більш ранніх термінів вагітності. Зміни в мікроциркуляторному руслі ворсин хоріона мали різний ступінь вираження — від слабкого до помірного та вираженого. У досліджуваних плацентах II групи спостерігалися такі інволюційно-дистрофічні зміни, як старі білі інфаркти, синцитіокапілярні мембрани в термінальних ворсинах хоріона, синцитіальні вузлики і бруньки, відкладення фібриноїду в інтравільозному просторі та солей кальцію в масах фібриноїду. Позитивне імунозабарвлення мишачих моноклональних антитіл до CD34 спостерігалось у всіх препаратах в ендотелії капілярів ворсинчастого хоріона. Встановлено, що ендотелій капілярів ворсинчастого хоріона в жінок II групи був менш залучений в експресію CD34, ніж у I групі. Найбільша площа експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент спостерігалась в I групі і становила 9,49±0,47%, у II групі вона була меншою в 1,29 раза (7,34±0,15%; p<0,01) Найбільша оптична щільність експресії CD 34 у ворсинчастому хоріоні плацент відмічалась в жінок II групи (0,22±0,01 у.о.), яка перевищувала аналогічну в пацієнток I групи (0,20±0,01 у.о.) — в 1,25 раза (p<0,01).

У разі використання методів ДРТ, у зв'язку із застосуванням великої кількості гормональних препаратів та активацією інфекційних процесів, виникають патологічні зміни процесів імплантації, васкуляризації, а потім — плацентажії, що може привести до формування плацентарної дисфункції. Одним із важливих параметрів функціональної активності плаценти є васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка оцінюється



за характером експресії ендотеліального маркера CD34. Отримані в проведеному дослідженні дані свідчать про більш інтенсивне накопичення CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент при зменшенні площі експресії. Статистично значуще збільшення площі експресії маркера CD34 в I групі порівняно з II групою, найімовірніше, свідчить про компенсацію процесів васкуляризації ворсинчастого хоріона (а це може розглядатися як показник збереження ростової і функціональної активності хоріона), а в подальшому – про збільшення функціональної активності плаценти в породіль I групи.

### Висновки

Морфологічні зміни в плацентах жінок I групи максимально наближені до компенсаторно-приспосувальних при компенсованій формі плацентарної. Вони характеризуються збільшенням строми ворсинок, розширенням міжворсинчастого простору, збільшенням кількості котиледонів і наближенням їх до субепітеліаль-

ної поверхні ворсинок, збільшенням кількості синцитіальних вузликів та бруньок.

Особливостями експресії CD34 у ворсинчастому хоріоні плацент від породіль I групи є зниження площі експресії CD34 з інтенсивністю, яка не відрізняється від фізіологічної, а в плацентах жінок II групи є одночасне зниження площі і збільшення інтенсивності експресії CD34.

Отже, на підставі отриманих даних можна вважати, що в разі прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ та комплексної корекції дисадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних із ІПСШ в анамнезі включаються всі структурні механізми адаптації плаценти, які дають змогу зберегти морфометричні та дифузійні показники ворсинчастого дерева на рівні стійкої компенсації, що є найважливішим пристосувальним засобом, який допомагає підтримувати життєздатність плода.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

- Ahababov RM. (2017). Profilaktyka ta likuvannya platsentarnoyi dysfunktsiyi u vahitnykh z infektsiyeyu nyzhn'oho viddilu sechovyvidnykh shlyakhiv [dysertatsiya]. Kyiv: Natsionalna medychna akademiya pisyadyplomnoyi osvity imeni P.L. Shupyka: 177.
- Ancheva IA. (2016). Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury). Bukovinskiy medichniy visnik. 20 (77): 196–199. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.44>
- Burkitova AM, Polyakova VO, Bolotskikh VM, Kvetnoy IM. (2019). Osobennosti stroyeniya platsenty pri perenoshennoy beremennosti. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 68 (6): 73–86.
- Chernyak MM, Korchyńska OO. (2015). Suchasny stan problemy platsentarnoyi dysfunktsiyi u zhinok z obtyazhenym akusherskym anamnezom. Probl klin pediatriyi. 4 (30): 42–48.
- Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. (2015). The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. Clin. Epigenetics. 7 (1): 87.
- Didenko LV, Chernenko TS. (2018). Prohnozuvannya i profilaktyka uskladnen vahitnosti. Pediatriya, akusherstvo ta hinekol. 1: 52–53.
- Fedorova MV. (1997). Platsentarnaya nedostatochnost. Akusherstvo i ginekol. 5: 40–43.
- Fedorova MV, Smirnova TL. (2013). Immunogistokhimicheskiye razlichiya platsent pri prolongirovannoy i istinno perenoshennoy beremennosti. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 3: 560–563.
- Holovachuk OK, Kalinovska IV. (2014). Klinichna otsinka platsentarnoyi dysfunktsiyi u vahitnykh iz henitalnymy infektsiyamy. Perynatol pedyatr. 4: 31–33.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsathong P, Kim JS. (2015). Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. 213 (4): 53–69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
- Krotik OI. (2022). Obstetric and perinatal outcomes of childbirth after ART in women with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 1 (158): 25–33. [Кротик ОІ. (2022). Акушерські та перинатальні наслідки розродження після ДРТ в жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. Український журнал Здоров'я жінки. 1 (158): 25–33]. doi: 10.15574/HW.2022.158.25.
- Kulakov VI, Ordzhonikidze NV, Tyutyunik VI. (2004). Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya. Moskva: 494.
- Laba OV. (2021). Profilaktyka porushen fetoplatcentarnoho kompleksu u zhinok iz ryzykom i zahrozoyu peredchasnykh polohiv (Ohlyad literatury). Reproduktyvne zdorovya zhinky. 2: 32–36.
- Lang TA, Sesik M. (2011). Kak opisyivat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА, Сесик М. (2011). Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая Медицина: 480].
- Makarenko MV, Govseyev DA, Popovskiy AS. (2015). Rol urogenitalnoy infektsii v pregravidarnoy podgotovke zhenshchin fertilnogo vozrasta. Zdorovye zhenshchiny. 1 (97): 118–121.

16. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
17. Pekar AYU, Mitsoda RM. (2016). Osoblyvosti funktsionalnoho stanu fetoplatsentarnoho kompleksu u vahitnykh z Epshteyna—Barr virusnoyu infektsiyeyu. Zaporozhskyy med zhurn. 1: 64–67.
18. Rischuk SV, Kahiani EI, Tatarova NA, Mirskiy VE, Dudnichenko TA, Melnikova SE. (2016). Infektsionno-vospalitelnyie zabolovaniya zhenskikh polovyyih organov: obschie i chastnyie voprosyi infektsionnogo protsessa: uchebnoe posobie. St. Petersburg: Izd-vo SZGMU imeni II Mechnikova: 84.
19. Rozhkovska NM, Sadovnycha OO. (2014). Kliniko-morfologichni kharakterystyky fetoplatsentarnoho kompleksu u vahitnykh iz zalizodefitsytnoyu anemiyeyu na tli khronichnoyi urohenital'noyi infektsiyi. Dosyahnennya biol med. 1 (23): 58–61.
20. Shcherbyna MO, Vyhivska LA. (2018). Perynatalni infektsiyi — aktualna problema s'ohodennya. Akusherstvo. Hinekolo. Henetyka. 4 (2): 25–32.
21. Sukharyev AB, Hrinkevych TM. (2011). Vyskhidne infikovannya ploda yak prychna formuvannya platsentarnoyi nedostatnosti. Klinichni ta ekhohrafichni proyavy. Visn. Sum. derzh. un-tu. Ser. Medytsyna. 2: 124–127.
22. Sukhikh GT, Vanko LV, Khodzhayeva ZS. (2008). Endotelialnaya disfunktsiya v geneze perinatalnoy patologii. Akusherstvo i ginekolo. 5: 3–7.
23. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, et al. (2019). Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. Placenta. 75: 62-67. doi: 10.1016/j.placenta.2019.01.003.
24. WHO. (2016). World Health Organization. Global health sector strategy on sexually transmitted infections. Geneva: 64. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246296>.
25. Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. (2017). Platsentarnaya dysfunktsyya. Mizhnar med zhurn. 23 (2): 47–51.
26. Yanyuta SM. (2002). Zatrymka rozvytku ploda (patohenez, prohnozuvannya, profilaktyka i likuvannya). Avtoreferat. Kyiv: In-t pediatriyi, akusherstva ta hinekolojiyi AMN Ukrayiny vydavets: 36.

**Відомості про авторів:**

**Кротік Олена Ігорівна** — к.мед.н., докторант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1677-6634>.

Стаття надійшла до редакції 26.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 618.177-089.888.11-06:618.11-008.64-036.8

О.О. Чайка

## Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 27-31; doi 10.15574/HW.2022.161.27

**For citation:** Chayka OO. (2022). Effectiveness of in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs in patients with a predicted poor ovarian response. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 27-31; doi 10.15574/HW.2022.161.27

**Мета** — показати ефективність програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами; дослідити перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у них.

**Матеріали та методи.** I група — 75 жінок, у яких контролювану стимуляцію супероуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-релізинг гормону. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких стимуляцію супероуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. Підтвердження або виключення біохімічної вагітності здійснено шляхом визначення рівня загального хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові за 14 днів після перенесення ембріона. Обробку даних виконано з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0».

**Результати.** Частота скасування циклу ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи: у I групі вона становила 2 (2,7%) випадки проти 8 (12,3%) випадків у II групі ( $p < 0,05$ ). Частота відміни циклу ЕКЗ серед пацієнток I групи була достовірно нижчою, ніж серед пацієнток II групи (ВШ=0,205; 95% ДІ: 0,048–0,87;  $p < 0,05$ ). Процедуру перенесення ембріонів проводили 73 жінкам I групи та 57 пацієнткам II групи. Частота настання вагітності на протокол ЕКЗ і на перенесення ембріонів становила 41,1% (30/73) і 36,8% (21/57) відповідно. Відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність) відмічали в 1 (3,3%) жінки I групи та в 1 (4,8%) пацієнтки II групи. Вагітність, що не розвивається, у терміні до 12 тижнів діагностували у 2 (6,6%) жінок I групи та в 3 (14,2%) пацієнток II групи. Вагітність, що настала після програми ЕКЗ (IVF/ICSI), завершилася пологами у 24 (32,9%) із 73 жінок I групи та в 13 (22,8%) із 57 жінок II групи.

**Висновки.** У жінок, у яких контролювану стимуляцію супероуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-релізинг гормону, порівняно з жінками, у яких стимуляцію супероуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами, частота настання вагітності та завершення її пологами була достовірно вищою.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, стимуляція яєчників, сечові та рекомбінантні гонадотропіни, ефективність настання вагітності.

### Effectiveness of in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs in patients with a predicted poor ovarian response

O. O. Chayka

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to show the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs in infertile women with a predicted poor ovarian response to stimulation with various gonadotropins and to study the course of pregnancy, childbirth and the condition of their newborns.

**Materials and methods.** The Group I is 75 women, the controlled stimulation of superovulation in which by urinary gonadotropins was performed in the protocol with the use of gonadotropin-releasing hormone antagonist. The Group II (comparison) is 65 women, the stimulation of superovulation in which was carried out according to an analogical scheme with recombinant gonadotropins. Confirmation or exclusion of biochemical pregnancy was carried out by determining the level of total human chorionic gonadotropin in blood serum 14 days after embryo transfer. Data processing was carried out using the Stat Soft Statistica 8.0 software package.

**Results.** The frequency of cancellation of IVF cycle (IVF/ICSI) in the patients of the Group I was reliably lower than among the patients of the Group II: in the Group I it was 2 (2.7%) cases against 8 (12.3%) cases in the Group II ( $p < 0.05$ ). IVF cycle cancellations among the patients of the Group I was reliably lower than among the women of the Group II (OR=0.205; 95% CI: 0.048–0.87;  $p < 0.05$ ). Embryo transfer procedure was performed for 73 women of the Group I and 57 patients of the Group II. The frequency of pregnancy on the IVF protocol and embryo transfer was 41.1% (30/73) and 36.8% (21/57), respectively. Absence of the further embryo development after implantation (biochemical pregnancy) was registered in 1 (3.3%) woman of the Group I and 1 (4.8%) patient of the Group II. Non-developing pregnancy up to 12 weeks was diagnosed in 2 (6.6%) women of the Group I and 3 (14.2%) patients of the Group II. Pregnancy that occurred after the IVF/ICSI program resulted in childbirth in 24 (32.9%) women out of 73 of the Group I and 13 patients out of 57 (22.8%) of the Group II.

**Conclusions.** In women who underwent the controlled stimulation of superovulation by urinary gonadotropins in the protocol using gonadotropin-releasing hormone antagonist compared to women who underwent the stimulation of superovulation with recombinant gonadotropins according to an analogical scheme, the frequency of pregnancy and completion of pregnancy by childbirth was reliably higher.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** infertility, assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, urinary and recombinant gonadotropins, effectiveness of pregnancy onset.

## Вступ

Існуючі алгоритми проведення програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) передбачають ретельний аналіз репродуктивного здоров'я жінки з метою підбору найбільш ефективного протоколу та оптимального дозування препаратів. Численні фактори, такі як вік та інші соціально-демографічні показники, дані анамнезу щодо наявності гінекологічних захворювань та екстрагенітальної патології, а також історія лікування безпліддя кожної пацієнтки обумовлюють потребу в індивідуалізованому підході до лікування. Однак більшість з означених факторів впливають на такий інтегральний показник, як оваріальний резерв, тобто на функціональний резерв яєчника, що визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною, у тому числі у відповідь на стимуляцію [3,9,20,21,26].

На думку багатьох вчених, доцільно розглядати питання проведення циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у пацієнок із нормальним і низьким оваріальним резервом [6,7,11]. Клінічне значення цього поділу виявляється в тому, що очікувано часто пацієнтки з низьким оваріальним резервом або ж, як його називають, «бідним», «зниженим», характеризуються недостатньою реакцією на контрольовану стимуляцію яєчників, тобто в ході проведення маніпуляції отримують меншу кількість ооцитів або взагалі неефективність стимуляції, а в разі отримання ембріонів — їхню незадовільну якість [3]. Підхід до ведення таких пацієнок є іншим: можливе використання модифікованих протоколів контрольованої стимуляції яєчників, призначення гормональних препаратів різного типу (андрогенів, комбінованих оральних контрацептивів) до початку протоколу. Це дає змогу підвищити показники клінічної ефективності ЕКЗ [11]. На жаль, саме пацієнтки з передбачувано поганою відповіддю становлять валову частку тих, хто звертається до методики (IVF/ICSI) [9]. Підходи до їхнього ведення відрізняються порівняно із загальною когортою жінок із нескомпрометованим оваріальним резервом, зокрема, з позицій визначення препарату та дозування гонадотропінів, що потребує детальнішого розгляду. Передумовою для дослідження порівняльної ефективності використання препаратів гонадотропінів принципово різного походження (отриманих із сечі жінок

у менопаузі та рекомбінантних) є різний ступінь їхньої чистоти, однорідності складу, а також незначні відмінності в будові молекули, зокрема її вуглеводневих компонентів, які є більш близькими до ендогенних за умов використання препаратів людського менопаузального гонадотропіну (лМГ) [6,14,16,18]. Зокрема, вважається, що очищений сечовий *фолікулостимулюючий гормон* (сФСГ) має порівняно з попередниками численні переваги, зокрема, нижчі необхідні дози, здатність вводитися підшкірно, меншу варіабельність концентрації залежно від партії препарату, можливість індивідуалізації протоколів відповідно до потреб пацієнта, кращий контроль розвитку фолікулів, менший ризик багатоплідної вагітності та розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [1,2,4,12].

З огляду на це наявність на ринку препаратів обох груп здається чітко обґрунтованою. Важливим моментом, який свідчить на користь використання препаратів, отриманих із біологічних рідин, є порівняно нижча вартість лікування ними. Однак численні дослідження, що оцінювалися авторами систематичних оглядів, присвячені питанню порівняння клінічної ефективності застосування лМГ та їхніх похідних порівняно з рекомбінантними гонадотропінами [5,8,10,17,23]. Неодноразово проводилися конкретні дослідження з питань порівняльної ефективності застосування менопаузальних гонадотропінів та їхніх рекомбінантних аналогів [15].

Однак дослідження останніх років показали, що альтернативне використання лМГ або рекомбінантного *фолікулостимулюючого гормону* (рФСГ) пацієнтами з поганою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників не призводить до статистично значущої різниці в показниках ефективності (IVF/ICSI) у протоколах з антагоністами *гонадотропін-релізинг гормону* в цих двох групах. В обох групах спостерігалися порівнянні показники рівнів клінічної вагітності (30,8% проти 29,4%), показники імплантації на один перенесений ембріон (62,3% проти 61,7%) і частоти викиднів на одну вагітність (33,3% проти 30,0%). І хоча число перенесених ембріонів на один ооцит розміром понад 14 мм становило 54,0% проти 44,8%, а коефіцієнт пологів на вагітність — 16,7% проти 10%, жоден із цих показників статистично достовірно не відрізнявся [22]. Однак у новіших дослідженнях наводяться інші дані. Зокрема, метааналіз 2014 року відзначає значно вищі показники



клінічної вагітності, які спостерігаються на тлі застосування комбінації рФСГ та рекомбінантного лютеїнізуючого гормону (рЛГ) порівняно з використанням рФСГ самостійно в загальній популяції жінок, проаналізованій у цьому огляді (ВР=1,09; 95% ДІ: 1,01–1,18) та в пацієнток із поганою відповіддю (ВР=1,30; 95% ДІ: 1,01–1,67) [12]. Отже, спостерігається відносно збільшення показника клінічної вагітності на 9% у загальній популяції та на 30% у пацієнток із поганою відповіддю, що дає змогу припустити можливу користь додаткового застосування рЛГ у жінок із поганою відповіддю на стимуляцію яєчників [22,24]. Щодо порівняння ефективності застосування комбінації рекомбінантних препаратів (рФСГ+рЛГ) та лМГ у пацієнток зі знизеним оваріальним резервом, то такі дослідження також існують. Y. Wang та співавт. (2020) виявили результати, що різняться в різних вікових категоріях пацієнток, а це можна пов'язати з різними параметрами овуляторного резерву в таких категорій пацієнток. Зокрема, для жінок вікової групи від 30 років отримано вищі показники клінічної вагітності на пацієнта (ВР=4,48; 95% ДІ: 1,15–17,46) та кількості живонароджень на початий цикл (ВР=1,69; 95% ДІ: 1,96–2,71) у групі жінок, яким вводили рФСГ+рЛГ порівняно з лМГ. Для пацієнток вікової групи до 30 років комбінація препаратів рФСГ та рЛГ дає змогу отримати більшу кількість ооцитів, однак меншу кількість високоякісних ембріонів. Тому дослідники роблять висновок про можливу вищу ефективність схеми з рФСГ+рЛГ порівняно з лМГ у жінок віком від 30 років. Однак вчені зазначають, що, зважаючи на низьку кількість досліджень, питання потребує подальшого вивчення [25]. Тому ми вирішили дослідити клінічну ефективність програм ЕКЗ у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників залежно від стимуляції різними гормональними препаратами в протоколі ЕКЗ (IVF/ICSI).

**Мета** дослідження — показати ефективність програм ЕКЗ у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами; дослідити перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у них.

### Матеріали та методи дослідження

Залежно від гормональної терапії в протоколі ЕКЗ (IVF/ICSI) обстежених пацієнток поділено на групи. Основна (клінічна) I група — 75 жі-

нок, у яких контрольовану стимуляцію супер-овуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів *гонадотропін-релізінг гормону*. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. Підтвердження або виключення біохімічної вагітності здійснено шляхом визначення рівня загального хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові за 14 діб після перенесення ембріона. У подальшому проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у цих пацієнток. При підрахунку результатів застосовано методи, прийняті медико-біологічної статистикою, викладені в керівництві Мінцера О.П. Обробку даних проведено з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0» [13,19].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Частота скасування циклу ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи. Так, у I групі вона становила 2 (2,7%) випадки проти 8 (12,3%) випадків у II групі ( $p < 0,05$ ). Крім того, імовірність відміни циклу ЕКЗ у пацієнток I групи була достовірно нижчою, ніж серед жінок II групи (ВШ=0,205; 95% ДІ: 0,048–0,87;  $p < 0,05$ ).

Результативність програм ЕКЗ (IVF/ICSI) оцінювали за частотою настання вагітності на проведений цикл і перенесення ембріонів у порожнину матки, частотою пологів і частотою невдалих спроб. Процедуру перенесення ембріонів провели 73 жінкам I групи та 57 жінкам II групи. Частота настання вагітності на протокол ЕКЗ та на перенесення ембріонів становила 41,1% (30/73) та 36,8% (21/57) відповідно. Відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність) зареєстрували в 1 (3,3%) жінки I групи та в 1 (4,8%) пацієнтки II групи. Вагітність, що не розвивається, у терміні до 12 тижнів діагностували у 2 (6,6%) жінок I групи та в 3 (14,2%) жінок II групи. Вагітність, що настала після програми ЕКЗ (IVF/ICSI), завершилася пологами у 24 (32,9%) із 73 жінок I групи та в 13 (22,8%) із 57 пацієнток II групи.

Таблиця 1  
Перебіг першої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=27)	II (n=17)
Загроза переривання	19 (70,4)	12 (70,5)
Завмерла вагітність	2 (6,6)*	3 (14,2)
Самовільне переривання	1 (3,3)*	1 (7,1)
Гестаційна анемія	12 (44,4)	7 (41,2)

Примітка: \* — достовірність щодо II групи,  $p < 0,05$ .Таблиця 2  
Перебіг другої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=24)	II (n=13)
Загроза переривання	9 (37,5)	5 (38,4)
Анемія вагітних	10 (41,6)	6 (46,1)
Прееклампсія	3 (12,5)	2 (15,3)
Плацентарна дисфункція	8 (33,3)	4 (30,7)
Затримка росту плода	5 (20,8)	3 (23,1)

Слід зазначити, що ймовірність настання вагітності серед пацієнток I групи була достовірно вищою, ніж серед пацієнток II групи (ВШ=9,1; 95% ДІ: 1,034–80,093;  $p < 0,05$ ). Частота невдалих спроб ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок II групи зі слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію рекомбінантними гонадотропінами становила 63,2% (36/57).

Перебіг першої половини вагітності в обстежених пацієнток наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, частота основних ускладнень вагітності в обстежених пацієнток I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи. Частота завмерлої вагітності та самовільного переривання вагітності спостерігалася достовірно менша в пацієнток I групи — 6,6% та 3,3% проти 14,2% і 7,1% у II групі;  $p < 0,05$ . Це, на нашу думку, можна

пояснити погіршенням показника виживання 5 і 6-денних ембріонів; зменшенням відсотка ембріонів гарної якості серед 5 та 6-денних ембріонів у пацієнток II групи на ембріональному етапі ЕКЗ.

Перебіг другої половини вагітності в обстежених вагітних наведено в таблиці 2.

Слід зазначити, що в обстежених пацієнток спостерігали загрозу переривання (37,5% проти 38,4%), гестаційну анемію (41,6% проти 46,1%), розвиток прееклампсії (12,5% проти 15,3%), плацентарну дисфункцію (33,3% проти 30,7%), яка проявлялася синдромом затримки розвитку плода (20,8% проти 23,1%). Достовірних відмінностей між групами дослідження не виявили. Пологи в термін наступили у 20 (83,3%) вагітних I групи та в 11 (84,6%) жінок II групи. Передчасні пологи становили 16,7% у I групі проти 15,4% у II групі. Частота кесаревого розтину склала 45,8% у I групі проти 46,1% у II групі. Народилося живими 24 дитини в I групі та 13 дітей у II групі. Перинатальної смертності не відмітили в жодній групі.

## Висновки

У жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперувуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів *гонадотропін-рилізинг гормону*, порівняно з жінками, у яких стимуляцію суперувуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами, частота настання вагітності та завершення її пологами була достовірно вищою.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

- Aboubakr M, Elnashar A. (2017). Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinisation) in IVF: an overdue update. *J. Assist. Reprod. Genet.* 27 (4): 149–155.
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. (2008). Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 16: 81–88.
- Amirova AA, Nazarenko TA, Kolesnichenko TV, Mishieva NG. (2011). Analiz vzaimosyazi mezhdu kliniko-anamnesticheskim, kliniko-laboratornyimi dannymi, osobennostyami induksii superovulyatsii i ishodami EKO i EKO/IKSI. *Problemy reproduktsii.* 1: 73–77. [Амирова АА, Назаренко ТА, Колесниченко ТВ, Мишиева НГ. (2011). Анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими, клинико-лабораторными данными, особенностями индукции суперувуляции и исходами ЭКО и ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции.* 1: 73–77].
- Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Veen F, Bossuyt PM, Wely M. (2008). Urinary HMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 23: 310–315.
- Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A, Archibong EI, Coskun S, Sobande AA. (2004, Jan). Is recombinant follicle-stimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit.* 10 (1): P16–9.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC et al. (2011). ESHRE consensus on definition of poor response|| to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 26 (7): 1616–1624.
- Ferraretti AP. (2014). Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. 82: 1521–1526.
- JiZ, QuanX, LanY, ZhaoM, TianX, YangX. (2019). Gonadotropin versus Follicle-Stimulating Hormone for Ovarian Response in Patients Undergoing in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp.* 92.
- Jirge PR. (2016). Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 9 (2): 63–69.

10. Kett KDzh. (1998). Gonadotropnyie gormony adenogipofiza. Reproductivnaya endokrinologiya (perevod s angl.). 1: 109–159 [Кэтт КДж. (1998). Гонадотропные гормоны аденогипофиза. Репродуктивная эндокринология (перевод с англ.). 1: 109–159].
11. Kogan Iyu, Gzgzyan EA, Lesik. (2018). Protokoly stimulyatsii yaichnikov v tsiklah EKO. Rukovodstvo dlya vrachev. GEOTAR-Media: 160. [Коган ИЮ, Гзгзян ЕА, Лесик. (2018). Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа: 160].
12. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G et al. (2017). Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 13: 445–452.
13. Lang TA, Sesik M. (2011). Как opisivayt statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА, Сесик М. (2011). Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая Медицина: 480].
14. Leão RB, Esteves SC. (2014). Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics (Sao Paulo). 69 (4): 279–293.
15. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. (2014. Feb). Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 20 (12): 17.
16. Lunenfeld B. (2004). Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update. 10 (6): 453–467.
17. Matorras R, Prieto B, Exposito A et al. (2019). Mid-follicular LH supplementation in women 35–39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. Reprod. Biomed. Online. 19: 879–887.
18. Mennini FS, Marcellusi A, Viti R et al. (2018). Probabilistic cost-effectiveness analysis of controlled ovarian stimulation with recombinant FSH plus recombinant LH vs. human menopausal gonadotropin for women undergoing IVF. Reprod Biol Endocrinol. 16 (1): 68.
19. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
20. Nazarenko TA. (2008). Stimulyatsiya funktsii yaichnikov. MEDpress-inform: 272. [Назаренко ТА. (2008). Стимуляция функции яичников. МЕДпресс-информ: 272].
21. Nazarenko TA. (2013). «Bednyiy otvet». Taktika vedeniya patsientok so snizhennoy reaktsiey na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmah EKO. MEDpress- inform: 80. [Назаренко ТА. (2013). «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. МЕДпресс-информ: 80].
22. Podzolkova NM. (2012). Preodolenie «bednogo» otveta v programmah VRT: novye vozmozhnosti terapii. Problemy reproduktivnoy meditsiny. 18 (2): 77–82. [Подзолкова НМ. (2012). Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. Проблемы репродукции. 18 (2): 77–82].
23. Revelli A, Pettinau G, Basso G et al. (2015). Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Reprod Biol Endocrinol. 13: 77.
24. Ruiz BJA, Caballero JL, Roque A, Ezcurra D. (2009). Clinical experience with Pergoveris, a new formulation of rFSH and rLH in a 2:1 ratio, for treatment of suboptimal patient populations: Spanish preliminary results. Fertil. Steril. 92: S163.
25. Wang Y, Li L, Deng K, Liu J, Liu Y, Zou K, Hao G, Sun X. (2020, Aug). Comparison of the combination of recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone protocol versus human menopausal gonadotropin protocol in controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med. 13 (3): 215–226.
26. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. (2011, Apr). Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 13: 4.

**Відомості про авторів:**

**Чайка Оксана Олександрівна** — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-0131-7256>.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 618.33-06:618.177-089.888.11-02:618.3/7-06-036.7

Т.Г. Романенко, Н.В. Єсип

## Клініко-статистичний аналіз акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 32-42; doi 10.15574/HW.2022.161.32

**For citation:** Romanenko TG, Yesyp NV. (2022). Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 32-42; doi 10.15574/HW.2022.161.32

Погіршення репродуктивного здоров'я жінок обумовлює зростання частоти звернень до програм донації ооцитів та сурогатно-го (замінного) материнства. Формування в таких випадках алогенного плода пов'язане зі змінним перебігом процесу імплантації та плацентажії, що відображається в підвищеній частоті акушерських і перинатальних ускладнень. Вагомий вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду має і психологічний статус цих пацієнок, що відрізняється від такого в жінок, які виношують власну дитину і/або проходили лікування безпліддя.

**Мета** — провести порівняльний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом та вагітних, залучених до програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) із власними ооцитами.

**Матеріали та методи.** Виконано клініко-статистичний аналіз медичної документації 200 пацієнок, розподілених на дві групи: I група — 150 вагітних, залучених до програм ЕКЗ з формуванням алогенного плода, II група (контрольна) — 50 вагітних, яким здійснювалося ЕКЗ з використанням власних ооцитів жінки.

**Результати.** Серед пацієнок з алогенним плодом реєструвалася достовірно нижча частка різних ускладнень соматичного та репродуктивного анамнезу. Рівні акушерських та перинатальних ускладнень були порівнюваними або вищими щодо контрольної групи, критерії статистичної достовірності різниці виконувалися щодо показників гестаційної анемії, яка частіше реєструвалася в основній групі. Частота розроджень шляхом операції кесаревого розтину була достовірно нижчою серед вагітних з алогенним плодом. Показник середньої маси новонародженого основної групи був достовірно нижчим порівняно з контролем.

**Висновки.** Попри достовірно нижчу частоту виявлення факторів, що обтяжують соматичний та репродуктивний анамнез, пацієнтки з алогенним плодом характеризуються порівнюваними або вищими показниками частоти акушерських і перинатальних ускладнень, що вказує на необхідність проведення подальших досліджень щодо потенційних причин цього явища, особливостей функціонування фетоплацентарного комплексу та впливу психологічного статусу пацієнок для поліпшення алгоритму прегравідарної підготовки та антенатального супроводу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, алогенний плід, донація ооцитів, сурогатне (замінне) материнство, акушерські ускладнення, перинатальні наслідки, фетоплацентарний комплекс.

### Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus

T.G. Romanenko, N.V. Yesyp

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Deterioration of women's reproductive health causes an increase in the general number of oocyte donation and surrogacy programs. The formation of an allogeneic fetus in such cases affects the course of implantation and placentation, which is reflected in the increased frequency of obstetric and perinatal complications. The psychological status of these patients also has a significant impact on the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, which differs from that of women who are carrying their own child and/or have undergone infertility treatment.

**Purpose** — to perform a comparative clinical and statistical analysis of somatic and reproductive history, obstetric and perinatal complications in pregnant women with an allogeneic fetus and pregnant women who were involved in in vitro fertilization (IVF) programs with their own oocytes. Materials and methods. Clinical and statistical analysis of the medical records of 200 patients, who were divided into two groups, was performed: the Group I — 150 pregnant women who were involved in IVF programs with the formation of an allogeneic fetus; the Group II (control) — 50 pregnant women who underwent IVF using the woman's own oocytes.

**Results.** Among patients with an allogeneic fetus, a significantly lower number of various complications of somatic and reproductive anamnesis were recorded. The rates of obstetric and perinatal complications were comparable or higher as in the control group; the criteria for statistical significance of the difference were fulfilled for the indicators of gestational anemia, which was more often registered in the main group. The proportion of deliveries by caesarean section was significantly lower among pregnant women with an allogeneic fetus. The average weight of the newborn of the main group was significantly lower compared to the control.

**Conclusions.** Despite the significantly lower frequency of detection of factors aggravating somatic and reproductive anamnesis, patients with an allogeneic fetus are characterized by comparable or higher rates of obstetric and perinatal complications, which makes it necessary to provide further investigation of the potential causes of this phenomenon, the features of the functioning of the fetoplacental complex, and the influence of the psychological status of the patients in order to improve the algorithm of pregravid preparation and antenatal surveillance. The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, allogeneous fetus, immune tolerance, oocyte donation, surrogacy, obstetric complications, perinatal outcomes, fetoplacental complex.



## Вступ

У надскладних умовах сьогодення безпліддя залишається однією з найактуальніших медико-соціальних проблем [1,20]. Вивчення основних причин, патофізіологічних механізмів цього стану активно триває. Свідченням успіху цих досліджень є розширення панелі імплементованих методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що використовується у світі та, зокрема, в Україні [4]. Наприклад, відомо про зростання числа введених у практику лікувальних методик, що входять до переліку ДРТ, у період 1997–2016 рр.: в Європі – з 3 до 7, у США – з 4 до 10, а в Австралії та Новій Зеландії – з 5 до 8 [3]. Однак у цьому ж ретроспективному аналізі відзначаються недоліки реєстрації важливих аспектів використання ДРТ, у тому числі акушерських і перинатальних ускладнень у таких пацієнток. Відповідно, недостатньо даних щодо перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок, залучених до програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) із формуванням так званого алогенного плода, генетичний матеріал якого повністю чужорідний вагітній. До такої категорії пацієнток належать жінки, що у зв'язку з неможливістю отримати власні оцити належної якості звернулися до донорів оцитів, а також пацієнтки, які беруть участь у програмах сурогатного материнства. Фактичні дані щодо таких жінок у цілому можна вважати мінімальними, оскільки ця методика порівняно «молодша» (на противагу публікації про успішне проведення циклу ЕКЗ із власними оцитами в 1978 р., перша публікація про вагітність повністю алогенним плодом датована 1983 роком) [19,21].

А оскільки очевидно та підтвердженою є суттєва на молекулярному рівні відмінність перебігу основних критичних моментів гестації у вагітних з алогенним плодом, очікувано, що структура акушерської та перинатальної патології в цієї категорії пацієнток відрізнятиметься від такої у вагітних, які проходять програми ЕКЗ із власними оцитами [15]. Численні дослідження показують ключове значення взаємодії елементів HLA-системи (Human Leukocyte Antigen I, HLA I) матері та плода для адекватного перебігу процесів імплантації та подальшого формування плаценти [23].

Зокрема, відомо про наявність так званих «сприятливих» і «несприятливих» комбінацій

між варіантами молекул HLA-C, які експресуються клітинами позаворсинчастого трофобласту, та KIR (Killer-cell immunoglobulin-like receptors) – рецепторами, що містяться на НК-клітинах, або натуральних кілерах, зокрема, їх матковій популяції [8]. Значення взаємодії цих структур у процесі імплантації та, зокрема, ремодельованні спіральних артерій зазначає ряд дослідників [6,7,11].

Також відображенням потенційного значення розбіжностей між генами молекул HLA-системи, таких як HLA-DR, HLA-DQ, є реєстрація різних співвідношень відповідних молекул у пацієнток, у яких розвинулася або не розвинулася преєклампсія під час вагітності [22].

Важливо усвідомлювати, що до програм сурогатного материнства, які становитимуть основну фокусну групу для нас, входять пацієнтки без клінічно значущої екстрагенітальної патології, часто (зазвичай) – з неускладненим акушерським і гінекологічним анамнезом [14]. Це також може накладати певний відбиток на формування конкретних показників частоти розвитку патологічних станів під час вагітності.

Поряд із цим у таких жінок реєструється частота акушерських і перинатальних ускладнень, порівнювана з такими в пацієнток, залучених до програм ЕКЗ з використанням власних оцитів [2]. Вважається, зокрема, що в останніх виникнення акушерських і перинатальних ускладнень обумовлене, швидше за все, саме фактором, який викликав безпліддя, а не власне процедурою ЕКЗ [9,10,16]. І хоча вплив власне ЕКЗ на частоту виникнення ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду не заперечується, постає питання, чому в соматично здорових жінок за відсутності проблем із репродуктивним здоров'ям реєструються високі рівні відповідних патологічних станів [13].

Власне, висока частота реєстрації компонентів великих акушерських синдромів, зокрема, гіпертензивних розладів під час вагітності, передчасних пологів, а також таких ускладнень, як гестаційний діабет, післяпологові кровотечі та ризику народження дітей з малою масою тіла, неодноразово відзначалася вченими серед сурогатних матерів [12,24].

Окрім того, психологічний статус пацієнток, як відомо, також має суттєвий вплив на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, визначаючи можливі перинатальні наслідки [18]. Очевидно, що усвідомлене виношування плода, генетично чужорідного жінці, та-

кож накладатиме певний відбиток на психологічний статус пацієнтки. Даних щодо вивчення цього питання недостатньо, щоб повною мірою описати кількісні та якісні характеристики такого впливу. Зокрема, останнім часом науковці приділяють особливу увагу психологічному стану сурогатних матерів і вбачають необхідність їхнього ретельного супроводу під час вагітності [17,25].

**Мета** дослідження — провести порівняльний клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу, акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з алогенним плодом та вагітних, залучених до програм ЕКЗ з власними ооцитами.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено клініко-статистичний аналіз 200 історій вагітності та пологів, а також відповідних обмінних карт вагітних і медичних карт новонародженого пацієнток, які народили на базі КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» та пологових будинків м. Києва в період 2016–2020 рр. Загальна кількість пацієнток становили 200 жінок. Вагітних поділено на групи таким чином: I (основна) група — 150 жінок, у яких вагітність настала в результаті ЕКЗ з використанням чужих ооцитів із формуванням алогенного плода, II (контрольна) група — 50 жінок, у яких вагітність настала в результаті ЕКЗ з використанням власних ооцитів жінки. Окрім випадків одноплідної вагітності, до дослідження включено також історії вагітності та пологів пацієнток із дихоріальною, діамніотичною двійнею. Їхня кількість у I групі становила 7 (4,7%) випадків, у II групі — 2 (4%) випадки, різниця в кількості не була статистично достовірною.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Статистичний аналіз отриманих даних виконано в програмному середовищі «SPSS Statistics», застосування параметричних критеріїв (Т-тест для незалежних вибірок) відбувалося після проходження перевірки розподілу на нормальність, непараметричні методи (зокрема, визначення критерію відповідності Пірсона ( $\chi^2$ ), точний тест Фішера) використано за дотримання належних умов. Статистично значущими прийнято відмінності при  $p < 0,05$ .

Графічне відображення результатів здійснено за допомогою засобів програмного пакету «Microsoft Office».

### Результати дослідження та їх обговорення

Слід зазначити, що з кожним роком кількість пацієнток, які пройшли програми ЕКЗ у пологових будинках України, зростала або залишалася стабільно високою, що відповідає даним реєстрів Європейського товариства репродукції людини і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) [5,20]. Щодо кількості пацієнток з алогенним плодом, розроджених в умовах пологових будинків міста Києва, то їхня кількість також зростала. Це може бути пов'язано як і з погіршенням репродуктивного здоров'я населення, так і з розвитком програм сурогатного материнства в країні.

Встановлено, що середній вік пацієнток I групи, до якої входили вагітні з алогенним плодом, становив  $31,83 \pm 2,52$  року [95% ДІ: 31,42–32,23], а жінок II групи, залучених до програм ЕКЗ з використанням власних ооцитів, —  $32,2 \pm 2,24$  року [95% ДІ: 31,56–32,84], різниця не була статистично достовірною.

У розглянутих групах пацієнток визначалася така вікова структура (рис. 1): у групі жінок з алогенним плодом високою була частка пацієнток старшої вікової групи: від 35 років — 23 (15,3%) жінки, від 30 років до 25 років — 98 (65,3%) пацієнток. Пацієнтки віком до 30 років становили дещо менше п'ятої частки цієї групи — 29 (19,4%) жінок. Аналогічно, у групі вагітних із програм ЕКЗ з використанням власних ооцитів абсолютно домінували пацієнтки віком від 30 років — 40 (80%) жінок, при цьому кількість жінок, що народжують у віці від 35 років, дорівнювала 8 (16%). Як відомо, віковий фактор може додатково обумовлювати підвищення ризику виникнення багатьох акушерських ускладнень. Слід зазначити, що серед пацієнток II групи віком від 35 років відзначалася висока частка жінок, які народжували вперше — 32 (64%) пацієнтки. Усі жінки I групи народжували повторно, оскільки залучені до програм сурогатного материнства.

Репродуктивна функція пацієнток характеризувалася такими параметрами: середній вік менархе жінок I групи —  $12,93 \pm 1,54$  року [95% ДІ: 12,69–13,18], II групи (ЕКЗ з власними ооцитами) —  $13,42 \pm 1,81$  року [95% ДІ: 12,90–13,93], статистично значущої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Структуру причин безпліддя серед пацієнок II групи наведено на рисунку 2. Слід зазначити, що в 29 (58%) пацієнок причиною звернення до репродуктивних технологій стало саме первинне безпліддя. Як домінуючі серед загальноновідомих факторів у II групі жінок були ендокринний та трубно-перитонеальний фактор (15 (30%) і 14 (28%) випадків відповідно), чоловічий фактор обумовлював звернення до ДРТ у 6 (12%) пацієнок, матковий фактор — у 5 (10%), поєднані фактори — у 4 (8%) випадків, а у 6 (12%) жінок причина безпліддя лишилася нез'ясованою. За даними архівної медичної інформації, не можливо встановити кількість невдалих спроб ЕКЗ перед цією вагітністю. Очевидно, що I група пацієнок, до якої ввійшли сурогатні матері, не підлягала такому аналізу.

Серед пацієнок I групи запальні захворювання малого таза в анамнезі відмічалися у 4 (2,7%) жінок, що достовірно менше порівняно з II групою, у якій ці патологічні стани реєструвалися в анамнезі у 18 (36%) пацієнок;  $p < 0,001$ . Щодо захворювань шийки матки, то вони спостерігалися в анамнезі у 39 (26%) жінок, хірургічне лікування цієї патології проведено 8 (5,3%) пацієнткам. У II групі захворювання шийки матки в анамнезі фіксувалися в 17 (34%) жінок, при цьому хірургічне лікування (діатермоексцизія, діатермокоагуляція) здійснено 9 (16%) пацієнткам, різниця в показниках виявлення захворювань шийки матки між I та II групами не була статистично достовірною.

Слід зазначити, що оперативні втручання на придатках проведено 2 (1,3%) жінкам I групи, що достовірно нижче порівняно з аналогічним показником пацієнок II групи (8 (16%) випадків);  $p < 0,001$ . Щодо інших оперативних втручань на органах репродуктивної системи, то пацієнтки I групи характеризувалися вищою частотою переривань вагітності в I триместрі, у тому числі хірургічними методами — 38 (25,3%) пацієнок порівняно з 4 (8%) жінками II групи;  $p < 0,01$ , однак ускладнень після перенесених втручань не було в жодній пацієнтки. Щодо репродуктивних втрат в анамнезі слід зазначити ранні викидні — у 14 (9,3%) жінок I групи і в 13 (26%) пацієнок II групі, що статистично достовірно частіше реєструвалися у II групі,  $p < 0,01$ , пізні викидні — у 3 (2%) жінок і в 2 (4%) пацієнок I та II груп відповідно;  $p > 0,05$ . Завмерла вагітність спостерігалася в анамнезі у 4 (8%) жінок і в 9 (6%) пацієнок відповідно, різниця не була статистично достовір-

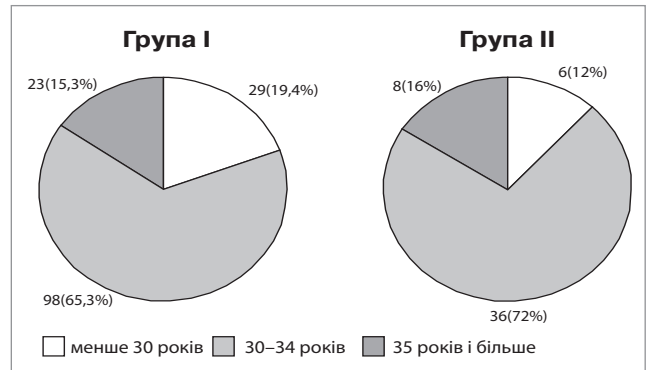


Рис. 1. Розподіл пацієнок за віком, абс.ч. (%)

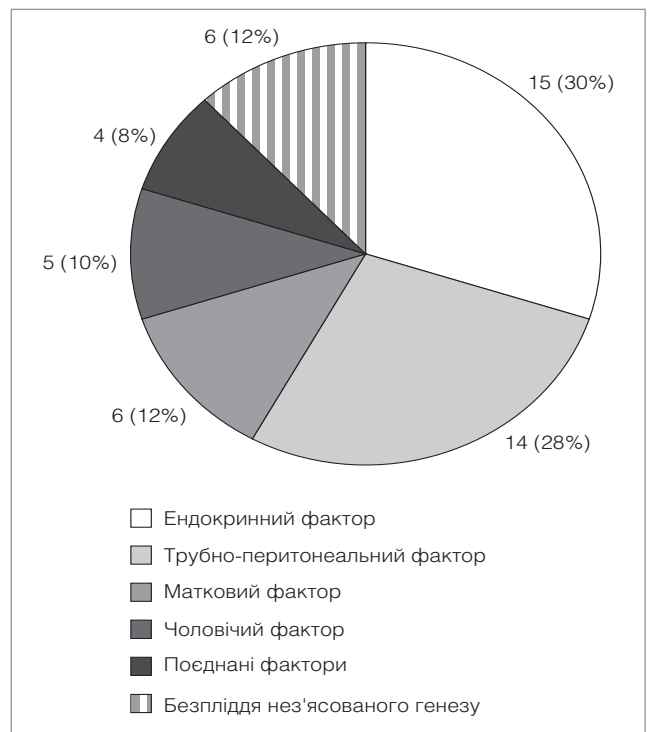


Рис. 2. Структура причин безпліддя пацієнок II групи, абс.ч. (%)

ною;  $p > 0,05$ . У II групі кількість пацієнок зі звичним невиношуванням становила 9 (18%). Жодна з пацієнок з алогенним плодом раніше не мала діагностованого безпліддя або повторних втрат вагітності. Встановлено, що передчасні пологи були у 8 (5,3%) жінок із групи ЕКЗ з власними ооцитами, у II групі — у 2 (4%) жінок, різниця не була статистично достовірною. Щодо частоти виявлення екстрагенітальних захворювань, то показники за групами нозологій наведено в таблиці 1. Слід зазначити статистично достовірну різницю в частоті виявлення цукрового діабету між I та II групами за відсутності таких жінок у I групі. Деяко нижчі рівні виявлення серед пацієнок з алогенним плодом, хоча і без статистичної достовірності, відмічалися щодо екстрагенітальної патології таких

Таблиця 1

## Екстрагенітальна патологія в досліджуваних пацієнток (абс., %)

Групи нозологій	Кількість пацієнток із заданими захворюваннями			
	I група (n=150)		II група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи:	36	24	13	26
• у т.ч. хронічна артеріальна гіпертензія	8	5,3	4	8
• у т.ч. варикозне розширення вен нижніх кінцівок	28	18,7	9	18
Захворювання дихальної системи	4	2,7	3	6
Захворювання шлунково-кишкового тракту	7	4,7	4	8
Захворювання сечовидільної системи	12	8	6	12
Захворювання ендокринної системи	22	14,7	12	24
• у т.ч. патологія щитоподібної залози	22	14,7	9	18
• у т.ч. цукровий діабет	–	–*	3	6*
Неврологічні захворювання	4	2,7	2	4

Примітка: \* — різниця показників статистично достовірна ( $p < 0,05$ ).

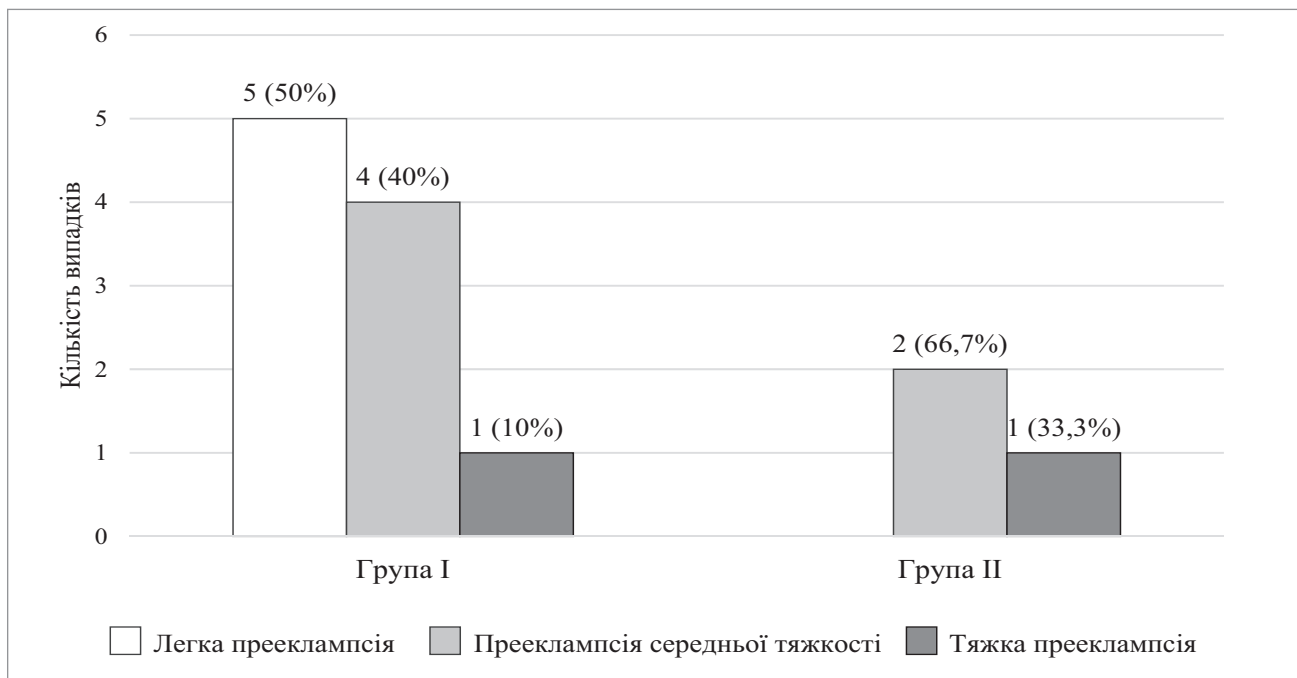
груп: захворювання серцево-судинної системи (хронічна артеріальна гіпертензія), дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, неврологічних захворювань, патології щитоподібної залози тощо.

Як відомо, психологічний стан пацієнток здатний впливати на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду. Важливою для встановлення особливостей психологічного статусу жінок є оцінка соціально-демографічних аспектів життя пацієнток. Зокрема, за даними медичної документації нами визначено статус шлюбу пацієнток, освіти та рід діяльності жінок на момент встановлення на облік. Отож, серед пацієнток I групи домінували мешканки сільської місцевості — 91 (60,7%) жінок, тоді як у II групі співвідношення мешканок села та міста наближено становило 1:1,17;  $p > 0,05$ . Кількість пацієнток, які працювали за фахом, що потребував у них наявності вищої освіти, у I групі становила 28 (18,7%) жінок, у II групі — 14 (28%) пацієнток. Середня професійна освіта була необхідна для виконання професійних обов'язків у 54 (36%) пацієнток I групи і в 24 (48%) жінок II групи. Не працювали 68 (45,3%) пацієнток I групи та 12 (24%) жінок II групи, різниця була статистично достовірною;  $p < 0,01$ . У зареєстрованому шлюбі перебували тільки 84 (56%) пацієнтки I групи, тоді як у II групі — 46 (92%), різниця була статистично достовірною;  $p < 0,05$ .

Перебіг вагітності пацієнток обох груп відзначався достатньо високою частотою прояву різноманітних патологічних станів, пов'язаних із вагітністю. Зокрема, ознаки загрози переривання вагітності в I триместрі спостерігалися в 48 (32%) пацієнток I групи і в 21 (42%) пацієнтки II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . При цьому ознаки форму-

вання ретрохоріальної гематоми при ультразвуковому дослідженні виявлялися в 14 (9,3%) пацієнток I групи і в 6 (12%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. Слід зазначити, що лише 5 (3,3%) пацієнток з I групи та 2 (4%) пацієнтки з II групи проходили лікування загрозового абортів амбулаторно, решта перебували в стаціонарі;  $p > 0,05$ . Блювання вагітних як ускладнення вагітності відмічалось в 49 (32,7%) жінок I групи та у 12 (24%) пацієнток II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . У терміні вагітності від 12 тижнів із діагнозом загрозового абортів проходили лікування 53 (35,3%) і 23 (46%) жінки відповідно I та II груп, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Істміко-цервікальна недостатність спостерігалася у 19 (12,7%) пацієнток I групи і в 5 (10%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. Серед інших патологічних станів, що ускладнювали перебіг вагітності пацієнток, слід відмітити гестаційну анемію, що достовірно частіше реєструвалася серед пацієнток з алогенним плодом (36 (24%) жінок порівняно з 5 (10%) пацієнтками II групи,  $p < 0,05$ ). При цьому більшість жінок II групи мали анемію легкого ступеня — 4 (80%) пацієнтки, тоді як у I групі — 23 (63,9%) із 36 жінок; анемію середнього ступеня мали 13 (36,1%) пацієнток I групи, тоді як у II групі — 1 (20%) пацієнтка;  $p > 0,05$ . У жодної з жінок обох груп не було анемії тяжкого ступеня. Достовірно вища частота виявлення анемії в жінок основної групи, імовірно, була обумовлена повторним залученням їх до програм сурогатного материнства без достатньої прегравідарної підготовки. Гестаційний діабет виявлявся в 14 (9,3%) пацієнток I групи та в 4 (8%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною. В





**Рис. 3.** Структура випадків захворювань на преєклампсію в досліджуваних пацієнток, абс. ч. (%)

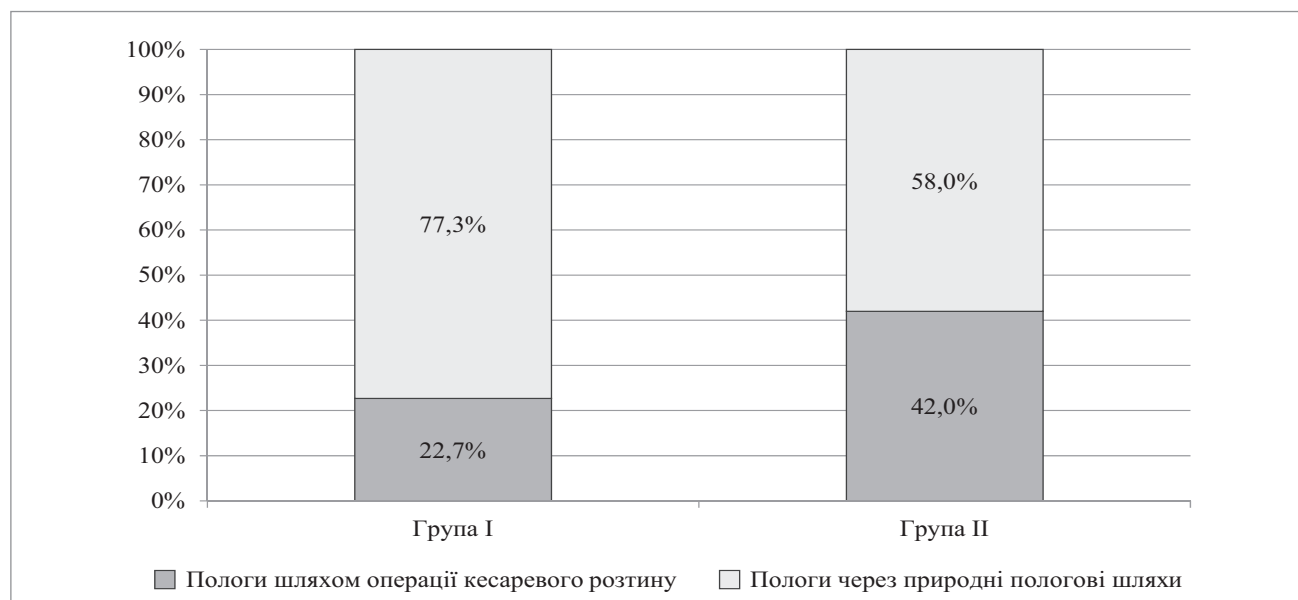
обох групах також спостерігалися порівнювані частоти виявлення безсимптомної бактеріурії та маніфестної інфекції сечовивідних шляхів (загострення хронічного пієлонефриту, гестаційний пієлонефрит) – сумарно 8 (5,3%) жінок I групи і 2 (4%) пацієнтки II групи, а також кольпиту – 46 (30,7%) жінок I групи і 14 (28%) пацієнток II групи;  $p > 0,05$ . Хоча б один епізод гострої респіраторної вірусної інфекції під час вагітності відмічався у 26 (17,3%) жінок I групи і у 12 (24%) пацієнток II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Висока частота виявлення гіпертензивних розладів під час вагітності в пацієнток розглянутих груп підтверджує теоретичні відомості щодо патогенезу розвитку цього стану. Порушення процесу нідації може бути спричинене неадекватними рецепторними властивостями ендометрія, які часто виявляються в пацієнток, залучених до програм ЕКЗ з власними ооцитами. Щодо вагітних з алогенним плодом, то його формування також пов'язане з рядом аномальних імуніопосередкованих реакцій у процесі імплантації і, таким чином, може додатково обумовлювати функціональну неспроможність плацентарного комплексу. Отож, як зазначалося раніше, у 8 (5,3%) пацієнток I групи і в 4 (8%) жінок II групи був встановлений діагноз хронічної артеріальної гіпертензії;  $p > 0,05$ . Гестаційна гіпертензія була діагностована в 5 (3,3%) жінок I групи і в 3 (6%) пацієнток II групи, різниця не

була статистично достовірною. Преєклампсія ускладнювала перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду в 10 (6,7%) пацієнток I групи і в 3 (6%) жінок II групи;  $p > 0,05$ . При цьому структуру випадків захворювання за характеристиками стану наведено на рисунку 3.

Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу в пацієнток з алогенним плодом відображені в показниках кількості виявлених випадків хронічної плацентарної дисфункції та синдрому затримки росту плода (СЗРП). Ці показники є досить високими і серед пацієнток II групи, що відображає наявність у цих жінок ряду факторів ендометріального та неендометріального походження, які здатні негативно впливати на процес нідації. Зокрема, ознаки хронічної плацентарної дисфункції відмічалися у 44 (29,3%) пацієнток I групи і в 13 (26%) жінок II групи;  $p > 0,05$ . При цьому діагноз СЗРП встановлений 16 (10,7%) пацієнткам з алогенним плодом і 6 (12%) жінкам, залученим до програм ЕКЗ із власними ооцитами, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Олігогідрамніон виявлявся в 3 (2%) пацієнток I групи і в 1 (2%) пацієнтки II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Серед пацієнток обох груп, залучених до програм ЕКЗ, очікувано реєструвалася висока частота ускладнень і втручань у пологах. Зокрема, розродження через природні пологові шляхи відбулося лише в 29 (58%) пацієнток II групи, однак в основній групі цей показник



**Рис. 4.** Методи розродження досліджуваних пацієнток (%)

був достовірно нижчим — 34 (22,7%) жінки;  $p < 0,01$  (рис. 4).

Пацієнтки I групи характеризувалися дещо нижчою частотою виникнення травм пологових шляхів порівняно з II групою (розрив промежини — у 11 (7,3%) жінок порівняно з 6 (12%) пацієнтками II групи), що могло бути пов'язано з високою часткою першонароджуючих жінок II групи (у групі I не було першонароджуючих), однак різниця не була статистично достовірною. Епізіотомія виконувалися 5 (3,3%) пацієнткам I групи та 1 (2%) пацієнтці II групи;  $p > 0,05$ . При цьому серед 5 пацієнток I групи в 4 випадках епізіотомія здійснювалася перед вакуум-екстракцією плода, в 1 випадку — при пологах із плодом у тазовому передлежанні. Серед пологів шляхом вакуум-екстракції плода, проведених лише в пацієнток I групи, у 3 (75%) випадках показанням до втручання був дистрес плода у II періоді пологів, в 1 (25%) випадку — слабкість пологової діяльності у II періоді пологів. Передчасний розрив плодових оболонок відмічався у 17 (11,3%) пацієнток I групи і в 7 (14%) жінок II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ . Хоріоамніоніт патогістологічно був підтверджений лише в 1 (0,7%) пацієнтки I групи. Слід зазначити, що таке ускладнення, як слабкість пологової діяльності, спостерігалось в 16 (10,7%) пацієнток I групи і в 4 (8%) жінок II групи, однак різниця не була статистично достовірною. Передчасне відшарування плаценти відмічалось в 3 (2%) пацієнток I групи і в 1 (2%) жінки II групи. Достатньо висока частота цього за-

грозливого ускладнення свідчить про аномальний морфофункціональний стан плацентарного комплексу в обох групах.

Окрім того, даний аспект підтверджує висока частота виявлення затримки частин посліду, а також зареєстрованого часткового щільного прикріплення плаценти. Обидва ускладнення частіше реєструвалися серед пацієнток основної групи порівняно з контрольною: затримка частин посліду — у 28 (18,7%) пацієнток I групи порівняно з 2 (4%) пацієнтками II групи (хоча і без статистичної достовірності), часткове щільне прикріплення плаценти — у 12 (8%) пацієнток I групи за відсутності таких у II групі ( $p < 0,05$ ), що може пояснюватися аномальним формуванням матково-плацентарного сполучення в умовах повністю алогенного плода. Рання післяпологова кровотеча фіксувалася в 13 (8,7%) пацієнток I групи і в 1 (2%) пацієнтки II групи, однак різниця не була статистично достовірною.

Особливої уваги заслуговує структура показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину (табл. 2). Зокрема, серед вагітних з алогенним плодом найбільшу частку становили пацієнтки з дистресом плода — майже третина (11 жінок, або 32,3%). Кожна п'ята (7 випадків, або 20,6%) пацієнтка була розроджена шляхом операції кесаревого розтину через аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції. Значна частка кесаревих розтинів виконана за відмовою жінки з рубцем на матці від спроби вагінальних пологів — 6 (17,6%) жінок. Варто відзначити високу част-

Таблиця 2

## Структура показань до кесаревого розтину в досліджуваних пацієнток (абс., %)

Показання	Кількість пацієнток, яким виконано кесарів розтин за показанням			
	I група (n=34)		II група (n=21)	
	абс.	%	абс.	абс.
Рубець на матці за наявності протипоказань до вагінальних пологів у т.ч. попередні реконструктивні операції на матці, резекція кута матки, гістеротомія, міомектомія з проникненням у порожнину матки в анамнезі	6	17,6	2	9,5
• у т.ч. відмова жінки від спроби вагінальних пологів	6	17,6*	–	–
Тазове передлежання плода за відмови жінки від спроби вагінальних пологів	2	5,9	1	4,8
Тазове передлежання одного плода з двійні	2	5,9	1	4,8
Екстрагенітальна патологія	–	–	5	23,8
Передлежання плаценти	2	5,9	1	4,8
• у т.ч. з кровотечею	1	2,9*	–	–
• у т.ч. без кровотечі)	1	2,9*	1	4,8*
Тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні шляхи	1	2,9	1	4,8
Відшарування плаценти	3	8,8	1	4,8
Дистрес плода	11	32,3	5	23,8
• за відсутності антенатально встановленого СЗРП	5	14,7*	2	9,5*
• у т.ч. на тлі СЗРП	6	17,6*	3	14,3*
Клінічно вузький таз	–	–	2	9,5
Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції	7	20,6	2	9,5

Примітка: \* — різниця показників статистично достовірна (p<0,05).

ку пацієнток, у яких розвинувся такий загрозливий стан, як відшарування плаценти, — 3 (8,8%) прооперовані пацієнтки. Серед показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину були тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні пологові шляхи, передлежання плаценти (з кровотечею і без неї), тазове передлежання плода за відмови жінки від спроби вагінальних пологів, тазове передлежання одного плода з двійні. Слід вказати на відсутність серед показань до розродження шляхом операції кесаревого розтину таких станів, як клінічно вузький таз та екстрагенітальна патологія, що пояснюється залученням до програм сурогатного материнства соматично здорових жінок, які вже народжували.

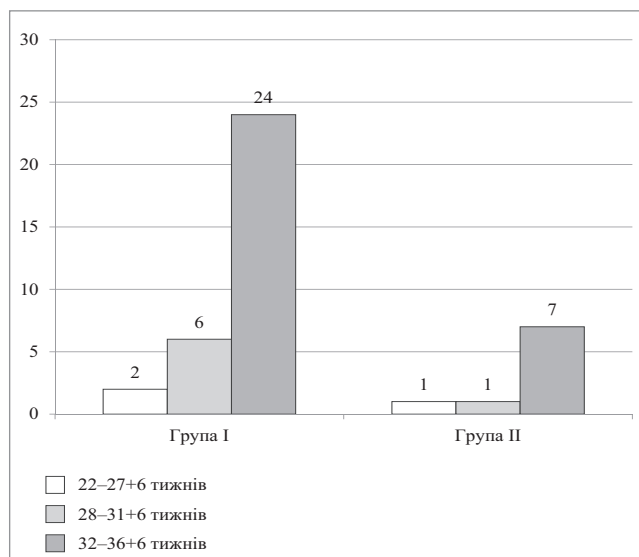
Серед пацієнток II групи домінувала частка жінок, яким кесарів розтин був проведений за висновком профільного спеціаліста у зв'язку з наявністю екстрагенітальної патології. Таких пацієнток було майже чверть (5 осіб, або 23,8%). Значній частці жінок оперативне розродження було обрано у зв'язку з дистресом плода — майже кожна 5-та прооперована пацієнтка (4 (19%) випадки). Серед жінок були також ті, що перенесли реконструктивні оперативні втручання на матці або міомектомію з проникненням у

порожнину матки (усього 2 (9,5%) пацієнтки). Аналогічно було по 2 (9,5%) пацієнтки, яким виконано кесарів розтин у зв'язку з клінічно вузьким тазом та аномаліями пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції. Відшарування плаценти стало причиною втручання в 1 (4,8%) пацієнтки, аналогічно тяжка прееклампсія за відсутності умов для екстреного розродження через природні пологові шляхи стала причиною розродження шляхом операції кесаревого розтину в 1 (4,8%) випадку. Також 1 (4,8%) жінці виконано втручання у зв'язку з передлежанням плаценти (без кровотечі), ще 1 (4,8%) пацієнтці — у зв'язку з тазовим передлежанням одного плода з двійні, і 1 (4,8%) жінці — при тазовому передлежанням плода за відмови її від спроби вагінальних пологів.

Слід додати, що передчасними пологами закінчилася вагітність у кожній п'ятій пацієнтки I групи (32 випадки — 21,3%), тоді як у II групі — у 9 (18%) жінок, різниця не була статистично достовірною (p>0,05).

Структуру передчасних пологів для обох груп за термінами наведено на рисунку 5.

Загальна кількість новонароджених в обох групах становила 209. У I групі зареєстровано 157 дітей, з них живонароджені — 156 (99,4%), антенатальна загибель плода — 1 (0,6%) випа-



**Рис. 5.** Структура випадків передчасних пологів у досліджуваних пацієнток (абс.)

док. У II групі зафіксовано 52 новонароджених, серед яких живонароджені склали 98,1% (51 дитина), антенатальна загибель зареєстрована у 1 (1,9%) випадку. Антенатальна загибель плода відбулася в 1 пацієнтки I групи внаслідок прогресуючого перебігу СЗРП на тлі хронічної плацентарної недостатності (у терміні 32 тижні народився живий недоношений хлопчик масою 1090 г, зростом 34 см). Також антенатальна загибель плода відбулася в 1 пацієнтки II групи внаслідок відшарування плаценти в терміні 27–28 тижнів на тлі хронічної артеріальної гіпертензії та цукрового діабету (народився мертвий хлопчик масою 1280 г, зростом 35 см).

Середня маса новонароджених від жінок I групи була достовірно нижчою і становила  $2883,4 \pm 101,5$  г порівняно з аналогічним показником II групи —  $3102,3 \pm 191,9$  г;  $p < 0,05$ . Пологи крупним плодом становили 6,7% випадків I групи та 8% випадків II групи, різниця не була статистично достовірною;  $p > 0,05$ .

Щодо перинатальних ускладнень серед новонароджених I групи варто зазначити, що частка дітей з асфіксією новонароджених дорівнювала 14% (22 новонароджені). При цьому асфіксія легкого ступеня діагностувалася в 13 (8,3%) випадках, середнього — у 5 (3,2%) випадках, тяжка асфіксія — у 4 (2,5%) випадках. Ознаки гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку відмічалися в 6 (3,8%) дітей. Гіпербілірубінемія спостерігалася у 19 (12,1%) новонароджених, гастроінтестинальний синдром — у 12 (7,6%). Геморагічний синдром проявлявся в 4 (2,5%) новонароджених. Одна (0,6%) дитина мала ознаки раннього неонатального сепсису.

Щодо структури патології новонароджених II групи, то асфіксія різного ступеня тяжкості відмічалася в 6 (11,5%) дітей: легкого ступеня — у 2 (3,8%) випадках, середнього — у 3 (5,8%) випадках, тяжка асфіксія — в 1 (1,9%) випадку. При цьому гіпоксично-ішемічна енцефалопатія виявлялася в 3 (5,8%) новонароджених. Геморагічний синдром діагностувався у 2 (3,8%) дітей. Гіпербілірубінемія спостерігалася в 7 (13,5%) новонароджених. Гастроінтестинальний синдром як один із варіантів прояву дезадаптаційного синдрому відмічався у 8 (15,4%) новонароджених II групи. Реалізація внутрішньоутробного інфікування у вигляді вродженої пневмонії діагностувалася в 1 (1,9%) новонародженого II групи. За жодним із показників статистично достовірної різниці між показниками I та II груп не було. Окрім того, серед новонароджених I групи відбулося 2 випадки ранньої неонатальної загибелі. Зокрема, унаслідок передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на тлі прогресування ознак поєданого гестозу в терміні 26–27 тижнів при одноплідній вагітності народився живий недоношений хлопчик масою 1140 г, зростом 34 см, 2–2 бали за шкалою Апгар, що помер протягом першої доби після пологів. Також унаслідок пологів у терміні 27–28 тижнів при появі ознак дистресу плода народилася жива недоношена дівчинка масою 2390 г, зростом 46 см, 2–3 бали за шкалою Апгар, яка померла протягом другої доби після пологів. За результатами патологоанатомічного дослідження, у новонародженій виявлені ознаки таких патологічних станів: ранній неонатальний сепсис; внутрішньоутробна аспірація меконію; вроджена пневмонія; легенева кровотеча; тяжкі дихальні розлади; ураження центральної нервової системи змішаного генезу; судомний синдром; геморагічний синдром. Також один новонароджений від жінки з II групи помер у ранньому неонатальному періоді, протягом першої доби після народження, з терміном гестації на момент пологів 33 тижні. Розродження шляхом операції кесаревого розтину було здійснене у зв'язку з дистресом плода під час вагітності на тлі хронічної плацентарної дисфункції та СЗРП. Новонароджений хлопчик масою 1520 г, зростом 41 см, 3–3 бали за шкалою Апгар.

## Висновки

Встановлено, що в репродуктивному анамнезі пацієнток з алогенним плодом реєструють-



ся достовірно нижча частота запальних захворювань органів малого таза, оперативних втручань на придатках і ранніх репродуктивних втрат. Вагітні цієї групи мають нижчі показники частоти виявлення екстрагенітальної патології (однак статистично достовірною є лише відмінність у кількості пацієнок із цукровим діабетом).

Пацієнтки з алогенним плодом характеризуються порівняно високою частотою акушерських і пренатальних ускладнень: зареєстрована достовірно вища частка пацієнок із гестаційною анемією, висока частота ускладнень перебігу пологів та післяпологового періоду, однак частота розроджень шляхом операції кесаревого розтину є достовірно нижчою.

У ході аналізу соціально-демографічних аспектів встановлено, що серед вагітних з ало-

генним плодом статистично достовірно більше непрацюючих жінок і тих, які не перебувають у зареєстрованому шлюбі.

Отже, очевидно, що робота з пацієнткою, вагітність у якої передбачає значне напруження механізмів регуляції різних органів та систем, що відображається у високих рівнях реєстрації акушерської та перинатальної патології за відсутності значущих ускладнень соматичного та репродуктивного анамнезу, потребує розроблення вдосконаленого алгоритму прегравідарної підготовки та антенатального супроводу мультидисциплінарною командою із залученням у тому числі перинатального психолога.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. (2021). Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. 28 (3): 617–638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3.
- Birenbaum–Carmeli D, Montebruno P. (2019). Incidence of surrogacy in the USA and Israel and implications on women's health: a quantitative comparison. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 36 (12): 2459–2469. doi: 10.1007/s10815-019-01612-9.
- De Geyter C, Wyns C, Calhaz–Jorge C, de Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, Nyboe Andersen A, Nygren KG, Goossens V. (2020). 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Human reproduction*. 35 (12): 2832–2849. doi: 10.1093/humrep/deaa250.
- De Geyter C. (2019). Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 33 (1): 3–8. doi: 10.1016/j.beem.2019.01.004.
- European IVF Monitoring Consortium (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Wyns C, De Geyter C, Calhaz–Jorge C, Kupka MS, Motrenko T, Smeenk J, Bergh C, Tandler–Schneider A, Rugescu IA, Goossens V. (2022). ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*. 2022 (3): hoac022. doi: 10.1093/hropen/hoac022.
- Gaynor LM, Colucci F. (2017). Uterine Natural Killer Cells: Functional Distinctions and Influence on Pregnancy in Humans and Mice. *Front Immunol*. 8: 467. doi: 10.3389/fimmu.2017.00467.
- Hackmon R, Pinnaduwage L, Zhang J, Lye SJ, Geraghty DE, Dunk CE. (2017). Definitive Class I Human Leukocyte Antigen Expression in Gestational Placentation: HLA-F, Hla-E, HLA-C, and HLA-G in Extravillous Trophoblast Invasion on Placentation, Pregnancy, and Parturition. *Am J Reprod Immunol*. 77 (6). doi: 10.1111/aji.12643.
- Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L et al. (2010). Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *The Journal of clinical investigation*. 120 (11): 4102–4110. doi: 10.1172/JCI43998.
- Ludwig M. (2009). Are adverse outcomes associated with assisted reproduction related to the technology or couples' subfertility? *Nature clinical practice. Urology*. 6 (1): 8–9.
- Luke B. (2017). Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 217 (3): 270–281. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.012.
- Moffett A, Chazara O, Colucci F. (2017). Maternal Allo-Recognition of the Fetus. *Fertil Steril*. 107 (6): 1269–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.001.
- Phillips AM, Magann EF, Whittington JR, Whitcombe DD, Sandlin AT. (2019). Surrogacy and Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 74 (9): 539–545. doi: 10.1097/OGX.0000000000000703.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström–Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. (2013). Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 19 (2): 87–104. doi: 10.1093/humupd/dms044.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. (2021). Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertility and sterility*. 115 (6): 1395–1410. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.045.
- Rodriguez–Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman–Pukk C, Lindqvist PG, Nasiell J. (2019). Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 35 (4): 314–319. doi: 10.1080/09513590.2018.1528577.

16. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ. (2008). Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 372 (9640): 737–743. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61041-7
17. Söderström-Anttila V, Wennerholm U, Loft A, Pinborg A, Aittomäki K, Romundstad L et al. (2016). Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families—a systematic review. *Hum Reprod Update*. 22: 260–276. doi: 10.1093/humupd/dmv046.
18. Stanhiser J, Steiner AZ. (2018). Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 45 (3): 563–574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006.
19. Steptoe PC, Edwards RG. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 2 (8085): 366. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
20. Szamatowicz M. (2016). Assisted reproductive technology in reproductive medicine — possibilities and limitations. *Ginekologia polska*. 87 (12): 820–823. doi: 10.5603/GP.2016.0095.
21. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. (1983). Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 286 (6368): 835–838. doi: 10.1136/bmj.286.6368.835.
22. Van Bentem K, Bos M, van der Keur C, Brand–Schaaf SH, Haasnoot GW, Roelen DL, Eikmans M, Heidt S, Claas F, Lashley E, van der Hoorn M. (2020). The development of preeclampsia in oocyte donation pregnancies is related to the number of fetal-maternal HLA class II mismatches. *Journal of reproductive immunology*. 137: 103074. doi: 10.1016/j.jri.2019.103074.
23. Van Bentem K, Lashley E, Bos M, Eikmans M, Heidt S, Claas F, le Cessie S, van der Hoorn ML. (2019). Relating the number of human leucocytes antigen mismatches to pregnancy complications in oocyte donation pregnancies: study protocol for a prospective multicentre cohort study (DONOR study). *BMJ open*. 9 (7): e027469. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027469.
24. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK, Paulson RJ, Chung K. (2017). Perinatal outcomes after natural conception versus in vitro fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertility and sterility*. 108 (6): 993–998. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.014.
25. Yee S, Hemalal S, Librach CL. (2020). Not my child to give away: A qualitative analysis of gestational surrogates' experiences. Women and birth. *Journal of the Australian College of Midwives*. 33 (3): e256–e265. doi: 10.1016/j.wombi.2019.02.003.

**Відомості про авторів:**

**Романенко Тамара Григорівна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7242-2494>.

**Єсип Наталія Володимирівна** — аспірант каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-1963-6493>.

Стаття надійшла до редакції 15.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 618.173-085.357:577.112

І.В. Сокол, Д.О. Говсьєєв

## Роль білків теплового шоку в прогнозуванні перебігу клімактеричного синдрому

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 43-48; doi 10.15574/HW.2022.161.43

**For citation:** Sokol IV, Govsieiev DO. (2022). The role of heat shock proteins in predicting the course of the climacteric syndrome. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 43-48; doi 10.15574/HW.2022.161.43

Проблема клімактерію актуальна вже протягом багатьох десятиліть. Патогенетично обґрунтованим методом лікування, враховуючи зміну гормонального фону жінки, є замісна гормональна терапія. Визначення імунних маркерів клітинного гомеостазу є одним із перспективних напрямів, тому вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 може стати надійним маркером як перебігу, так і компенсації порушень нервово-вегетативного стану в перименопаузі.

**Мета** — вивчити роль рівнів антимюллерового, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) і його бактеріального гомолога (GroEl); визначити акушерський анамнез на діагностику та лікування вазомоторних симптомів у жінок у перименопаузі.

**Матеріали та методи.** Обстежено 158 пацієнток із клімактеричним синдромом у перименопаузі в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року. До 1-ї (основної) групи залучено 80 пацієнток, які погодилися на лікування та отримували його за стандартною схемою: комбіноване лікування в циклічному режимі — естрогени (17 $\beta$ -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон); а до 2-ї групи (порівняння) — 78 жінок, які відмовилися від лікування за наявності естрогендефіцитного стану.

**Результати.** Виявлено зниження ( $p < 0,01$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування з вазомоторними симптомами для пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,18), порівняно з групою непролікованих пацієнток. Зі збільшенням кількості пологів ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами зростає ( $p = 0,01$ ), ВШ=2,27 (95% ДІ: 1,2–4,27) на кожні пологи. Виявлено нижчий ( $p = 0,039$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами при більш високому рівні GroEl, ВШ=0,994 (95% ДІ: 0,987–1,000) на кожен нг. При стандартизації за рівнем тиреотропного гормону та проявами вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності виявлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами в пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,20).

**Висновки.** Встановлено, що немає інформативного показника для прогнозування ефективності лікування жінок із вазомоторними симптомами. Встановлено, що показник HSP60 не впливає, а показник GroEl впливає на ефективність лікування вазомоторних клінічних проявів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перименопауза, клімактеричний синдром, замісна гормональна терапія, HSP60, GroEl.

### The role of heat shock proteins in predicting the course of the climacteric syndrome

*I. V. Sokol, D. O. Govsieiev*

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The problem of menopause has been relevant for many decades. A pathogenetically justified method of treatment, taking into account the change in the hormonal background of a woman, is hormone replacement therapy. Determination of immune markers of cellular homeostasis is one of the promising directions, therefore, the study of changes in the levels of antibodies to HSP60 can become a reliable marker of both the course and compensation of disorders of the neurovegetative state in perimenopause.

**Purpose** — to study the role of anti-Müllerian, follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating hormones, antibodies (IgG) to human heat shock protein 60 (HSP60) and its bacterial homologue (GroEl), and obstetric history on the diagnosis and treatment of vasomotor symptoms in perimenopausal women.

**Materials and methods.** 158 patients with climacteric syndrome in perimenopause were examined in the period October 2019 — March 2022. The Group 1 (main) included 80 patients who agreed to treatment and received it according to the standard scheme: combined treatment in a cyclical regimen — estrogens (17 $\beta$ -estradiol) + progestogens (dydrogesterone); the Group 2 (comparison) included 78 women who refused treatment due to estrogen deficiency.

**Results.** Revealed a decrease ( $p < 0.01$ ) in the risk of not achieving a high treatment effect with vasomotor symptoms for treated patients, OR=0.04 (95% CI: 0.01–0.18) compared to the group of untreated patients. With the number of deliveries, the risk of not achieving a high treatment effect in women with vasomotor symptoms increases ( $p = 0.01$ ), OR=2.27 (95% CI: 1.2–4.27) for each delivery. A lower ( $p = 0.039$ ) risk of not achieving a high treatment effect was found in women with vasomotor symptoms at a higher GroEl level, OR=0.994 (95% CI: 0.987–1.000) for each ng. When standardizing by the thyrotropin hormone and the manifestation of vasomotor symptoms before or without treatment, a decrease ( $p < 0.001$ ) in the risk of not achieving a high effect of treatment in women with vasomotor symptoms for treated patients was found, OR=0.04 (95% CI: 0.01–0.20).

**Conclusions.** This study found that there is no informative indicator for predicting the effectiveness of treatment in women with vasomotor symptoms. It was established that the HSP60 indicator does not affect, and the GroEl indicator affects the effectiveness of the treatment of vasomotor clinical manifestations.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions. The informed consent of the women was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Keywords:** perimenopause, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, HSP60, GroEl.

## Вступ

Клімактерій з грецької мови перекладається як сходи і є фізіологічним перехідним періодом у житті жінки, протягом якого в організмі відбуваються інволютивні процеси в репродуктивній системі на тлі вікових змін, характеризується зниженням генеративної та менструальної функції внаслідок припинення функціонування яєчників. Менопауза — це стійка відсутність менструацій унаслідок втрати фолікулярної функції яєчників. Перименопауза — це період менопаузального переходу та 12 місяців після останньої самостійної менструації. Унаслідок змін гормонального фону можуть з'являтися симптоми, що називаються «клімактеричний синдром» (КС) [4]. Цей симптомокомплекс складається з вазомоторної, психологічної, урогенітальної та сексуальної дисфункції. Фізіологічною основою цих проявів є дефіцит естрогену. Враховуючи це, патогенетично обґрунтованим методом лікування є замісна гормональна терапія (ЗГТ) [7]. Також одна з важливих рекомендацій у період менопаузи — це скринінг на захворювання щитоподібної залози [5], оскільки симптоми цього захворювання можуть маскуватися під ознаки менопаузи [13].

Діагностика КС складається з комплексу інструментальних і лабораторних методів. У контексті лабораторної діагностики КС першою є ендокринна система. Важливим маркером є антимюллерів гормон (АМГ), що відображає пул незростаючих фолікулів або тих, що знаходяться в стані спокою [11]. Патогенез менопаузального переходу полягає в тому, що в період репродуктивного старіння фолікулярна фаза скорочується, секреція фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів збільшується, а рівень інгібіну В знижується. При цьому вміст ФСГ значно перевищує показник ЛГ [9]. Комбінація визначення ФСГ та АМГ дає змогу оцінити динаміку виснаження та величини оваріального резерву, що дає можливість оптимізувати лікувальну тактику і досягти максимальної ефективності лікування перименопаузальної симптоматики [6]. Важливим також є визначення тиреотропного гормону (ТТГ), адже гормони щитоподібної залози впливають на функцію мозку через механізми, подібні до естрогену, зокрема, модулюють дію норадренергічної, серотонінергічної та ГАМК-ергічної систем у мозку [1].

Однак на перебіг перименопаузи впливає не тільки ендокринна система, опосередковану роль у формуванні клінічної картини також відіграє імунна регуляція. Порушення імунної регуляції, зокрема, її зсув в автоімунну агресію обумовлює виникнення внутрішньоклітинного стресу. Одним із таких маркерів може бути білок теплового шоку людини HSP60 [12]. Білки теплового шоку знаходяться внутрішньоклітинно, що беруть участь у рефолдингу білків і забезпеченні внутрішньоклітинного гомеостазу, а під час запальних процесів ці білки експресуються на поверхні клітини. У HSP60 є бактеріальний гомолог GroEl, який експресується на поверхні багатьох мікроорганізмів, наприклад таких як *Chlamydia trachomatis*. Імунною системою організму продукуються антитіла до GroEl, що можуть перехресно реагувати з HSP60 і потенціювати автоімунну відповідь [3,14]. Існують дані досліджень, що стверджують про зв'язок між внутрішньоклітинним стресом і впливом естрогенів. Так, відомо, що ЗГТ знижує рівень титру антитіл до HSP60 [16]. Тому можна припустити вплив естрогендефіцитного стану продукції статевих гормонів і ЗГТ на відповідь імунокомпетентних клітин. Саме тому вивчення змін рівнів антитіл до HSP60 та GroEl може стати надійним маркером перебігу і компенсації КС, тим паче, що перевагою його є доступність для визначення.

**Мета** дослідження — вивчити роль рівнів АМГ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) і його бактеріального гомолога (GroEl); визначити акушерський анамнез на діагностику та лікування вазомоторних симптомів у жінок у перименопаузі.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження анамнестичних і клініко-лабораторних даних 158 пацієнток, віком від 45 до 53 років, із клімактеричним синдромом у перименопаузі. Усі обстеження та лікування проведено в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Для визначення факторів лікування клімактеричного синдрому в перименопаузі пацієнток поділено на дві групи. До 1-ї (основна) групи залучено 80 жінок, які погодилися на лікування та отримували його за стандартною схемою:



комбіноване лікування в циклічному режимі — естрогени (17 $\beta$ -естрадіол) + гестагени (дидрогестерон); а до 2-ї групи (порівняння) — 78 жінок, які відмовилися від лікування за наявності естрогендефіцитного стану. Середній вік обстежених пацієнток 1-ї (основної) групи становив 50 років, а жінок 2-ї (порівняння) групи — 50,5 року.

Критерії залучення до дослідження: жінки, у яких була остання менструація до двох років тому та з'явилися перші симптоми естрогендефіцитного стану, зокрема, вазомоторні прояви (припливи, нічна пітливість, серцебиття, лабільність артеріального тиску). Вазомоторні прояви оцінено пацієнтками згідно з опитувальником (NAMS Menopause Health Questionnaire) [15].

Критерії вилучення з дослідження: пацієнтки, які мали в анамнезі екстрагенітальну патологію (захворювання серцево-судинної системи, порушення згортання крові, вірусні гепатити, неврологічні порушення, онкологічні захворювання тощо).

Усім пацієнткам проведено комплекс клініко-лабораторних заходів; обстеження виконано згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії [4]. Визначено гормональний профіль — ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ. Також додатково проведено дослідження рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку 60 (HSP60) та його бактеріального гомолога (GroEl) за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Для аналізу результатів використано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний

інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing», Відень, Австрія), обробку результатів здійснено за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

## Результати дослідження та їх обговорення

Досягнення ефекту лікування вазомоторних симптомів після проведеного лікування оцінено за рівнем сумарної оцінки пацієнток згідно з вищезазначеним опитувальником. При сумарній оцінці «0» або «1» бал визнано, що лікування було високоефективним (34 пацієнтки), в іншому разі ефект лікування визнано недосягнутим (120 пацієнток).

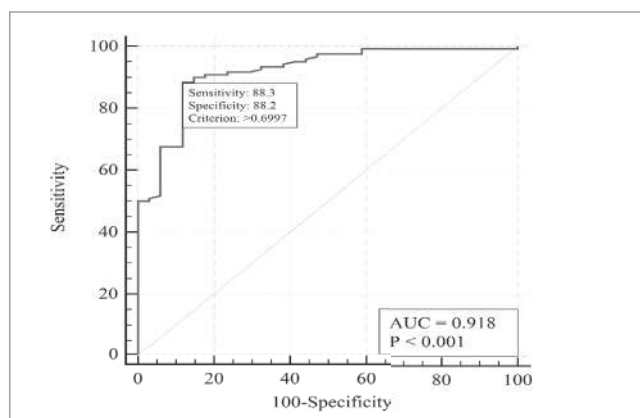
Для аналізу зв'язку ризику недосягнення ефекту лікування пацієнток із вазомоторними симптомами за факторними ознаками використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Як факторні ознаки проаналізовано 8 показників: проведення лікування, кількість пологів в анамнезі, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, HSP60 та GroEl. У таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу.

У результаті проведеного однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ( $p>0,05$ ) між ризиком недосягнення ефекту лікування обстежених жінок і рівнями ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, HSP60. Встановлено зниження ( $p<0,01$ ) ризику недосягнення високого ефекту жінок із вазомоторними симптомами у пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ 0,01–0,18) порівняно з групою непролікованих пацієнток. Зі збільшенням кількості пологів ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами зростав ( $p=0,01$ ), ВШ=2,27 (95% ДІ: 1,2–4,27) на кожні пологи. Відмічено нижчий ( $p=0,039$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування жінок з вазомоторними

Таблиця 1

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами**

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$		Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
	ні	так		
Лікування	ні		референтний	
	так	-3,17 $\pm$ 0,75	<0,001	0,04 (0,01–0,18)
Пологи		0,078 $\pm$ 0,044	0,076	–
ФСГ, на 100 мМО/мл		0,42 $\pm$ 1,02	0,680	–
ЛГ, на 10 мМО/мл		-0,18 $\pm$ 0,88	0,836	–
АМГ, на 1 нг/мл		-0,88 $\pm$ 0,65	0,174	–
ТТГ, на 1 мМО/мл		-0,14 $\pm$ 0,22	0,526	–
HSP60		0,23 $\pm$ 0,053	0,670	–
GroEl		-0,006 $\pm$ 0,003	0,046	0,994 (0,987–1,000)



**Рис.** Крива операційних характеристик двофакторної моделі прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами

симптомами при більш високому рівні GroEI, ВШ=0,994 (95% ДІ: 0,987–1,000) на кожен нг.

На другому етапі аналізу для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення ефекту лікування обстежених жінок, з використанням багатофакторних моделей логістичної регресії відібрано показники, значуще пов'язані з результируючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p < 0,1$  та порогом виключення  $p > 0,2$ ). Під час аналізу з 8 факторів ризику виділено 3 незалежні ознаки: проведення лікування; прояви вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності; рівень ТТГ.

Двофакторна модель, побудована на виділених ознаках, є адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис.) –  $AUC=0,918$  (95% ДІ: 0,86–0,96), що свідчить про наявність сильного зв'язку ризику недосягнення високого ефекту лікування у жінок із вазомоторними симптомами за ознаками (схема лікування та рівень ТТГ).

У результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 2) виявлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами у

пролікованих пацієнток, ВШ=0,04 (95% ДІ: 0,01–0,20) порівняно з групою непролікованих пацієнток (при стандартизації за рівнем ТТГ та проявами вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності).

Фізіологічні зміни під час перименопаузи пов'язані зі зниженням функції яєчників. Перименопауза є перехідним періодом життя жінки від фертильного життя до менопаузи з великим коливанням статевих гормонів. Середня її тривалість становить 5 років [10], а середній вік початку порушення менструального циклу – 47,5 року [8], що співставно з отриманими результатами. Щодо «віку» менопаузи, то є дані, що жінки, які не народжували, мають ранній вік менопаузи (49,0 року) порівняно з жінками, які народжували (49,5 року), а середній «вік» менопаузи зростає зі збільшенням кількості пологів в анамнезі і становить 49,8 року в жінок, які мають три або більше пологів. Ця тенденція, за нашими даними, має статистичну значущість, бо чим більше пологів в анамнезі, тим більша відсутність ефекту на результат лікування в жінок із вазомоторними симптомами [2].

Вікові зміни в яєчниках призводять до підвищення ФСГ, що використовується як маркер старіння яєчників. Враховуючи непряму кореляцію ФСГ зі зниженням функції яєчників, отримані нами результати свідчать про відсутність впливу рівнів ФСГ на результат лікування вазомоторних симптомів у період перименопаузи. Подальша оцінка під час переходу до менопаузи має включати інші маркери, зокрема, ЛГ та АМГ. Відомо, що АМГ відображає фолікулярний резерв яєчників і зменшується протягом репродуктивного періоду життя жінки [18]. Коли жінка вступає в менопаузу, АМГ знижується, і нижчий рівень АМГ на момент початку лікування симптомів естрогендефіцитного стану перименопаузи сприяє кращим результатам терапії. Щодо гормонів щитоподібної залози, то її функціонування залежить від віку

Таблиця 2

**Аналіз двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення ефекту лікування жінок із вазомоторними симптомами**

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні	референтний	
	так	-3,17±0,80	<0,001
Прояви вазомоторних симптомів до лікування або за його відсутності	0,83±0,19	<0,001	2,30 (1,60–3,31)
ТТГ, на 1 нг/мл	-0,53±0,28	0,061	–

[19]. Концентрація ТТГ у сироватці крові зростає з віком, і чим старша жінка, тим більше це пов'язано з частотою виникнення гіпотиреозу [17], іноді деякі симптоми гіпотиреозу можна прийняти за КС. Але, за нашими даними, можна говорити що не виявлено впливу рівнів ТТГ на результат лікування вазомоторних симптомів у період перименопаузи.

Перехід від перименопаузи до менопаузи — це стрес для жіночого організму. Вазомоторні симптоми є найпоширенішими симптомами менопаузи, їх поширеність коливається в межах 30–75%. Однак, крім вазомоторних проявів, у цей період відбуваються явища, які залучають механізми клітинного стресу. У таких процесах беруть участь білки теплового шоку, що є маркером клітинного стресу. Agnieszka Rajtar-Ciosek та ін. визначили позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії на стан ендотеліальної дисфункції. І в нашому дослідженні виявлено статистично значущий вплив, зокрема бактеріального гомолога GroE1, на ефективність лікування

вазомоторних симптомів у період перименопаузи [16].

## Висновки

Аналіз гормонального профілю є важливим в алгоритмі визначення лікування жінок з естрогендефіцитним станом. Адже саме оцінка стану ендокринної системи перед призначенням ЗГТ дає змогу прогнозувати ефективність призначеного лікування. Отримані дані свідчать, що немає інформативного показника для прогнозування ефективності лікування жінок із вазомоторними симптомами.

Визначення білків теплового шоку людини HSP60 та його бактеріального гомолога GroE1 може бути корисним для оцінки імунозапальних процесів при перименопаузі, бо ці білки є маркерами клітинного стресу. Отримані дані свідчать, що показник HSP60 не впливає, а показник GroE1 впливає на ефективність лікування вазомоторних клінічних проявів.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. (2002). Thyroid hormones, serotonin, and mood: synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 7 (2): 140–156.
- Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C et al. (2018). A modified twostep screening strategy for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria by combining the glucose challenge test and clinical risk factors. *J Clin Med*. 7 (10). pii:E351.
- Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsieiev D. (2021). The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Medicni perspektivi*. 26 (1): 54–62. doi: 10.26641/2307-0404.2021.1.227733.
- de Villiers T, Tatarchuk T, Avramenko N, Bulavenko O, Gabal V et al. (2016). National consensus on management of female patients in menopause. *Reproductive endocrinology*. 27: 8–25. [де Вільєрс Т, Татарчук Т, Авраменко Н, Булавенко О, Габаль В та ін. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *Reproductive endocrinology*. 27: 8–25]. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.8–25.
- Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. (2014). Thyroid gland and menopause. *Menopause*. 17 (3): 225–234.
- Dillon KE, Gracia CR. (2013). What is normal ovarian reserve? *Seminars in reproductive medicine*. 31 (6): 427–436. doi: 10.1055/s-0033-1356478.
- Fait T. (2019). Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in context*. 8. doi: 10.7573/dic.212551.
- Ferrell RJ, Simon JA, Pincus SM et al. (2006). The length of perimenopausal menstrual cycles increases later and to a greater degree than previously reported. *Fertil Steril*. 86: 619–624. PMID: 16889776.
- Hall JE. (2015). *Endocrinology of the Menopause*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 44 (3): 485–496.
- Kase NG. (2009). Impact of hormone therapy for women aged 35–65 years, from contraception to hormone replacement. *Gend Med*. 6 (1): 37–59. PMID: 19318218.
- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. (2011). A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS one*. 6 (7): e22024. doi: 10.1371/journal.pone.0022024.
- Makarenko M, Govsieiev D, Vorona R, Tsisarenko A, Vasil'tchuk O et al. (2016). Identification and characterization of antibodies against human HSP60 at pregnancy. *Health of woman*. 8 (114): 75–75. [Макаренко МВ, Говсєєв ДА, Ворона РМ, Цисаренко АМ, Васильчук ОЯ та інш. (2016). Идентификация и характеристика антител против HSP60 человека у беременных. *Здоровье женщины*. 8 (114): 75–75]. doi: 10.15574/HW.2016.114.75.
- Oi N, Ohi K. (2013). Comparison of menopausal symptoms and thyroid disease symptoms in Japanese women aged 35–59 years. *Climacteric*. 16 (5): 555–560.
- Partyka Ł, Hartwich J, Kieć-Wilk B, Polus A, Wybrańska I, Dembińska-Kieć A. (2001). Is atherosclerosis an autoimmunological process? *Przegląd Lekarski*. 58 (12): 1067–1070.
- Pinkerton J. (2017). The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. *The North American Menopause Society, New York*. 24 (7): 728–753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

- 
16. Rajtar–Ciosek A, Kacalska–Janssen O, Zmaczyński A, Wyroba J et al. (2015). Reduction in the level of antibodies against heat shock proteins 60 during different hormonal protocols in postmenopausal women. *Menopause Review/ Przegląd Menopauzalny*. 14 (4): 218–222. doi: 10.5114/pm.2015.56402.
  17. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump MPJ et al. (2008). Effect of age on the association between subclinical hypothyroidism and coronary heart disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 93: 2998–3007.
  18. Santoro N. (2017). Using Antimüllerian hormone to predict fertility. *Jama*. 318 (14): 1333–1334. doi: 10.1001/jama.2017.14954.
  19. Surks MI, Hollowell JG. (2007). Age distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab*. 92: 4575–4582.
  20. Troia L, Martone S, Morgante G, Luisi S. (2020). Management of perimenopause disorders: hormonal treatment. *Gynecological Endocrinology*. 37: 3. doi: 10.1080/09513590.2020.1852544.
- 

**Відомості про авторів:**

**Сокол Інна Вікторівна** — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.



УДК 618.177-089.888.11-02:618.25-06:616.12-008.331.1-037-084

О.М. Суліменко

## Прогнозування і профілактика прееклампсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 49-57; doi 10.15574/HW.2022.161.49

**For citation:** Sulimenko OM. (2022). Prediction and prevention of preeclampsy in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 49-57; doi 10.15574/HW.2022.161.49

**Мета** — оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікувально-профілактичних заходів шляхом аналізу перебігу вагітності, положів та стану новонароджених при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); оцінити зміни біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в разі виявлення доклінічних проявів прееклампсії у вагітних із багатоплідною вагітністю після ДРТ.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після ДРТ: I (основна) група — 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; II (контрольна) група — 27 вагітних, яким проведено спостереження за загальноприйнятими методиками ведення багатоплідної вагітності. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

**Результати.** У I групі встановлено 2 випадки помірної прееклампсії в 32 і 33 тижні вагітності (PLGF — 63,2 пг/мл і 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 51,7 і 66,3). У II групі виявлено 4 випадки прееклампсії: 2 випадки помірної прееклампсії (PLGF — 74,1 пг/мл і 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 98,6 і 104,5); 2 випадки тяжкої прееклампсії в 33 і 34 тижні (PLGF — 44,1 пг/мл і 47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 122,4 і 130,1) на тлі ознак гестаційної гіпертензії. Затримку росту плода в I групі зафіксовано в 3 (8,6%) жінок (I ст. — у 2 (5,7%) випадках, II ст. — в 1 (2,9%) випадку, III ст. не діагностовано); у II групі — у 7 (25,9%) пацієнток (I ст. — у 2 (7,4%) випадках, II ст. — у 4 (14,8%) випадках, III ст. — в 1 (3,7%) випадку). Дистрес плода в I групі виявлено в 4 (11,4%) вагітних (під час вагітності — в 1 (2,9%) випадку, під час пологів — у 3 (8,6%) випадках); у II групі — у 7 (25,9%) жінок (під час вагітності — у 5 (18,5%) випадках, під час пологів — у 2 (7,4%) випадках). Передчасні пологи у I групі відмічено в 5 (14,3%) жінок (до 34 тижнів гестації — у 2 (5,7%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (8,6%) випадках); у II групі — у 8 (29,6%) жінок (до 34 тижнів гестації — у 5 (18,5%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (11,1%) випадках). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти виявлено у 2 (7,4%) жінок у II групі, а в I групі таких випадків не зафіксовано. Вагінальні пологи відмічено в 14 (40%) жінок I групи та в 7 (25,9%) пацієнток II групи; кесарів розтин — відповідно у 21 (60%) і у 19 (70,4%) жінок. Комбіновані пологи проведено в 1 (3,7%) жінки II групи, а в I групі — не зафіксовано. Ппоксично-ішемічне ураження виявлено у 2 (5,7%) дітей від жінок I групи та в 4 (14,8%) дітей від матерів II групи. Порушення адаптації відмічено в 5 (14,3%) випадках у I групі та у 8 (29,6%) випадках у II групі. Переведення на другий етап лікування потребували 3 (8,6%) дитини від матерів I групи та 6 (22,2%) дітей від матерів II групи.

**Висновки.** Запропонований алгоритм сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дав змогу достовірно знизити частоту розвитку прееклампсії, акушерських та перинатальних ускладнень і може бути рекомендованим до застосування у практичній охороні здоров'я. Дослідження антиангіогенного фактора sFlt-1 і проангіогенного фактора PLGF та їхнє співвідношення є перспективним у прогнозуванні та ранній діагностиці прееклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ. Використання Triage PIGF та sFlt-1/PLGF має широко впроваджуватися в практику акушерів-гінекологів як прогностичний маркер для вчасного розпізнавання прееклампсії для зменшення перинатальних ускладнень, як з боку матері, так і з боку плода. На основі відслідковування динаміки зростання співвідношення sFlt-1/PLGF можна спрогнозувати ранній розвиток прееклампсії навіть без клінічних симптомів і прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності або потребу термінового розродження.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, багатоплідна вагітність, прееклампсія, циркулюючі біомаркери ангіогенезу sFlt-1 і PLGF.

### Prediction and prevention of preeclampsy in multiple pregnancy after assisted reproductive technologies

O.M. Sulimenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to assess the effectiveness of the implemented algorithm of treatment and preventive measures by analyzing the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in multiple pregnancies after assisted reproductive technologies to assess of changes in biochemical markers of endothelial dysfunction in the detection of pre-clinical manifestations of preeclampsia in pregnant women with multiple pregnancies after the use of assisted reproductive technologies.

**Materials and methods.** A prospective study of pregnant women with dichorionic diamniotic twins after assisted reproductive technologies was conducted: the Group I (main) — 35 pregnant women with twins who were offered a developed monitoring algorithm; the Group II (control) 27 pregnant women who were monitored according to generally accepted methods of managing multiple pregnancies. Statistical processing of the research results was carried out using standard programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 6.0».

**Results.** In the Group I 2 cases of moderate preeclampsy were found in 32 and 33 weeks of pregnancy (PLGF results — 63.2 pg/ml and 58.7 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio — 51.7 and 66.3). In the Group II 4 cases of preeclampsy were identified: 2 cases of moderate preeclampsy (PLGF — 74.1 pg/ml and 69.3 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio — 98.6 and 104.5); 2 cases of severe preeclampsy at 33 and 34 weeks (PLGF data — 44.1 pg/ml and 47.3 pg/ml, sFlt-1/PLGF ratio 122.4 and 130.1) against the background of signs of gestational hypertension. Fetal growth retardation in the Group I was noted in 3 (8.6%) women (I stage — in 2 (5.7%) cases, II stage — in 1 (2.9%) case, III stage was not diagnosed), in the Group II — in 7 (25.9%) women (I stage — in 2 (7.4%) cases, II stage — in 4 (14.8%) cases, III stage — in 1 (3.7%) case). Fetal distress in the Group I was detected in 4 (11.4%) pregnant women (during pregnancy — in 1 (2.9%) case, during deliveries —

in 3 (8.6%) cases); in the Group II — in 7 (25.9%) women (during pregnancy — in 5 (18.5%) cases, during deliveries — in 2 (7.4%) cases). Premature deliveries in the Group I was noted in 5 (14.3%) women (before 34 weeks of gestation — in 2 (5.7%) cases, after 34 weeks of gestation — in 3 (8.6%) cases); in the Group II — in 8 (29.6%) women (before 34 weeks of gestation — in 5 (18.5%) cases, after 34 weeks of gestation — in 3 (11.1%) cases). Premature detachment of a normally located placenta was detected in 2 (7.4%) women in the Group II, and in the group I such cases were not recorded. Vaginal delivery was observed in 14 (40%) women in the Group I and 7 (25.9%) patients in the Group II; cesarean section — in 21 (60%) and 19 (70.4%) women, respectively. Combined delivery was performed in 1 (3.7%) woman of the Group II, and in the Group I — not recorded. Hypoxic-ischemic lesions were detected in 2 (5.7%) children from women of the Group I and in 4 (14.8%) children from mothers of the Group II. Adaptation disorders were noted in 5 (14.3%) cases in the Group I and in 8 (29.6%) cases in the Group II. Transfer to the second stage of treatment required 3 (8.6%) children from mothers of the Group I and 6 (22.2%) children from mothers of the Group II.

**Conclusions.** The proposed algorithm of modern diagnostic and treatment-prophylactic measures made it possible to reliably reduce the frequency of development of preeclampsia, obstetric and perinatal complications and can be recommended for use in practical health care. The study of the anti-angiogenic factor sFlt-1 and the pro-angiogenic factor PLGF and their ratio is promising in the prediction and early diagnosis of preeclampsia in multiple pregnancies after assisted reproductive technologies. The use of Triage PIGF and sFlt-1/PLGF ratio should be widely implemented in the practice of obstetrician-gynecologists as a prognostic marker for early recognition of preeclampsia in order to reduce perinatal complications, both from the mother and the fetus. Based on monitoring the growth dynamics of the sFlt-1/PLGF ratio, it is possible to predict the early development of preeclampsia even without clinical symptoms, and to make a decision about the possibility of extending the pregnancy or the need for urgent delivery.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, multiple pregnancy, preeclampsia, circulating biomarkers of angiogenesis sFlt-1 and PLGF.

## Вступ

Преєклампсія є основною причиною захворюваності та смертності як матері, так і плода та ускладнює приблизно від 5% до 12% вагітностей. На відміну від більшості серйозних ускладнень гестації, вона може становити ризик як для жінки, так і для плода, а її наслідки можуть зберігатися в матері десятиліттями (підвищує ризик серйозних серцево-судинних захворювань) та дитини (підвищує ризик перманентної інвалідності за рахунок затримки розвитку через обмеження росту плода та недоношеність) [12,27,35]. Досягнення в акушерстві та неонатології суттєво пом'якшили багато небажаних наслідків вагітності, пов'язаних із преєклампсією. Та все ж статистичні дані невтішні, оскільки ускладнення, пов'язані з преєклампсією, щорічно призводять до 50000 материнських смертей та понад 500000 неонатальних смертей у всьому світі. В Україні у 2020 р. преєклампсія була діагностована в 11075 жінок (39,32 на 1000 народжених), з них тяжка преєклампсія — у 1573 жінок (5,58 на 1000 народжених). Отже, вчасне прогнозування та оптимальна профілактика преєклампсії має важливе значення для запобігання захворюваності та смертності, пов'язаних із цією патологією. Саме тому особливий інтерес зосереджений на виявленні нових терапевтичних засобів, що зможуть впливати на патофізіологію захворювання, і спрямовані на профілактику, та розширити можливість лікування преєклампсії. З'являється все більше доказів того, що патологічна трофобластична інвазія призводить до дисбалансу ангіогенних

та антиангіогенних білків, у кінцевому підсумку викликаючи широке запалення та пошкодження ендотелію, підвищену агрегацію тромбоцитів і тромботичні ускладнення з інфарктами плаценти [3]. Однак ефект ацетилсаліцилової кислоти (АСК) полягає в гальмуванні запалення та агрегації тромбоцитів і може бути корисним для запобігання або лікування преєклампсії [4–6,8,9,14,22,25,31]. Високоякісний систематичний огляд Cochrane, у якому були синтезовані дані 60 досліджень (36716 учасників), дійшов висновку, що АСК помірно знижує протеїнуричну преєклампсію приблизно на 18% (відносний ризик [ВР] — 0,82; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,77–0,86). Хоча зниження ВР при ранній преєклампсії (до 34 тижнів) є суттєвим, цей підтип становить лише незначну частку випадків (до 30,0%). АСК нормалізує ангіогенний дисбаланс, зменшуючи підвищений рівень sFlt-1 у крові в разі преєклампсії плаценти. Низькі дози АСК (НААСК), призначені в терміні гестації <11 тижнів, були пов'язані з незначним зниженням розвитку преєклампсії (ВР — 0,52; 95% ДІ: 0,23–1,17;  $p=0,115$ ), гестаційної гіпертензії (ВР — 0,49; 95% ДІ: 0,20–1,21;  $p=0,121$ ) та будь-якими гіпертензивними розладами вагітності (ВР — 0,59; 95% ДІ: 0,33–1,04;  $p=0,067$ ). Раннє застосування НДАСК знижувало ризик передчасних пологів (ВР — 0,52; 95% ДІ: 0,27–0,97;  $p=0,040$ ), але не впливало на ризик ЗРП (ВР — 1,10; 95% ДІ: 0,58–2,07;  $p=0,775$ ). Застосування НДАСК не рекомендується для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику розвитку преєклампсії, а також для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [19,22].

Серія наступних метааналізів сукупних даних показала, що АСК є високоефективною для зниження частоти прееклампсії, якщо АСК призначати до 16 тижнів гестаційного віку (ВР – 0,47; 95% ДІ: 0,34–0,65), але не чинить жодного сприятливого ефекту в разі початку після 16 тижнів (ВР – 0,81; 95% ДІ: 0,63–1,03); також слід зазначити важливість дози АСК [2,21]. Дослідження ASPRE довело оптимальну дозу АСК для вагітних високого ризику – це 150 мг на добу [17]. Вивчено і доведено роль вітаміну D у регуляції функції імунної системи, хоріогенезі, ангіогенезі, що впливають на ранні стадії вагітності, а дефіцит вітаміну може призвести до надмірного запалення в ділянці нідації плідного яйця, до відхилень формування фетоплацентарного комплексу, що реалізується в пізніх термінах гестації розвитком гіпертензивних ускладнень вагітності [1,29,30,32,36].

Важливо, що дефіцит вітаміну D призводить до розвитку запалення та васкуліту, що виявлено під час обстеження плацент жінок із прееклампсією. Тому для жінок із групи високого ризику розвитку прееклампсії вкрай важливою є профілактика дефіциту вітаміну D ще на прекоцепційному етапі та в період ранньої гестації, хоча ефективність може бути недостатньою [32,36]. Вітамін D відіграє значну роль у розвитку прееклампсії як імуномодулятор, що впливає на імунну відповідь матері, запобігаючи викиду антиангіогенних факторів у кров і розвитку артеріальної гіпертензії. Так, метаболіт вітаміну D – 1,25(OH)2D пригнічує проліферацію Т-клітин, змінює профіль експресії цитокінів і зменшує синтез  $\gamma$ -інтерферону та інтерлейкіну-2. У дослідженні, проведеному у 100 вагітних із нормальним артеріальним тиском та 100 жінок із прееклампсією, доведено, що як дефіцит вітаміну D у плазмі (ВР – 4,2; 95% ДІ: 1,4–12,8;  $p=0,04$ ), так і підвищення рівня інтерлейкіну-6 (ВР – 4,4; 95% ДІ: 1,8–10,8;  $p<0,01$ ) незалежно пов'язані з прееклампсією [18]. Доведено, що 1,25(OH)2D бере участь у регуляції інтерлейкіну-10, який має інгібуючий ефект на експресію прозапальних цитокінів у плаценті людини. Отримано дані, що кальцитріол знижує регуляцію інтерлейкіну-10 у культивованих трофобластах людини, а також зменшує експресію TNF- $\alpha$  та інтерлейкіну-6 [17]. Показано, що вітамін D сприяє ангіогенезу в клітинах-попередниках ендотелію, за рахунок збільшення експресії VEGF (судинного ендотеліального фактора росту) та активності

проматричної металопротеїнази (pro MMP 2). Відомо, що матриксні металопротеїнази причетні до патогенезу судинної дисфункції, пов'язаної з ТЕЛА. Метаболіт 1,25(OH)2D синтезується в ендотеліальних клітинах судин та індукуює проліферацію судинних клітин гладком'язових клітин [11,15,17]. Дефіцит вітаміну D може призвести до підвищення запальної реакції, яка характеризує прееклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, у тому числі фактора ендотелію судин [24]. У трьох дослідженнях жінок із прееклампсією встановлено, що при низькому рівні вітаміну D (25(OH)D <50 нмоль/л) ризик виникнення тяжкої прееклампсії збільшувався в 5 разів [24]. Низький рівень вітаміну D в першій половині вагітності (25(OH)D <37,5 нмоль/л) був пов'язаний із ризиком розвитку прееклампсії [15,17]. В іншому дослідженні жінки з тяжкою ранньою прееклампсією до 34 тижнів вагітності мали достовірно низький рівень вітаміну D порівняно з жінками без гіпертензивних ускладнень вагітності [11]. Зниження до вагітності 25(OH)D до рівня <20 нг/мл підвищувало ризик розвитку прееклампсії вдвічі, а в період вагітності підвищувало ризик її тяжкості в 4 рази. Крім того, у немовлят від жінок із ранньою тяжкою прееклампсією і затримкою росту плода (ЗРП) сироватковий показник вітаміну D був значно нижчим.

Ще одним з імовірних патогенетичних факторів виникнення ендотеліальної дисфункції та зумовлених нею гестаційних ускладнень є хронічна гіпоксія, у тому числі пов'язана з анемією вагітності. Відповідно до сучасних уявлень про генез плацентарних порушень на тлі залізодефіцитної анемії, основну роль у виникненні порушень відіграє розвиток явищ ендотеліоцитозу з дефіцитом синтезу монооксиду азоту на тлі хронічної гіпоксії. Так, за наявності анемії, навіть легкого ступеня, знижується рівень загального білка крові, що призводить до розвитку плацентарної дисфункції, що клінічно проявляється у 20% випадків ЗРП, у 10% – невиношуванням вагітності. В основі цих ускладнень лежать суттєві метаболічні нейроендокринні ускладнення в системі «мати-плацента-плід», які виникають під впливом хронічної гемічної гіпоксії, що супроводжує залізодефіцитну анемію вагітних. Показано, що ці зміни залежать від ступеня тяжкості анемії і можуть бути морфологічним субстратом порушень

матково-плацентарного кровотоку, а в подальшому — і власної гемодинаміки плода [28]. Слід зазначити, що клінічне значення анемії тяжкого ступеня як фактора ризику несприятливих наслідків для матері та плода не піддавалося сумніву в жодному з досліджень [7,10].

Адекватний фолатний статус матері знижує ризик таких перинатальних проблем, як невиношування вагітності, гестаційні ендотеліопатії, вроджені вади розвитку. Так, дослідження свідчать, що підвищений рівень гомоцистеїну в крові є однією з багатьох патогенетичних причин виникнення гестаційної гіпертензії та преєклампсії [13]. А фолієва кислота може знижувати рівень гомоцистеїну в крові [26,34]. Отже, фолієва кислота є важливим коферментом синтезу клітинної ДНК і відіграє важливу роль у формуванні плаценти та рості й розвитку плода [37]. Достатня кількість фолієвої кислоти може знизити частоту виникнення загрози аборту, сприяти росту та розвитку плода, розширювати плацентарні кровоносні судини та посилювати плацентарне кровопостачання [33].

Враховуючи, що в реалізації невиношування вагітності при багатоплідній вагітності бере участь цілий ланцюг патогенетичних факторів, до них належать плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, інфекційно-запальний процес, імунні реакції та вроджені або набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються гестагенною недостатністю, починаючи ще на етапі прегравідарної підготовки та протягом вагітності. У ряді рандомізованих досліджень показано, що ефективним засобом профілактики передчасних пологів у вагітних, що належать до групи високого ризику (наявність передчасних пологів в анамнезі або вкорочення шийки матки), є застосування прогестерону, що призводить до зниження частоти дострокового завершення вагітності на 35% [20,23].

Отже, за наведеними даними сучасної закордонної та вітчизняної літератури нами розроблено, впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних заходів і доведено його ефективність щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності після ДРТ.

**Мета** дослідження — оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікувально-профілактичних заходів шляхом аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених

при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі оцінки змін біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в разі виявлення доклінічних проявів преєклампсії в цих вагітних.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після ДРТ: I (основна) група — 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; II (контрольна) група — 27 вагітних, яким проведено спостереження відповідно до загальноприйнятих методик ведення багатоплідної вагітності. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

Основній групі дослідження запропоновано алгоритм таких профілактичних заходів. Антиагрегатна терапія: АСК 150 мг перорально з 12 тижнів вагітності та до її завершення; гормональна терапія: мікронізований прогестерон по 200 мг *per vaginam* з 1-ї доби вагітності до 16-го тижня; комплекс вітамінів і мікроелементів: Елевіт Пронаталь протягом вагітності та в післяпологовому періоді.

З огляду на сучасні дослідження, в яких оцінювали ефективність використання PLGF як методу предикції в жінок із групи високого ризику розвитку преєклампсії, а також та розроблені на їхній основі рекомендації NICE, нами сформовано алгоритм діагностики, що включав визначення PLGF у терміни 12–14; 20–22; 26–28; 32–34 тижні вагітності в обох досліджуваних групах, з метою визначення їхніх змін протягом прогресування багатоплідної вагітності, відповідно до отриманих результатів коригується подальша тактика ведення. Ми орієнтувалися на три основні референтні значення (як у визначенні рівня PLGF, так і під час оцінювання співвідношення sFlt-1/PLGF), що, своєю чергою, приводило до певного алгоритму дії в діагностиці та лікуванні (таблиця 1, 2).

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час ведення вагітностей жінок у групах відмічалися ускладнення першої половини вагітності (табл. 3). Гестаційна анемія в I (основній) групі зустрічалась в 1,9 раза рідше — у 7 (20%) жінок проти 10 (37%) пацієнток II (контрольної) групи. Ретрохоріальні гематоми частіше відмічалися в II групі — у 5 (18,5%)



Таблиця 1

Алгоритм менеджменту вагітних із гіпертензивними розладами

Нормотензія або легка артеріальна гіпертензія		Помірна гіпертензія		Тяжка гіпертензія	
<p><b>Артеріальний тиск (АТ) до 149/99 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря жіночої консультації (ЖК).</li> <li>• Контроль АТ.</li> <li>• Визначення протеїнурії при кожному відвідуванні</li> </ul>		<p><b>АТ 150/100 — 159/109 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нагляд лікаря ЖК.</li> <li>• Медикаментозна корекція Метилдофа (Ніфедипін) — перорально для підтримки АТ &lt; 150/80–100 мм рт. ст. Постійна фармакологічна терапія всім жінкам із рівнем АТ <math>\geq</math> 150/95 мм рт. ст.</li> <li>• Контроль АТ 2-3 рази на добу.</li> <li>• Білок-креатинінове (альбумін-креатинінове) співвідношення (якщо БКС &gt; 30 або АКС &gt; 8, не повторювати).</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок)</li> </ul>		<p><b>АТ <math>\geq</math> 160/110 мм рт. ст.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Госпіталізація до стаціонару. Коригування гіпертензії для отримання АТ &lt; 150/80–100 мм рт. ст.</li> <li>• Вимірювання АТ щонайменше 4 рази/добу.</li> <li>• Тест на протеїнурію: якщо БКС &lt; 30 або АКС &lt; 8, то перевірка щодня.</li> <li>• Аналіз крові (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</li> </ul>	
<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</p>	<p>Термінова оцінка плода (протягом 24 год):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Комп'ютеризована кардіотокографія (КТГ) від 26<sup>+0</sup>.</li> <li>• Якщо нормальний, повторяти в ЖК 1 раз на тиждень; якщо відхилення, діяти відповідно</li> </ul>	<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFit-1/PLGF)</p>	<p>Призначити:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня.</li> <li>• Якщо стабільний, розглянути моніторинг двічі на тиждень</li> </ul>	<p><b>PLGF &lt; 12 пг/мл</b> Вкрай низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFit-1/PLGF)</p>	<p>Призначити:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Термінове УЗД з оцінкою росту плодів та доплера відділом материнсько-плодової медицини.</li> <li>• Якщо нормальний, повторювати доплерографію щотижня та КТГ щодня.</li> <li>• Якщо АТ стабільний і БКС &lt; 30, продовжувати щоденний моніторинг.</li> </ul>
<p><b>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плода та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Щотижневий огляд в ЖК.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>	<p><b>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма)</p>	<p>Спостереження вдома, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Щотижневий огляд в ЖК.</li> <li>• Якщо БКС &gt; 30, огляд у ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>	<p><b>PLGF <math>\geq</math> 12 &lt; 100 пг/мл</b> Помірно низький</p> <p>Виконати дослідження (клінічний аналіз крові, альбумін, функція печінки та нирок, електроліти, коагулограма, sFit-1/PLGF)</p>	<p>Розглянути нагляд у ЖК під контролем АТ за стабільного стану:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗД з оцінкою росту плодів та доплера протягом 72 год.</li> <li>• Огляд у ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• Якщо БКС &gt; 30, перевірка щодня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>
<p><b>PLGF <math>\geq</math> 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Спостереження:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLGF кожні 2 тижні, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>	<p><b>PLGF <math>\geq</math> 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Спостереження, якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• У ЖК щотижня</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>	<p><b>PLGF <math>\geq</math> 100 пг/мл</b> Нормальний</p>	<p>Моніторинг під контролем АТ і якщо немає ургентних клінічних ознак:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ЖК двічі на тиждень.</li> <li>• PLGF щотижня, якщо &lt; 35<sup>+0</sup></li> </ul>

жінок проти 2 (5,7%) пацієток I групи. Істміко-цервікальна недостатність у I групі спостерігалася у 3 (8,6%) випадках, а в II групі — у 5 (18,5%) випадках, що удвічі частіше. Загроза аборту більше ніж удвічі частіше зустрічалася в II групі — у 8 (20,6%) жінок проти 3 (8,6%) пацієток I групи.

Аналіз клінічного перебігу другої половини вагітності та завершення вагітності виявив достовірно ліпші результати в I групі (табл. 4).

У I групі спостерігалася 2 (5,7%) випадки помірної прееклампсії в 32 і 33 тижні вагітності: у першому випадку PLGF становив 63,2 пг/мл, співвідношення sFit-1/PLGF — 51,7; у другому випадку — PLGF дорівнював 58,7 пг/мл, співвідношення sFit-1/PLGF — 66,3. Також у I групі дослідження відмічалася 3 (8,6%) випадки гестаційної гіпертензії. Проте аналіз проангіогенних та антиангіогенних факторів показав рівень

Таблиця 2

## Порогові співвідношення sFlt-1/PLGF для прогнозування високого ризику розвитку преєклампсії (за Zeisler H., 2016)

Рання преєклампсія (ПЕ) — 20–33 тижні + 6 діб			Пізня преєклампсія – після 34 тижнів		
sFlt-1/PLGF $\geq 85$	Підтвердження діагнозу ПЕ	99,5% специфічність наявності ПЕ, чутливість 88%	sFlt-1/PLGF $\geq 110$	Підтвердження діагнозу ПЕ	95,5% специфічність, наявності ПЕ, чутливість 58,2%
$\geq 38$ sFlt-1/PLGF $< 85$	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні	$\geq 38$ sFlt-1/PLGF $< 110$	Контроль через 4 тижні, заходи профілактики	36,7% PPV — вірогідність, що дебют ПЕ може бути в наступні 4 тижні
sFlt-1/PLGF $\leq 38$	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня	sFlt-1/PLGF $\leq 38$	Мінімальний ризик протягом 1 тижня	99,3 NPV — вірогідність, що дебюту ПЕ не буде протягом 1 тижня

Таблиця 3

## Ускладнення першої половини вагітності (абс./%)

Ускладнення вагітності	I група (n=35)	II група (n=27)	P <sub>1-2</sub>
Гестаційна анемія	7/20	10/37	p<0,05
Ретрохоріальні гематоми	2/5,7	5/18,5	p<0,05
Істміко-цервікальна недостатність	3/8,6	5/18,5	p<0,05
Загроза абортів	3/8,6	8/20,6	p<0,05

Примітки: P<sub>1-2</sub> — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірна різниця при p<0,05.

Таблиця 4

## Особливості перебігу другої половини вагітності (абс./%)

Ускладнення	I група (n=35)	II група (n=27)	P <sub>1-2</sub>
Преєклампсія: помірна тяжка	25/7 2/5,7 —	4/14,8 2/7,4 2/7,4	p<0,05
Гестаційна гіпертензія	3/8,6	5/18,5	p<0,05
Гестаційна анемія	6/17,1	12/44,4	p<0,05
Плацентарна дисфункція	5/14,3	9/33,3	p<0,05
ЗРП (ступінь): I II III	3/8,6 2/5,7 1/2,9 —	7/25,9 2/7,4 4/14,8 1/3,7	p<0,05
Дистрес плода: — під час вагітності — під час пологів	4/11,4 1/2,9 3/8,6	7/25,9 5/18,5 2/7,4	p<0,05
Передчасні пологи: — до 34 тижнів гестації — після 34 тижнів гестації	5/14,3 2/5,7 3/8,6	8/29,6 5/18,5 3/11,1	p<0,05
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	—	2/7,4	—

Примітки: P<sub>1-2</sub> — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірна різниця при p<0,05.

PLGF >100 пг/мл і співвідношення sFlt-1/PLGF <38, а також відсутність клінічних симптомів преєклампсії в подальшому прогресуванні вагітності. У II групі спостерігалось 4 випадки преєклампсії. Два випадки помірної преєклампсії, що клінічно проявилися в 30 тижнів і мали такі дані лабораторних досліджень: PLGF — 74,1 пг/мл і 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 98,6 і 104,5. В однієї пацієнтки в терміні 32 тижні фіксувалися такі дані лабораторних досліджень: PLGF — 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PLGF — 122,4, на тлі ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу відмічалось прогресування гіпертензії та

за 6 діб діагностувалась тяжка преєклампсія з проведенням термінового оперативного розродження. Другий випадок тяжкої преєклампсії, на тлі раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів із мінімальною антигіпертензивною терапією, спостерігався в 34 тижні вагітності з рівнем PLGF 47,3 пг/мл і співвідношенням sFlt-1/PLGF 130,1. У цьому випадку слід зазначити, що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PLGF становив <100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PLGF — >38 (40,8). Аналіз проангіогенних і антиангіогенних факторів 3 (11,1%) випадків гестаційної гіпертензії показав рівень

Таблиця 5

## Показання до кесаревого розтину в групах дослідження (абс./%)

Показання	I група (n=35)	II група (n=27)
<b>Плановий КР</b>		
Неголовне передлежання першого плода	4/11,4	2/7,4
Неголовне передлежання другого плода	3/8,6	2/7,4
Неголовне передлежання обох плодів	1/2,9	–
Рубець на матці	3/8,6	1/3,7
Відмова пацієнтки від вагінальних пологів	6/17,1	2/7,4
Дискордантність маси плодів >40%	–	1/3,7
<b>Ургентний КР</b>		
Прееклампсія	–	2/7,4
Дистрес плода	1/2,9	7/25,9
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	–	2/7,4
Передлежання плаценти	1/2,9	–
Клінічно вузький таз	1/2,9	–
Слабкість пологової діяльності, що не піддавалася медикаментозній корекції	1/2,9	–

Таблиця 6

## Стан новонароджених у досліджуваних групах (абс./%)

Ускладнення	I група (n=35)	II група (n=27)	P <sub>1-2</sub>
Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи	2/5,7	4/14,8	p<0,05
Порушення адаптації	5/14,3	8/29,6	
Переведення дітей на другий етап лікування	3/8,6	6/22,2	p<0,05

Примітки: P<sub>1-2</sub> — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

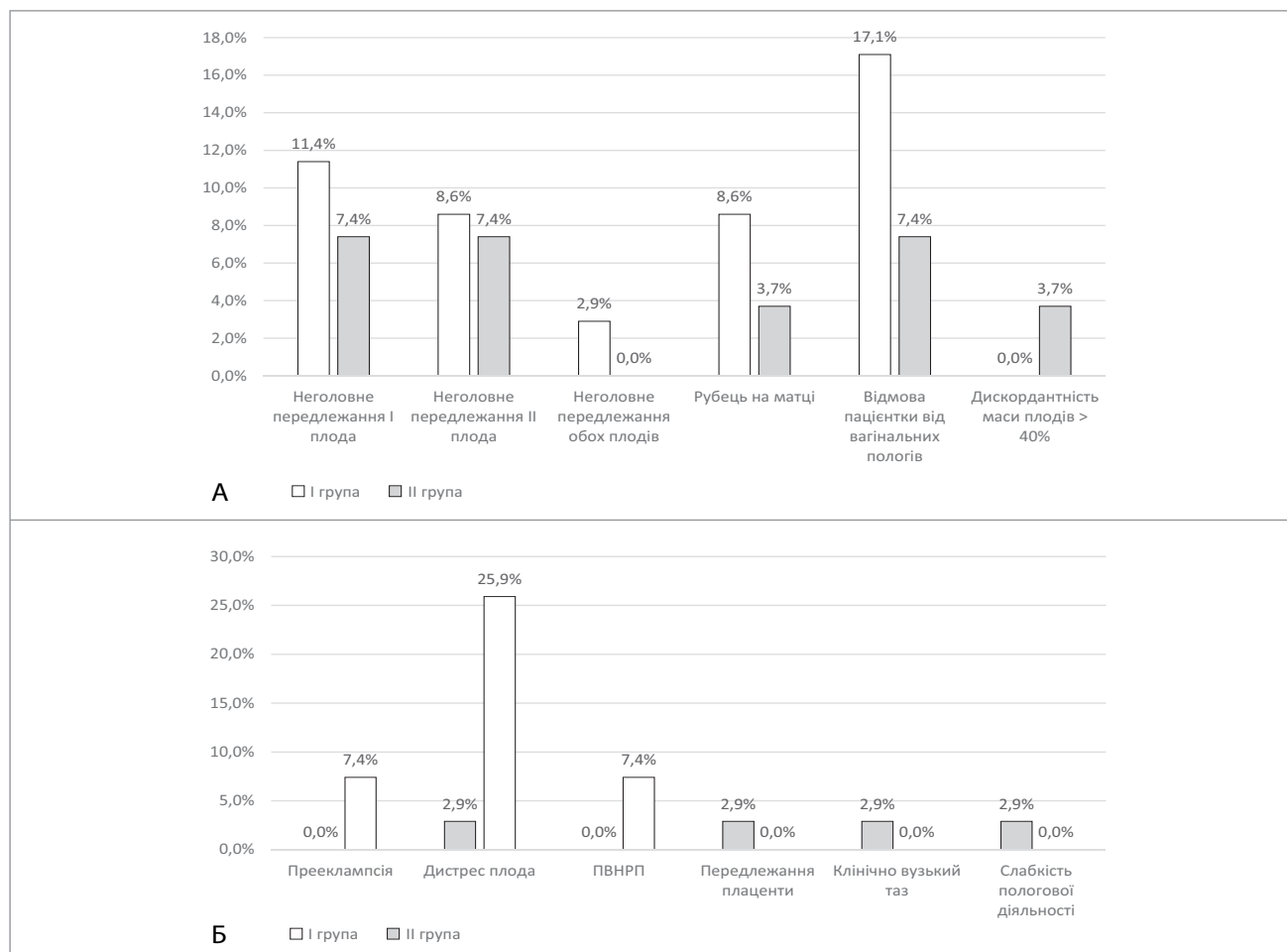
PLGF > 100 пг/мл і співвідношення sFlt-1/PLGF < 38, а також відсутність клінічних симптомів прееклампсії в подальшому прогресуванні вагітності. Гестаційна анемія супроводжувала 6 (17,1%) вагітностей у I групі та 12 (44,4%) — у II групі. Плацентарна дисфункція виявлялася в 5 (14,3%) жінок I групі і в 9 (33,3%) вагітних II групи. Затримка росту плода зустрічалася рідше в I групі — у 3 (8,6%) жінок (I ст. — у 2 (5,7%) випадках, II ст. — в 1 (2,9%) випадку, III ст. не діагностувалася), у II групі — у 7 (25,9%) вагітних (I ст. — у 2 (7,4%) випадках, II ст. — у 4 (14,8%) випадках, III ст. — в 1 (3,7%) випадку). Слід зазначити, що в обох групах, у всіх випадках ЗРП, показник PlGF з 26 тижнів становив < 100 пг/мл. У I групі дослідження 1 (2,9%) випадок ЗРП супроводжувався симптомами помірної прееклампсії, а 2 (5,7%) випадки були без приєднання прееклампсії. У II групі 4 (14,8%) випадки ЗРП супроводжувалися симптомами помірної прееклампсії, а 3 (11,1%) випадки були без приєднання прееклампсії. Дистрес плода виник у 4 (11,4%) вагітних I групі (під час вагітності — в 1 (2,9%) випадку, під час пологів — у 3 (8,6%) випадках) та в 7 (25,9%) жінок II групи (під час вагітності — у 5 (18,5%) випадках, під час пологів —

у 2 (7,4%) випадках). Передчасні пологи відбулися в 5 (14,3%) жінок I групі (до 34 тижнів гестації — у 2 (5,7%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (8,6%) випадках) та у 8 (29,6%) жінок II групі (до 34 тижнів гестації — у 5 (18,5%) випадках, після 34 тижнів гестації — у 3 (11,1%) випадках). Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти спостерігалось у 2 (7,4%) жінок II групи, а в I групі таких випадків не зафіксовано.

При дихоріальних діамніотичних вагітностях загалом вагінальні пологи відбулися в 14 (40%) випадках у I групі та в 7 (25,9%) випадках у II групі, шляхом кесаревого розтину — у 21 (60%) жінки I групі і в 19 (70,4%) пацієнток II групи. Комбіновані пологи відбулися в 1 (3,7%) жінки II групи, тоді як у I групі їх не було. Показання до кесаревого розтину в досліджуваних групах наведено в таблиці 5 і на рисунку.

Особливості стану новонароджених наведено в таблиці 6.

Гіпоксично-ішемічне ураження відмічалось у 2 (5,7%) дітей від матерів I групі та в 4 (14,8%) дітей від жінок II групи. Порушення адаптації спостерігалось значно рідше в I групі (з використанням запропонованої схеми профілак-



**Рис.** Показання до ургентного кесаревого розтину в досліджуваних групах (%): А — плановий, Б — ургентний

тики) — у 5 (14,3%) випадках, на відміну від II групи — у 8 (29,6%) випадках. Переведення на другий етап лікування потребували 3 (8,6%) дитини від матерів I групи та 6 (22,2%) дітей від жінок II групи.

### Висновки

Запропонований алгоритм сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дав змогу достовірно знизити частоту розвитку

преєклампсії, акушерських та перинатальних ускладнень і може бути рекомендованим до застосування в практичній охороні здоров'я.

Дослідження антиангіогенного фактора sFlt-1 та проангіогенного фактора PlGF, а також їхнього співвідношення є перспективним у прогнозуванні та ранній діагностиці преєклампсії при багатоплідній вагітності після ДРТ.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Brustad N et al. (2020). Effect of high-dose vs standard-dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years: a prespecified secondary analysis of a double-blinded, randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*. 174 (5): 419–427.
2. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. (2010). Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 116: 402–414.
3. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. (2019). Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 366: l2381.
4. Colafella KMM, Neuman RI, Visser W, Danser AJ, Versmissen J. (2020). Aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia: A matter of COX-1 and/or COX-2 inhibition? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 127 (2): 132–141.
5. Darmochwal-Kolarz D, Kolarz B, Korzeniewski M, Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Mierzynski R, Oleszczuk J. (2016). A prevention of pre-eclampsia with the use of acetylsalicylic acid and low-molecular weight heparin – molecular mechanisms. *Current pharmaceutical biotechnology*. 17 (7): 624–628.
6. Hybiak J, Broniarek I, Kiryczyński G, Los LD, Rosik J et al. (2020). Aspirin and its pleiotropic application. *European journal of pharmacology*. 866: 172762.
7. Ivanchenko SV, Aralova VO. (2019). Issues and problems in diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia of pregnant women PHD. *Skhidnoievropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2: 101–104. [Иванченко СВ, Аралова ВО. (2019). Питання й проблеми діагностики та лікування залізодефіцитної анемії вагітних. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2: 101–104].



8. Khanabdari R, Shakouri–Motlagh A, Wilkinson S, Murthi P, Georgiou HM, Brennecke SP, Kalionis B. (2018). Low-dose aspirin treatment enhances the adhesion of preeclamptic decidual mesenchymal stem/stromal cells and reduces their production of pro-inflammatory cytokines. *Journal of Molecular Medicine*. 96 (11): 1215–1225.
9. Konijnenberg A, Stokkers EW, van der Post JA et al. (1997). Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy: enhanced expression of cell adhesion molecules. *Am J Obstet Gynecol*. 176 (2): 461–469
10. Larsen S, Bjellanda EK, Haavaldsena C, Eskilda A. (2016). Placental weight in pregnancies with high or low hemoglobin concentrations. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and reproductive biology*. 206: 48–52.
11. Leaños–Miranda A et al. (2019). Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension*. 74 (4): 991–997.
12. Leow SH, Fisher G, Corker B, Batho O et al. (2020). Future cardio-vascular disease risk for women with gestational hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart As- soc*. 9 (13): e013991. doi: 10.1161/JAHA.119.013991.
13. Liu C et al. (2018). Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 298 (4): 697–704.
14. Lousert L, Vidal F, Parant O, Hamdi SM, Vayssiere C, Guerby P. (2020). Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction. *Prenatal diagnosis*. 40 (5): 519–527.
15. Luft FC. (2006). Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 21 (11): 3052–3054.
16. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaidis KH, Poon LC. (2016). Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRe). *BMJ Open*. 6: e011801.
17. Poniedziałek–Czajkowska E, Radziszlaw M. (2021). Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*. 13 (11): 3854.
18. Purswani JM et al. (2017). The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 17 (1): 1–15.
19. Queensland Clinical Guidelines. (2021). Hypertension and pregnancy. Queensland Clinical Guidelines: Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network (Queensland): 36. URL: [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0034/139948/g-hdp.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0034/139948/g-hdp.pdf).
20. Rehal A et al. (2021). Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 224 (1): 86–e1.
21. Roberge S, Nicolaidis K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 216: 110–120.e6.
22. Rolnik DL, Nicolaidis KH, Poon LC. (2020). Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 226 (2S): S1108–S1119. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
23. Romero R, Conde–Agudelo A, El–Refaie W, Rode L, Brizot ML et al. (2017). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49: 303–314. doi: 10.1002/uog.17397.
24. Schröder–Heurich B, Springer CJP, von Versen–Höyneck F. (2020). Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients*. 12 (5): 1432.
25. Serban D, Crisan C, Serban C, Serbu IBM, Kundani N et al. (2018). Effects of Acetylsalicylic Acid in Preterm Preeclampsia Prevention. *Revista de Chimie (Bucharest)*. 69: 5.
26. Serrano NC et al. (2018). Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study. *PloS one*. 13 (12): e0208137.
27. Valdés G. (2022). Focus on today’s evidence while keeping an eye on the future: lessons derived from hypertension in women. *J Hum Hypertens*. doi: 10.1038/s41371-021-00652-y.
28. Vdovychenko YP, Gopchuk EN. (2016). Anaemia of pregnant – risk of obstetric and erinatological pathology factor. *Health of woman*. 3 (109): 62–65. [Вдовиченко ЮП, Голчук ОМ. (2016). Анемія вагітних – фактор ризику розвитку акушерської та перинатальної патології (огляд літератури). *Здоров’я жінчини*. 3 (109): 62–65].
29. Vitamin D. Health report. (2016). The Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) recommendations on vitamin D. *Public Health England*: 289.
30. Wagner CL et al. (2017). Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 18 (3): 307–322.
31. Walsh SW, Strauss III JF. (2021). The road to low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia began with the placenta. *International Journal of Molecular Sciences*. 22 (13): 6985.
32. Wei SQ et al. (2012). Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 119 (7): 832–839.
33. Wen SW et al. (2018). Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 362.
34. Wen, SW et al. (2016). Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia – a cohort study. *PLoS One*. 11 (2): e0149818.
35. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Babu A, Kotronias RA, Rushton C et al. (2017). Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 10 (2): e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
36. Xu L et al. (2014). The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 210 (2): 149–e1.
37. Zheng L et al. (2020). The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. *Pregnancy hypertension*. 19: 253–258.

**Відомості про авторів:**

**Суліменко Ольга Миколаївна** — аспірант каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.  
<https://orcid.org/0000-0003-0157-6223>.

Стаття надійшла до редакції 17.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.

УДК 618.3:616.12-008.331.1-02-092

М.І. Ющенко, Ю.М. Дука  
**Сучасний погляд на етіологію  
та патогенез преєклампсії як основної причини  
перинатальних втрат**

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 58-68; doi 10.15574/HW.2022.161.58

**For citation:** Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 58-68; doi 10.15574/HW.2022.161.58

Преєклампсія (ПЕ) є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Існує думка, що природа ПЕ різна в разі її початку до або після 34 тижнів вагітності. Ранній початок ПЕ корелює з високим рівнем неонатальної захворюваності і смертності, материнськими ускладненнями. Будучи мультифакторіальним захворюванням, ПЕ має ряд генів схильності, залучених до складного процесу регулювання різноманітних функцій ендотелію.

Наведено огляд сучасної медичної літератури щодо етіології та патогенезу ПЕ. Для детальнішого розуміння патогенезу розглянуто кожний фактор ангіогенезу окремо, а також варіації генів, що їх кодують, і вплив саме цих факторів на розвиток ПЕ.

**Мета** — уточнити причини розвитку ПЕ, роль своєчасної діагностики генетичних поліморфізмів і маркерів ангіогенезу для побудови алгоритму діагностики та прогнозування розвитку ПЕ. Встановлено, що основним патогенетичним моментом у розвитку ПЕ є відсутність реконструкції зони стику спіральних артерій та трофобласту, що відображає дефект глибокої плацентації. Це спричиняє підвищену продукцію судинозвужувальних медіаторів від початку вагітності та прогресивне їх збільшення з терміном вагітності. Це не дає змоги сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік, що призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усієї плаценти. Таке явище надалі компрометує плацентарний ворсинчастий ангіогенез і призводить до дисбалансу продукції ангіогенних та антиангіогенних факторів росту. Доведено, що поліморфізм у генах ангіогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ. Це пояснюється генетично запрограмованим зниженням вироблення саме ангіогенних факторів, що посилює вищезазначений дисбаланс. Саме тому комплексне генетичне обстеження жінки на етапі прегравідарної підготовки дасть змогу прогнозувати ризик розвитку ПЕ. Такий прогноз забезпечить можливість більш раннього призначення препаратів, здатних поліпшити ефекти первинної плацентації та знизити показники гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** преєклампсія, етіологія, патогенез, ангіогенні фактори росту, антиангіогенні фактори росту, генетичні поліморфізми.

## Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses

M.I. Yushchenko, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Preeclampsia (PE) is one of the most important problems of modern obstetrics. There is an opinion that the nature of PE is different when it starts before or after 34 weeks of pregnancy. Early onset of PE correlates with high neonatal morbidity and mortality and maternal complications. Being a multifactorial disease, PE has a number of candidate genes that are involved in the complex regulation of various endothelial functions.

The article provides an overview of modern medical literature on the etiology and pathogenesis of PE. For a more detailed understanding of the pathogenesis, each angiogenesis factor is considered separately, as well as variations in the genes encoding them and the influence of these factors on the development of PE.

**Purpose** — to clarify the causes of PE development, the role of timely diagnosis of genetic polymorphisms and angiogenesis markers for constructing an algorithm for diagnosing and predicting the development of PE.

It has been established that the main pathogenetic moment in the development of PE is the lack of reconstruction of the junction of the spiral arteries and the trophoblast, which reflects a defect in deep placentation. This contributes to increased production of vasoconstrictor mediators from the very beginning of pregnancy and their progressive increase with gestational age. This does not allow the formation of adequate uteroplacental bleeding, which leads to relative hypoxia in the trophoblastic tissue, thereby causing oxidative stress of the entire placenta. This phenomenon further compromises placental villous angiogenesis and leads to an imbalance in the production of angiogenic and antiangiogenic growth factors. It has been proven that the presence of polymorphism in the angiogenesis genes worsens the pathomorphological conditions caused by PE. This is due to a genetically programmed decrease in the production of angiogenic factors, which further exacerbates the aforementioned imbalance. That is why a comprehensive genetic examination of a woman at the stage of preconception preparation will make it possible to predict the risks of developing PE. This prognosis will provide the possibility of earlier administration of drugs that can improve the effects of primary placentation and reduce rates of gestational complications and perinatal losses.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preeclampsia, etiology, pathogenesis, angiogenic growth factors, antiangiogenic growth factors, genetic polymorphisms.

### Вступ

Преєклампсія (ПЕ) є однією з шести основних причин материнської смертності та несприятливих ускладнень у новонароджених. Частота випадків ПЕ зростає, частково через останні тенденції настання вагітності

в більш пізньому віці та збільшення частоти ожиріння у вагітних жінок. Класичне визначення ПЕ характеризується наявністю гіпертонії та протеїнурії, проте ПЕ може виникнути за відсутності протеїнурії. У цьому разі гіпертензія може супроводжуватися системними ураженнями центральної нервової системи, ано-

малями згортання крові та ураженням печінки. ПЕ ускладнює 2–3% усіх вагітностей, але ризик несприятливих наслідків особливо великий, коли вона виникає до 34 тижнів вагітності [2,8,15,19,28]. Крім того, за даними останніх досліджень, ПЕ має довготривалі наслідки на здоров'я жінки. Доведено, що в жінок, вагітність яких була ускладнена ПЕ, зростає ризик розвитку інсульту, інфаркту міокарда, а також хронічної ниркової недостатності в подальшому житті [19,28]. Порівняно мало відомо про довгостроковий ризик хронічної хвороби нирок і хронічної ниркової недостатності в жінок, які перенесли несприятливі наслідки вагітності. Цілковито імовірно, що жінки, які страждали на гіпертонічні розлади під час вагітності, мають вищий ризик довготривалих ускладнень із боку сечовидільної системи порівняно з жінками з нормотензивною вагітністю. Основним маркером цієї гіпотези є те, що в жінок, у яких під час вагітності була ПЕ, зростає ризик розвитку мікроальбумінурії в майбутньому. Тому, цілком можливо, що ризик розвитку хронічної хвороби нирок і хронічної ниркової недостатності в жінок, які перенесли ПЕ, вищий, ніж у популяції [19,28,29].

**Мета** дослідження — уточнити причини розвитку ПЕ, роль своєчасної діагностики генетичних поліморфізмів і маркерів ангиогенезу для побудови алгоритму діагностики та прогнозування розвитку ПЕ.

### Класифікація

Згідно з класифікацією Міжнародного суспільства з питань гіпертензії під час вагітності, на сьогодні виділяють ранню та пізню ПЕ [12,27,45,46].

**Рання ПЕ** виникає до 34 тижнів вагітності, *ніжня* — після 34 тижнів. В основі цього розподілу полягає різний патогенез цих схожих станів.

Рання ПЕ зустрічається в 5–20% усіх випадків. Це найтяжчий клінічний варіант перебігу захворювання, який часто супроводжується затримкою росту плода (ЗРП). Розвиток ранньої ПЕ пов'язаний з порушенням імунної системи, плацентациї, вираженими проявами ендотеліальної дисфункції та недостатньою інвазією трофобласту [19,28].

Пізня ПЕ зустрічається в понад 80% усіх випадків ПЕ. Цей вид захворювання пов'язаний із супутніми факторами ризику в жінок: метаболічними розладами (інсулінорезистентність, високий індекс маси тіла, вік вагітної від 35 років, захворювання нирок і серцево-судин-

ної системи в анамнезі). Такий вид ПЕ рідше супроводжується ЗРП [19,28].

### Патогенез прееклампсії

В основі ранньої ПЕ лежить патологія «плацентарного ложа». Плацентарне ложе — це ділянка, у якій плацента прикріплюється до матки. Відповідно васкуляризація цієї ділянки має життєво важливе значення для розвитку плода. Особливе значення відіграє розгалуження маткових артерій у цій ділянці. Такі судини мають унікальне значення, оскільки порушення їхньої фізіологічної трансформації вважається анатомічною основою зменшення перфузії в міжворсинчастий простір, що може призвести до розвитку ПЕ, ЗРП, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, відшарування плаценти та загибелі плода [3,6,41].

*Під час вагітності виділяють три типи спіральних артерій.*

**Перші базальні артерії** — це великі, звивисті воронкоподібні спіральні артерії, які фактично забезпечують кровопостачання інтервільозного простору. Вони проходять фізіологічні зміни і помітні неозброєним оком під час кесаревого розтину, коли плацента ретельно видалена з плацентарного ложа, хоча через значно великий діаметр їх можна прийняти за вени.

**Другі базальні артерії** видно лише на гістологічних зрізах. Вони розгалужуються всередині міометрія і закінчуються в *decidua basalis*, але не відкриваються в міжворсинчастий простір.

**Третій вид спіральних артерій** розташований поза плацентарним ложем. Вони не проходять фізіологічні зміни, але закінчуються в *decidua vera* або *parietalis*. Ці судини не відіграють жодної ролі в кровопостачанні самої плаценти, але можуть жити хоріонічну мембрану. Ступінь змін в артеріях плацентарного русла відрізняється в жінок із фізіологічним перебігом вагітності порівняно з жінками з ПЕ.

Фізіологічні перетворення, що починаються в децидуальній тканині і поширюються в сегмент ділянки стику судин, призводять до повної зміни цитоархітекtonіки стінки, у тому числі ендотелію, інтими та м'язових волокон. Ці зміни трансформують спіральні артерії у великі синусоїдальні судини, які дають змогу плаценті задовольнити усі метаболічні потреби зростаючого плода протягом усієї вагітності. В основі цих перетворень лежить дія трофобласту на стінку матково-плацентарних артерій, яка є безсумнівною [6,11,18,42,49]. На ранніх термінах вагітності клітини ворсинчастого трофобла-

сту рухаються ретроградно в просвіт капілярів ендометрія та кінцеві відділи спіральних артерій, а також роз'їдають та інфільтрують субендотеліальний простір *tunica intima* материнських артерій. Ендотеліальні клітини сприяють адгезії клітин трофобласту та допомагають їм у міграції через міжендотеліальні клітинні сполучення спіральних артерій. Цей процес створює дефекти ендотеліальної оболонки, витікання плазми в просвіт судини, порушення внутрішньої еластичної пластинки, а також незначну фібриноїдну дегенерацію середовища. Примітно, що порушення ендотеліальної оболонки рідко супроводжується відкладенням тромбоцитів та фібрину і зазвичай не викликає реакції тромбоутворення. На думку Jogee та співавт., це може бути пов'язано з місцевою продукцією великої кількості простагліцину клітинами трофобластів. Однак навіть за нормального перебігу вагітності оклюзійні тромбози зрідка зустрічаються в артеріях на периферії плацентарного ложа, хоча тромбоцитні та запальні реакції на пошкодження судин та основні характеристики патологічних процесів вкладаються в межі. У стінці судини клітини трофобласту завжди оточені і відокремлені від інших клітинних складових смугою фібриноїдного матеріалу. Є гіпотеза, що цей міжклітинний фібриноїдний матеріал частково є результатом апокринного виділення трофобласту. Такі фізіологічні зміни призводять до надзвичайного розтягнення просвіту матково-плацентарних артерій протягом II і III триместрів вагітності [6,41,42,49].

Однак під час ПЕ ці зміни не відбуваються. Робертс і Гаммілл запропонували понад 10 років тому двоступеневу модель розвитку ПЕ [11,49].

*Перший етап* передбачає зниження плацентарної перфузії, яка в деяких, але не у всіх, переходить на *другий етап*, що являє собою синдром гестозу. Але деякі дослідники виділяють три послідовні етапи розвитку ПЕ.

*I етап:* дефект ремоделювання спіральних артерій. Відсутність реконструкції ділянки стику спіральних артерій та трофобласту зазвичай називають дефектом глибокої плацентации. За відсутності фізіологічних змін у спіральних артеріях ендотеліальна оболонка, імовірно, зберігається, при цьому вона не лише виробляє судинозвужувальні медіатори від початку вагітності, але й підвищує їхню продукцію зі збільшенням терміну вагітності. Отже, саме ця функція ендотеліальних клітин відповідає за прискорення

та перші клінічні прояви захворювання у II триместрі вагітності.

*II етап:* плацентарний оксидативний стрес. Логічно припустити, що невдала спроба сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік призводить до відносно гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усєї плаценти. Це явище, імовірно, активує інвазивність трофобласту далі та компрометує плацентарний ворсинчастий ангиогенез. Кінцевий результат — аномально реактивна і погано розвинена фетоплацентарна судинна система. Оксидативний стрес чинить негативний вплив на судинну реактивність і кровотік та порушує транспортну функцію плаценти. Вірогідно, що саме оксидативний стрес запускає гіперпродукцію різноманітних факторів, таких як водорозчинна тирозинкіназа-1 (sFLT-1), водорозчинний ендоглін (Eng) та багато інших [5,9,11,30,49].

*III етап:* біохімічні та клінічні прояви ПЕ. Переконливі експериментальні докази свідчать, що ендотеліоз у системі «мати-плацента-плід» призводить до ендотеліозу в ниркових, мозкових і печінкових судинах, що порушує баланс вазодилататорів (наприклад, оксиду азоту (NO), простагліцинів) і вазоконстрикторів (наприклад, ендотеліну-1 (ET-1) і тромбоксану-A<sub>2</sub>), що призводить до посилення звуження судин, гіпертонії та інших проявів ПЕ [30,44].

На додаток, поліморфізм у генах ангиогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ, бо наявність цих поліморфізмів зменшує вироблення ангиогенних факторів, тим самим погіршує дисбаланс ангиогенних та антиангиогенних факторів. А саме цей дисбаланс лежить в основі клінічних проявів ПЕ [1,7,36,45,46].

**Ангиогенні та антиангиогенні фактори росту.** Сімейство судинних ендотеліальних факторів росту (VEGF) є важливими молекулами, що регулюють ранні судинні зміни в плаценті. Ключові молекули цього сімейства — це судинний фактор росту А (VEGF-A), плацентарний фактор росту (PLGF), fms-подібний тирозинкіназний рецептор 1 (FLT-1) і рецептор домену кіназної вставки (KDR) [5,9,12,39]. Відомо, що сімейство VEGF регулює плацентарний ангиогенез і реконструкцію спіральних артерій матері [12]. Крім двох основних мембранних рецепторів, існує варіант FLT-1, який має розчинну форму FLT-1 (sFLT-1), експресується в плаценті і, як відомо, має потужні антиангиогенні властивості. sFLT-1 є антагоністом



як VEGF-A, так і PLGF та індукує симптоми ПЕ на моделях тварин [9,12]. У жінок, що страждають на ПЕ, рівень sFLT-1 зростає, а рівень VEGF-A і PLGF знижується. Доведено, що ці зміни виявляються в жінок за кілька тижнів до клінічного прояву симптомів ПЕ. Тому sFLT-1 та PLGF розглядаються як біомаркери в прогнозуванні гестозу на ранніх термінах вагітності. Хоча ці біомаркери, у поєднанні з іншими клінічними та біохімічними маркерами, показують сильні прогностичні значення для предикції ранньої ПЕ, їхнє значення в прогнозуванні найпоширенішої пізньої ПЕ є сумнівним [14,48]. Але для детальнішого розуміння патогенезу слід розглянути кожний фактор ангіогенезу окремо, а також варіації генів, що їх кодують, і вплив саме цих факторів на розвиток ПЕ.

**Судинний ендотеліальний фактор росту А (VEGF-A).** Ген VEGF-A складається з восьми екзонів, розділених сімома інтронами. VEGF-A з високою спорідненістю пов'язується з двома спорідненими рецепторами FLT-1 і рецепторами KDR [1,24,30,39]. VEGF-A опосередковує багато функцій в ендотеліальних клітинах. VEGF-A сприяє ангіогенезу, індукує ріст судинних ендотеліальних клітин, зменшує апоптоз і збільшує проникність судин. Крім того, VEGF-A сприяє розширенню судин через збільшення продукції NO з ендотелію. Гіпоксія є сильним стимулюючим фактором, який збільшує експресію мРНК VEGF-A через індукуючий гіпоксію фактор-1 $\alpha$  [1,27].

**Плацентарний фактор росту (PLGF).** PLGF показує, що його амінокислотна послідовність на 42% схожа із VEGF-A. Ген PLGF складається з семи екзонів. PLGF переважно експресується в плаценті, серці та легенях. Точні фізіологічні властивості PLGF ще не вивчені. Однак факти свідчать про ключову роль PLGF у регуляції VEGF-A та залежного від нього ангіогенезу за нормального перебігу та при патологічних станах під час вагітності. Вважається, що PLGF потенціює ангіогенез, через стимулювання ендотеліальних клітин за допомогою FLT-1, а також через властивість відокремлювати VEGF-A від FLT-1, даючи змогу VEGF-A активувати KDR, що призводить до вербування моноцитів/макрофагів, які відіграють вирішальну роль в ангіогенезі та активують індукцію секреції VEGF-A з моноцитів [27].

**Тирозинкіназа-1 і розчинна тирозинкіназа-1 (FLT-1 і sFLT-1).** Fms-подібна тирозинкіназа — це трансмембранний рецептор, який складається з семи позаклітинних доменів імуногло-

буліну. FLT-1 зв'язується з VEGF-A, VEGF-B, PLGF та з усіма ними має високу спорідненість, експресується в багатьох тканинах людини, у тому числі моноцитах/макрофагах і плацентарних трофобластах. Його експресія регулюється гіпоксією. Альтернативний сплайсинг пре-мРНК, що кодує FLT-1, призводить до отримання розчинної форми FLT-1 (sFLT-1), яка містить домен, у складі якого є лігандзв'язуючий білок, тропний до FLT-1. Розчинна FLT-1 секретується ендотеліальними клітинами, моноцитами та плацентою. Розчинна FLT-1 діє як потужний антагоніст VEGF-A і PLGF, пригнічуючи їх зв'язування з рецепторами на клітинній поверхні, і вважається антиангіогенним фактором. Нещодавно виявлено специфічний для людини варіант sFLT-1, якому дали 14-й порядковий номер. Розчинний FLT-14 переважно експресується в неендотеліальних клітинах, особливо в судинних гладком'язових клітинах. Експресія плацентою двох ізоформ sFLT змінюється з часом. sFLT-1 є домінуючою формою протягом I триместру, а вже у II і III триместрах збільшується кількість sFLT-14. Основними ділянками експресії в плаценті sFLT-14 є дегенеративні клітини синцитіотрофобласту, відомі як синцитіальні вузли. Розчинний FLT-14 якісно відрізняється від sFLT-1, але є потужним інгібітором VEGF-A, його інгібуюча активність порівнянна з такою sFLT-1 [4,9,25,30,32,33,40].

**Ангіогенні фактори, їхній вплив на плаценту та ангіогенез.** Під час вагітності плацента продукує ангіогенні фактори сімейства VEGF. У I триместрі вагітності PLGF переважно експресується в екстравільозних клітинах трофобласту в межах материнської децидуї. Картина експресії FLT-1 подібна до картини VEGF-A, тоді як велика експресія KDR локалізована на ділянках ендотеліальних клітин. Ці результати свідчать, що VEGF-A і PLGF можуть відігравати життєво важливу роль у розвитку судинної системи плаценти. На сьогодні недостатньо даних про значення та функції інших членів сімейства VEGF щодо вагітності та плацентації [4,9,25,30,40].

**Васкулогенез та ангіогенез** — це два процеси, які мають важливе значення для встановлення матково-плацентарного кровообігу. Розвиток судин плаценти в людини починається вже за 21 добу після зачаття шляхом утворення гемангіобластичних канатиків і спостерігається на ранній стадії розвитку ворсин хоріона. Показано, що для формування перших судин-

них клітин цитотрофобластів необхідні ангіогенні фактори. Зі збільшенням терміну вагітності та дозріванням ворсинок додаткова секретація VEGF-A постачається стромальними клітинами, у тому числі клітинами Гофбауера (плацентарні макрофаги плода). Експерименти *in vitro* на хоріалантоїсній мембрані курчат показали, що зв'язування VEGF-A з FLT-1 стимулює розгалужений ангіогенез. З 25-го тижня гестації ангіогенез переходить із розгалуженого на нерозгалужений та супроводжується зниженням VEGF-A і збільшенням експресії PLGF, FLT-1, sFLT-1. PLGF, який експресується в трофобластах протягом усього періоду гестації, діючи на FLT-1, на початку гестації відіграє додаткову роль порівняно з VEGF-A у васкулогенезі та розгалуженому ангіогенезі, але потім відіграє важливу роль у регуляції нерозгалуженого ангіогенезу, що зазвичай повинен припинятися [9].

**Ангіогенні фактори та регулювання інвазії трофобласту і ремоделювання спіральних артерій.** Під час нормального розвитку плаценти клітини екстравільозного трофобласту (ЕВТ) активно інвазуються в децидуу матки, внутрішню третину міометрія (інтерстиціальна інвазія) та в спіральні артерії (ендоваскулярна інвазія). Процес інвазії трофобласту регулюється так, щоб глибина інвазії в ендометрій була достатньою, але не настільки надмірною, щоб проникнути в міометрій та прилеглі органи. Для успішної інвазії клітинам ЕВТ потрібно як підвищувати швидкість інвазії, так і виділяти специфічні протеази для розщеплення позаклітинного матриксу. У цьому процесі ключову роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП). Крім того, завдяки стимулюванню проліферації та міграції ендотеліальних клітин VEGF-A стимулює активність ММП [10,34,35,49].

Під час ендоваскулярної інвазії ендотелій та основні гладком'язові клітини замінюються на ЕВТ. Ця реконструкція спіральних артерій призводить до перетворення вузькокаліберних судин високого опору в судини низького опору широкого калібру, здатні забезпечити достатній притік материнської крові до плаценти для задоволення потреб швидко зростаючого плода [11]. На додаток щодо ремоделювання спіральних артерій, на початку вагітності в децидуї спостерігаються незначні зміни в структурі спіральних артерій, які називаються ремоделюванням, незалежним від трофобласту.

Ранні терміни вагітності пов'язані з припливом лейкоцитів у децидуальну оболонку, у тому числі НК-клітини та макрофаги. НК-клітини, виділені з децидуї під час I триместру вагітності, секретують багато ангіогенних факторів росту, включаючи VEGF-A і PLGF. НК-клітини матки можуть вважатися основним джерелом ангіогенних факторів росту, що відповідають за перетворення спіральних артерій з боку децидуальної оболонки [11,20].

**Ангіогенні фактори та преєклампсія.** Є докази того, що sFLT-1 збільшується в жінок з ПЕ порівняно з жінками з нормальним перебігом вагітності. Більшість досліджень показали, що до 20-го тижня вагітності немає значної різниці в рівнях sFLT-1 у сироватці крові жінок із нормальним перебігом вагітності і в сироватці крові жінок із ПЕ [6,11,39]. У жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, відомо, що рівень sFLT-1 у сироватці крові починає підвищуватися з 20-го тижня вагітності, а значно підвищується за 5 тижнів до початку проявів гіпертонії та протеїнурії [11,25,31,39]. Спостерігається, що рівень sFLT-1 є прямо пропорційним ступеню протеїнурії. Відомо, що PLGF у сироватці матері є антагоністом sFLT-1: чим вищий sFLT-1, тим нижчий PLGF. Під час нормальної вагітності спостерігається стійке підвищення рівня PLGF у сироватці матері протягом перших двох триместрів, пік його концентрації співпадає з 29–32-м тижнем вагітності, а потім починає знижуватися. У жінок, у яких згодом розвивається ПЕ, концентрація PLGF у сироватці крові нижча вже на 10–13-му тижні вагітності [20,48]. Рівень PLGF у сироватці крові на 21–32-му тижні гестації значно нижчий у жінок із ранньою ПЕ порівняно з рівнем у жінок, у яких розвинулася пізня ПЕ. Сучасні дані свідчать, що низький рівень циркуляції PLGF і високий рівень sFLT-1 у II триместрі вагітності дають змогу групувати жінок на тих, у яких згодом розвинеться ПЕ, і на тих, хто залишається нормотензивними протягом усієї вагітності. Хоча VEGF-A відіграє важливу роль за нормального перебігу вагітності, у патогенезі ПЕ визначення в сироватці матері VEGF-A має обмежену клінічну роль у прогнозуванні ПЕ, хоча розчинний FLT-1 має більшу спорідненість із VEGF-A, ніж PLGF. Кілька досліджень повідомляють про зниження рівня VEGF-A в сироватці крові при ПЕ і пропонують VEGF-A як перспективний маркер для прогнозування ранньої ПЕ, проте інші дослідники не спостерігають цього [5,9,14].

VEGF-A виробляється багатьма клітинами на материнсько-фетальній поверхні. Недавнє дослідження показало, що рівень VEGF-A, що експресують НК-клітини периферичної крові, помітно знизився в жінок із ПЕ порівняно з тими, у кого вагітність не була ускладнена, вказуючи на те, що знижений рівень материнської сироватки VEGF-A є наслідком не лише антагонізму sFLT-1, а має багатофакторну залежність.

Нещодавно досліджено потенційне використання сімейства VEGF для лікування ПЕ. Вчені описали модель ПЕ у вагітних щурів, що індукована надмірною експресією аденовірусної інфекції sFLT-1 (Adv-sFLT-1). Інфікування Adv-sFLT-1 у щурів призвело до гіпертонії та протеїнурії. Гістологічно в нирках цих щурів спостерігався гломерулярний ендотеліоз, що нагадує ураження нирок, пов'язані з ПЕ у вагітних. Введення рекомбінантного VEGF-A121 призвело до зниження систолічного артеріального тиску та протеїнурії з поліпшенням ендотеліозу клубочків. Подібні висновки повідомлялись і на інших моделях тварин, припускаючи, що VEGF-A121 може мати терапевтичний потенціал у лікуванні ПЕ.

#### Генетичні аспекти преєклампсії

Протягом останніх 20 років вчені різних країн світу шукають генетичну обумовленість розвитку ПЕ. Хоча сама по собі генетична модель розвитку ПЕ руйнує класичну дво- або триступеневу, перетворюючи її на чотири та шестиступінчасту модель. Саме в таких моделях основну роль розвитку ПЕ відіграють генетичні та імунні фактори. Сімейний анамнез і гіпертонічні розлади підвищують ризик розвитку ПЕ, маючи на увазі, що генетичні компоненти також змінюють рівень ризику цієї патології. ПЕ є полігенним розладом, і хоча жодний генетичний варіант не вважається відповідальним для всіх випадків ПЕ, окремі локуси, фактори навколишнього середовища і епістаз являються компонентами, якими не слід нехтувати. У цьому сенсі оцінка генетичних варіантів ризику ПЕ мала б велике значення для формування груп ризику і поліпшення спостереження за вагітними жінками на амбулаторному етапі [1,7,16,19,46]. Основні групи генів, пов'язані з ПЕ: гени прозапальних і протизапальних медіаторів, гени фолатного циклу, гени тромбозу, гени ангіогенезу, гени апоптозу та детоксифікації.

**Гени ангіогенезу (сімейства VEGF) та їхній зв'язок із преєклампсією.** Сімейство VEGF

є гарним прикладом генетичної теорії розвитку ПЕ [1]. Відповідно до теорії, у плода є гени, які відповідають за збільшення передавання поживних речовин до нього, а в матері є гени, у яких основна функція — обмежити це передавання, щоб не перевищити певні материнські межі [20]. За нормального перебігу вагітності взаємодія між EVT і децидуальними лейкоцитами, особливо НК-клітин, приводить до значного вивільнення VEGF-A та PLGF, що регулює ангіогенез на межі материнської та фетальної частини плаценти. Під час розвитку гестозу sFLT-1 потрапляє до материнського кровообігу та зв'язується, як з VEGF-A, так і з PLGF. У I триместрі концентрація PLGF знижується під час вагітності з майбутньою ПЕ, тоді як концентрація sFLT-1 залишається подібною до концентрації у здорових вагітних, що свідчить про те, що PLGF відіграє важливу роль на ранніх етапах плацентарної зростання концентрації sFLT-1 у III триместрі під час вагітності з ПЕ вважається механізмом порятунку плода в спробі відновити плацентарний кровотік за неадекватного кровопостачання. Родина VEGF відіграє ключову роль під час перебігу нормальної вагітності, а також має певне значення в розвитку ускладнень вагітності. Отже, генетичні варіації в генах, що кодують ці ангіогенні білки, є кандидатами для вивчення їх під час вагітності, для того щоб мати змогу профілакувати ускладнення. VEGF — це багатфункціональний цитокін, який відіграє ключову роль в ангіогенезі *in vivo*. У гені VEGF є кілька поліморфізмів, пов'язаних із виробленням білка. Серед них розрізняють чотири поліморфізми VEGF: -936 C>T, -634 G>C, -2578 C>A і -154 G>A, які в промоторній ділянці модулюють експресію VEGF [1,7,46].

*Поліморфізм VEGF-A -936 C>T* знаходиться в третій ділянці (3'UTR) гена VEGFA, а алель T асоціюється з нижчим вмістом VEGF-A у плазмі порівняно з алеллю C [26,27]. Деякі дослідження повідомляють про зв'язок поліморфізму VEGF-A -936 C>T з ПЕ, тоді як інші — ні. Під час аналізу виявили значну кореляцію між поліморфізмом -936 C>T і ризиком ПЕ. У суб'єктів, що мають алель T, спостерігали значно вищий ризик розвитку ПЕ порівняно із суб'єктами, що мають генотип VEGF -936 C>C. Відповідно до результатів W. Renner та співавт., варіант VEGF -936 C>T може бути важливим фактором, що визначає рівень VEGF у плазмі.

*Поліморфізм VEGF-A -405 G>C* є промоторним. Генотип GG пов'язаний з найвищими



рівнями VEGF-A у плазмі [16]. Алель G цього поліморфізму пов'язана зі зниженим ризиком тяжкої ПЕ, тоді як генотип CC пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [27].

*Поліморфізм промотору VEGF-A -460 C>T* перебуває в нерівноважному зв'язку з поліморфізмом -405 G>C. Доведено, що генотип TT пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку HELLP-синдрому [27].

*VEGF-A -2578 C>A* є промоторним поліморфізмом і генотипом CC, має найвищу транскрипційну активність і найбільшу кількість продукції VEGF-A лейкоцитами.

Поліморфізми VEGF-A -634 G>C і -1154 G>A розташовані в 5-й ділянці (5'UTR) гена VEGF-A, а алелі -634 C і -1154 G пов'язані зі збільшенням продукції VEGF-A. Нещодавні дослідження показали зв'язок між поліморфізмом гена VEGF і ПЕ. Виявлено, що два поліморфізми статистично пов'язані з ПЕ. Це припускає, що генетичні поліморфізми -936 C>T і -634 G>C відіграють важливу роль у розвитку цього стану. Також поліморфний локус -634 G>C гена VEGF має асоціацію з розвитком патологічного перебігу вагітності. Це відбувається за рахунок розвитку вазоконстрикції, підвищення судинної проникності та порушення процесів неангіогенезу.

**Поліморфізм гена NOS3.** Оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у регуляції функції ендотелію, контролі артеріального тиску та серцево-судинному гомеостазі як потужний вазодилататор. Важливо, що концентрація NO є одним із факторів розвитку ПЕ. Показано, що NO *in vitro* та *in vivo* модулює плацентарний кровообіг, а інгібування продукції NO викликає синдроми, аналогічні, як при ПЕ у вагітних щурів. Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) — це фермент, який синтезує NO, каталізуючи перетворення L-аргініну в L-цитрулін. Оскільки доступність ендотеліального NO переважно регулюється його синтезом за допомогою eNOS, то ген, що кодує eNOS, NOS3, розглядається як ген-кандидат фактора ризику розвитку гестозу. Ген NOS3 розташований у хромосомі 7q35-36 довжиною 4,4 kb7. Ген містить 26 екзонів, які кодують МРНК з 4052 нуклеотидів [13,16,17,22–24,38].

Ендотеліальна дисфункція часто асоціюється зі зниженням біодоступності NO через зменшення синтезу або зі посиленням його деградації. Клінічні дослідження показують підвищення або зниження рівнів нітритів у плазмі крові

жінок з ПЕ порівняно з вагітними з фізіологічним перебігом. Розбіжності у вимірі нітритів можуть бути пов'язані з труднощами контролю за їхнім споживанням у дієті. Однак дослідження, у якому ретельно контролювали споживання нітритів, не показує зменшення вироблення NO у жінок із ПЕ. Відсутність змін NO у всьому тілі, незважаючи на підвищення артеріального тиску та пошкодження нирок при ПЕ, свідчить про специфічність для тканини зміни NOS експресії та біодоступності NO, такі, що NO у всьому тілі може неточно відображати активність у судинній системі або нирках [17,22,24,38].

Основними поліморфізмами, які підвищують ризик розвитку ПЕ, є NOS3 -894 G>T і -786 T>C. Ген NOS3 відповідає за кодування eNOS, критичного ферменту, який синтезує NO за допомогою перетворення L-аргініну в L-цитрулін у судинному ендотелії за допомогою молекулярного кисню. Циркулюючий NO — біологічно активний вільний радикал, що відіграє важливу роль у судинному гомеостазі. Ендогенно синтезований NO сприяє перфузії тканин шляхом розслаблення гладких м'язів судин. Виявлено зниження вироблення NO у жінок із ПЕ порівняно з вагітними з нормальним перебігом. Хронічне інгібування синтезу NO у вагітних щурів призвело до розвитку синдромів, подібних до ПЕ, зокрема, гіпертензії, протеїнурії, тромбоцитопенії та ЗРП [16,17,24,38]. Поліморфізм NOS3 -894 G>T знаходиться в екзоні 7, що призводить до зміни глутамату на аспарат у положенні 298. Встановлено, що ця варіація сприйнятлива до розщеплення протеазами в клітинах ендотелію, що призводить до зменшення судинного синтезу NO [16,40]. -786 T>C розташований у 5-фланговій ділянці промотору. Носії з алелем C мають суттєве зниження транскрипції eNOS та вироблення NO, що призводить до підвищеного ризику розвитку ПЕ, особливо в дослідженнях, проведених серед кавказької та африканської популяцій [17].

**Матриксні металопротеїнази (ММП)** — це протеази, які відіграють певну роль у реконструкції тканин. ММП включають: колагенази, желатинази, стромелізини, матрилізини, ММП мембранного типу та інші ММП з різною експресією тканини, розподілом за специфічністю розчинного субстрату. ММП розкладають різні білки в позаклітинному матриксі, у тому числі колаген та еластин. ММП бувають у двох формах: про-ММП, які розщеплюються іншими ММП або протеазами до активних ММП,



і ті ММП, які з самого початку перебувають в активній формі. ММП відіграють роль у ремоделюванні тканин ендометрія під час менструального циклу, а також беруть участь у реконструкції м'язового шару матки та спіральних артерій за нормального перебігу вагітності [34,35,47,49]. Оскільки нормальна вагітність передбачає значне ремоделювання маткових судин, а ММП є основними регуляторами ремоделювання тканин. Зміни експресії ММП можуть спричинити дисфункцію плацентації та недостатнє ремоделювання судин, своєю чергою, зумовити патогенез ПЕ та передчасні пологи [49].

Інвазія клітин трофобластів регулюється різноманітними факторами, а також аутокринною та паракринною регуляцією, специфічним розпізнаванням білка та імунологічною толерантністю. На інвазію впливають стимулюючі фактори (цитокіни, фактори росту, ММП) та інгібуючі фактори металопротеїнази (ТІМР). На плацентарній поверхні є щонайменше три типи клітин, які експресують усі ММП, за винятком ММП-20: клітини трофобластів, стромальні клітини ендометрія та НК-клітини [20]. Децидуальні стромальні клітини, що контактують із трофобластними клітинами, експресують дуже високий рівень ММП, оптимізуючи їхній інвазійний потенціал. Сама інвазія трофобластів призводить до диференціальної експресії ММП. На ранніх термінах гестації ММП готують середовище для подальшої інвазії трофобласту. Підвищена експресія про-ММП-2 у перші 6–8 тижнів домінує над ММП-9 з подальшим зниженням концентрації, тоді як експресія про-ММП-9 збільшується з 8 до 11 тижнів, будучи переважною желатиназою до кінця вагітності [26,35], що призводить до висновку, що ММП-2 відіграє основну роль в імплантації, а ММП-9 — в інвазії. Дисрегульована секреція цих ферментів може перешкоджати фізіологічній інвазії трофобластів, тобто в жінок, у яких розвинеться ПЕ, буде інгібуватися ММП-2 і ММП-9 [26,35,47,49]. Пізніше під час вагітності знижується рівень про-ММП-3 та активної форми ММП-13 і ММП-23, а також порушується регуляція продукції про-ММП-8, -14, -19 і -23 та активної форми ММП-9, ММП-10, ММП-12, ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-26 і ММП-28.

Також ММП можуть індукувати вивільнення факторів росту, розщеплюючи білки, що їх зв'язують. Ці ефекти можуть сприяти зміне-

ному ремоделюванню тканин при ПЕ. Своєю чергою, ММП також можуть регулюватися факторами росту. Похідний від тромбоцитів фактор росту ВВ збільшує експресію ММП-2 у щурів. Ангіогенні фактори росту, такі як VEGF і TGF- $\beta$ , секретуються клітинами ендотелію та іншими клітинами, і діють аутокринно або паракринно для прискорення ангіогенезу. ММП можуть опосередковано мати ангіогенні ефекти VEGF через те, що мають сильну протеолітичну активність, а також можуть вивільняти ангіогенні фактори з ендотелію судин, і, звісно, найголовніша їхня функція — це оголення і розщеплення м'язових клітин спіральних артерій. Саме VEGF збільшує експресію ММП-1, ММП-3, ММП-7, ММП-8, ММП-9, ММП-10, ММП-13 і ММП-12. Взаємодія між ММП і VEGF на тлі внутрішньоплацентарного та судинного ремоделювання за нормального перебігу вагітності та ПЕ повинна бути додатково вивчена для повноцінного розуміння взаємодії цих двох типів важливих молекул [49].

Рівень плазми деяких ММП та їхніх інгібіторів змінюється в жінок з ПЕ. Повідомлялося, що рівень ММП-2 в плазмі крові підвищується при ПЕ. Окрім впливу на ремоделювання судин, ММП-2 може впливати на судинну реактивність, через вироблення судинозвужувального пептиду ET-1 [49]. Крім того, підвищення рівня ММП-2 можна виявити з II триместру в плазмі жінок, у яких згодом розвинеться ПЕ. Ці дані свідчать, що дисбаланс між ММП та їхніми інгібіторами може вплинути на судинну систему жінок із ПЕ на структурному та функціональному рівнях, і найголовніше, що ці зміни можна виявити ще до появи клінічних симптомів [47,49]. Крім того, деякі ММП запропоновані, як потенційні терапевтичні мішені, для зменшення концентрації одного з найсильніших антиангіогенних факторів — розчинного ендогліну (sEng) та пом'якшення клінічних проявів ПЕ завдяки цьому. Повідомлено, що ММП-14 розщеплює Eng, щоб вивільнити форму sEng у периферичний кровотік. Цей процес сприяє зменшенню концентрації трансформуючого фактора росту  $\beta$ , сприяючи дисфункції ендотелію, що спостерігається при ПЕ. Більше того, ММП-14 і ММП-15 виявлені в синцитіотрофобластах і, як відомо, вони регулюються ET-1 протягом I триместру, який не дає проявити їхні сильні інгібуючі властивості щодо міграції та інвазії трофобласту [47,49].

## Висновки

Отже, незважаючи на значну дослідницьку базу стосовно питання ПЕ, її патогенезу, профілактики та моделей предикції, багато напрямів залишається невивченими.

Встановлено, що основним патогенетичним моментом у розвитку ПЕ є відсутність реконструкції зони стику спіральних артерій та трофобласту, що відображає дефект глибокої плаценталії. Це спричиняє підвищену продукцію судинозвужувальних медіаторів від початку вагітності та прогресивне його збільшення з терміном вагітності. Це не дає змоги сформувати адекватний матково-плацентарний кровотік, що призводить до відносної гіпоксії в трофобластичній тканині, викликаючи тим самим оксидативний стрес усієї плаценти. Таке явище надалі компрометує плацентарний ворсинчастий ангиогенез і призводить до дисбалансу продукції ангиогенних та антиангиогенних факторів росту.

Доведено, що поліморфізм у генах ангиогенезу погіршує патоморфологічні стани, обумовлені ПЕ. Це пояснюється генетично запрограмованим зниженням вироблення саме ангиогенних факторів, що тим самим погіршує вищезазначений дисбаланс. Саме тому комплексне генетичне обстеження жінки на етапі прегравідарної підготовки дасть змогу прогнозувати ризики розвитку ПЕ. Такий прогноз забезпечить можливість більш раннього призначення (до 8 тижнів вагітності) препаратів, здатних поліпшити ефекти первинної плаценталії та знизити показники гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Усі ці напрями, які потрібно надалі розвивати, тільки доповнюють твердження, що ПЕ залишається тяжким, мультисистемним ускладненням вагітності, яке потребує розроблення нових моделей предикції та профілактики.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Baig S, Kothandaraman N, Manikandan J, Rong L, Ee KH et al. (2014). Proteomic analysis of human placental syncytiotrophoblast microvesicles in preeclampsia. *Clinical proteomics*. 11 (1): 40.
- Bányász I, Szabó S, Bokodi G, Vannay A, Vásárhelyi B, Szabó A, Tulassay T, Rigó J Jr. (2006). Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 12: 4.
- Barrett PM, McCarthy FP, Kublickiene K, Cormican S, Judge C, Evans M, Kublickas M, Perry IJ, Stenvinkel P, Khashan AS. (2020). Adverse Pregnancy Outcomes and Long-term Maternal Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 3 (2): e1920964.
- Boeldt DS, Bird IM. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of endocrinology*. 232 (1): R27-R44.
- Bonnans C, Chou J, Werb Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15 (12): 786–801.
- Brosens I, Brosens JJ, Muter J, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (3): 219–226.
- Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. (2019). Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 221 (5): 437–456.
- Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP et al. (2018). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. 72 (1): 24–43.
- Cardenas-Mondragon MG, Vallejo-Flores G, Delgado-Dominguez J, Romero-Arauz JF, Gomez-Delgado A et al. (2014). Preeclampsia is associated with lower production of vascular endothelial growth factor by peripheral blood mononuclear cells. *Archives of medical research*. 45 (7): 561–569.
- Carter AM, Enders AC, Pijnenborg R. (2015). The role of invasive trophoblast in implantation and placentation of primates. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 370 (1663): 20140070.
- Chelbi ST, Vaiman D. (2008). Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia. *Molecular and cellular endocrinology*. 282 (1–2): 120–129.
- De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. (2008). Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 87 (8): 837–842.
- Demir R, Kayisl UA, Seval Y, Celik-Ozenci C, Korgun ET, Demir-Weusten AY, Huppertz B. (2004). Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 25 (6): 560–572.
- Demir R, Kayisli UA, Cayli S, Huppertz B. (2006). Sequential steps during vasculogenesis and angiogenesis in the very early human placenta. *Placenta*. 27 (6–7): 535–539.
- Fogacci F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero A. (2019). Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Critical reviews in food science and nutrition*. 59 (10): 1605–1618.
- Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. (2017). Competing-risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the*

- official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 50 (4): 501–506.
17. Gannoun MBA, Zitouni H, Raguema N, Maleh W, Gris JC, Almawi W, Mahjoub T. (2015). Association of common eNOS/NOS3 polymorphisms with preeclampsia in Tunisian Arabs. *Gene*. 569 (2): 303–307.
  18. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. (2006). Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *Journal of leukocyte biology*. 80 (3): 572–580.
  19. Leonardo DP, Albuquerque DM, Lanaro C, Baptista LC, Cecatti JG et al. (2015). Association of Nitric Oxide Synthase and Matrix Metalloproteinase Single Nucleotide Polymorphisms with Preeclampsia and Its Complications. *PLoS one*. 10 (8): e0136693.
  20. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ et al. (2004). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 350 (7): 672–683.
  21. Loskutova TO, Demchenko TV, Bredihina OA. (2021). Oksidativnij stres ta antioksidantnij zahist pri rannij ta piznij preeklampsiji vagitnih. Aktualni pitannya pediatriji, akusherstva ta ginekologiji. 1: 93–98. [Лоскутова ТО, Демченко ТВ, Бредихіна ОА. (2021). Оксидативний стрес та антиоксидантний захист при ранній та пізній преєклампсії вагітних. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 93–98].
  22. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. (2020). Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 25 (2): 66–71. [Лоскутова ТО, Демченко ТВ, Крячкова ЛВ. (2020). Поліморфізм генів факторів згортання крові та ендотеліальної дисфункції при ранній та пізній преєклампсії вагітних. Медичні перспективи. 25 (2): 67–71].
  23. Loskutova TO. (2018). Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoyi disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vagitnih iz preeklampsiyeyu ta zatrimkoju rozvitku ploda. *Patologiya*. 15 (1): 29–33. [Лоскутова ТО. (2018). Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода. Патологія. 15 (1): 29–33].
  24. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. (2007). Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney international*. 71 (10): 977–984.
  25. Masoura S, Kalogiannidis I, Makedou K, Theodoridis T, Koiou K, Gerou S, Athanasiadis A, Agorastos T. (2014). Biomarkers of endothelial dysfunction in preeclampsia and neonatal morbidity: a case-control study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 175: 119–123.
  26. Nagase H, Visse R, Murphy G. (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovascular research*. 69 (3): 562–573.
  27. Nagy B, Savli H, Molvarec A, Várkonyi T, Rigó B, Hupucz P, Rigó JJr (2008). Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 389 (1–2): 126–131.
  28. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). (2010). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. RCOG Press. PMID: 22220321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22220321/>.
  29. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A et al. (2017). Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 49 (6): 756–760.
  30. O'Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. (2016). Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ open*. 6 (6): e011801.
  31. Oshovskij V, Nikolenko M, Polyakova Ye. (2021). Rezultati vagitnostej u pacijentok z nadzvichajno visokim spivvidnoshennyam sFit-1/PIGF ceriya klinichnih vipadkiv. *Reproduktywne zdorov'ya zhinki*. 1: 17–20. [Ошовський В, Ніколенко М, Полякова Є. (2021). Результати вагітностей у пацієнток з надзвичайно високим співвідношенням sFit-1/PIGF серія клінічних випадків. Репродукtywне здоров'я жінки. 1: 17–20].
  32. Oshovskyy V, Arbuzova S, Nikolenko M, Mylytsya K. (2022). Pregnancy outcomes in women with extremely high sftt-1/pigf ratio: case series. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 75 (1): 141–143.
  33. Oshovskyy V, Mylytsya K. (2021). Extremely early intrauterine growth restriction with dramatic sFit-1/PIGF ratio. *Gazzetta Medica Italiana*. 180: 3.
  34. Palei AC, Granger JP, Tanus-Santos JE. (2013). Matrix metalloproteinases as drug targets in preeclampsia. *Current drug targets*. 14 (3): 325–334.
  35. Pandey AK, Bhattacharya P, Shukla SC, Paul S, Patnaik R. (2015). Resveratrol inhibits matrix metalloproteinases to attenuate neuronal damage in cerebral ischemia: a molecular docking study exploring possible neuroprotection. *Neural regeneration research*. 10 (4): 568–575.
  36. Papazoglou D, Galazios G, Koukourakis MI, Panagopoulos I, Kontomanolis EN, Papatheodorou K, Maltezos E. (2004). Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia. *Molecular human reproduction*. 10 (5): 321–324.
  37. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. (2014). Innate immune system and preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 244.
  38. Perlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Barlik M, Kurzawińska G, Kraśnik W, Drews K. (2012). Warianty genetyczne sródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) w nadciśnieniu ciazowym i stanie przedzucawkowym [Genetic variants of endothelial nitric synthase in gestational hypertension and preeclampsia]. *Ginekologia polska*. 83 (9): 652–659.
  39. Sakar MN, Atay AE, Demir S, Bakir VL, Demir B, Balsak D, Akay E, Ulusoy AI, Verit FF. (2015). Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and

- gestational hypertension. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 28 (16): 1907–1911.
40. Salimi S, Naghavi A, Mokhtari M, Noora M, Yaghmaei M. (2012). Lack of relationship between endothelial nitric oxide synthase gene 4b/a and T-786C polymorphisms with preeclampsia in southeast of Iran. Archives of gynecology and obstetrics. 285 (2): 405–409.
41. Shibuya M. (2006). Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1/Flt-1): a dual regulator for angiogenesis. Angiogenesis. 9 (4): 225–231.
42. Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, Dudbridge F, Serrano NC, Ioannidis JP, Keating BJ, Hingorani AD, Casas JP. (2012). Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. International journal of epidemiology. 41 (6): 1764–1775.
43. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. (2008). Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 52 (5): 873–880.
44. Van Rijn BB, Bruinse HW, Veerbeek JH, Post Uiterweer ED, Koenen SV, van der Bom JG, Rijkers GT, Roest M, Franx A. (2016). Postpartum Circulating Markers of Inflammation and the Systemic Acute-Phase Response After Early-Onset Preeclampsia. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 67 (2): 404–414.
45. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. (2000). Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine. 12 (8): 1232–1235.
46. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. (2015). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. American journal of obstetrics and gynecology. 213 (1): 62.e1-62.e10.
47. Yamamoto K, Murphy G, Troeberg L. (2015). Extracellular regulation of metalloproteinases. Matrix biology: journal of the International Society for Matrix Biology. 44–46: 255–263.
48. Zhou Y, Bellingard V, Feng KT, McMaster M, Fisher SJ. (2003). Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. Developmental biology. 263 (1): 114–125.
49. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. (2012). Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases. Reviews in obstetrics & gynecology. 5 (3–4): e137–e143.

**Відомості про авторів:**

**Ющенко Максим Ігорович** — очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-7549-4664>.

**Дука Юлія Михайлівна** — д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 03.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.



**E.R.M. Jauniaux, Z. Alfircvic, A.G. Bhide, M.A. Belfort, G.J. Burton,  
S.L. Collins, S. Dornan, D. Jurkovic, G. Kayem, J. Kingdom, R. Silver, L. Sentilhes**

## **Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management**

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)**

Green-top Guideline No. 27a

September 2018

BJOG 2018 No. 126: e1-e48

doi: 10.1111/1471-0528.15306

This is the fourth edition of this guideline. The first, published in 2001, was entitled Placenta Praevia: Diagnosis and Management; the second, published in 2005, was entitled Placenta Praevia and Placenta Praevia Accreta: Diagnosis and Management; and the third, published in 2011, was entitled Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management.

The management and diagnosis of vasa praevia is addressed in Green-top Guideline No. 27b.

### **Executive summary**

#### **Antenatal diagnosis and care of women with placenta praevia or a low-lying placenta**

<i>What are the risk factors for women with placenta praevia or a low-lying placenta?</i>	
Caesarean delivery is associated with an increased risk of placenta praevia in subsequent pregnancies. This risk rises as the number of prior caesarean sections increases. [New 2018]	B
Assisted reproductive technology and maternal smoking increase the risk of placenta praevia. [New 2018]	B
<i>Should we screen women for placenta praevia or a low-lying placenta, if so, at what gestation and with what follow-up?</i>	
The midpregnancy routine fetal anomaly scan should include placental localisation thereby identifying women at risk of persisting placenta praevia or a low-lying placenta. [New 2018]	✓
The term placenta praevia should be used when the placenta lies directly over the internal os. For pregnancies at more than 16 weeks of gestation the term low-lying placenta should be used when the placental edge is less than 20 mm from the internal os on transabdominal or transvaginal scanning (TVS). [New 2018]	D
If the placenta is thought to be low lying (less than 20 mm from the internal os) or praevia (covering the os) at the routine fetal anomaly scan, a follow-up ultrasound examination including a TVS is recommended at 32 weeks of gestation to diagnose persistent low-lying placenta and/or placenta praevia.	D
<i>What is the role and what are the risks of TVS?</i>	
Clinicians should be aware that TVS for the diagnosis of placenta praevia or a low-lying placenta is superior to transabdominal and transperineal approaches, and is safe. [New 2018]	✓
In women with a persistent low-lying placenta or placenta praevia at 32 weeks of gestation who remain asymptomatic, an additional TVS is recommended at around 36 weeks of gestation to inform discussion about mode of delivery. [New 2018]	D
Cervical length measurement may help facilitate management decisions in asymptomatic women with placenta praevia. A short cervical length on TVS before 34 weeks of gestation increases the risk of preterm emergency delivery and massive haemorrhage at caesarean section. [New 2018]	D
<i>Where should women with a low-lying placenta or placenta praevia be cared for in the third trimester?</i>	
<i>Women with recurrent bleeding (low-lying placenta or placenta praevia)</i>	
Tailor antenatal care, including hospitalisation, to individual woman's needs and social circumstances, e.g. distance between home and hospital and availability of transportation, previous bleeding episodes, haematology laboratory results, and acceptance of receiving donor blood or blood products. [New 2018]	✓
Where hospital admission has been decided, an assessment of risk factors for venous thromboembolism in pregnancy should be performed as outlined in the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 37a. This will need to balance the risk of developing a venous thromboembolism against the risk of bleeding from a placenta praevia or low lying placenta.	D
It should be made clear to any woman being treated at home in the third trimester that she should attend the hospital immediately if she experiences any bleeding, including spotting, contractions or pain (including vague suprapubic period-like aches).	✓
Asymptomatic women (low-lying placenta or placenta praevia) Women with asymptomatic placenta praevia or a low-lying placenta in the third trimester should be counselled about the risks of preterm delivery and obstetric haemorrhage, and their care should be tailored to their individual needs.	✓
Women with asymptomatic placenta praevia confirmed at the 32-week follow-up scan and managed at home should be encouraged to ensure they have safety precautions in place, including having someone available to help them as necessary and ready access to the hospital.	✓

<i>Is there a place for cervical cerclage in women with placenta praevia or a low-lying placenta?</i>	
The use of cervical cerclage to reduce bleeding and prolong pregnancy is not supported by sufficient evidence to recommend its use outside of a clinical trial.	✓
<i>In what circumstances, and at what gestation, should women be offered antenatal corticosteroids?</i>	
A single course of antenatal corticosteroid therapy is recommended between 34 <sup>+0</sup> and 35 <sup>+6</sup> weeks of gestation for pregnant women with a low-lying placenta or placenta praevia and is appropriate prior to 34 <sup>+0</sup> weeks of gestation in women at higher risk of preterm birth. [New 2018]	✓
<i>Is there a place for the use of tocolytics in women presenting with symptomatic low-lying placenta or placenta praevia, who are in suspected preterm labour?</i>	
Tocolysis for women presenting with symptomatic placenta praevia or a low-lying placenta may be considered for 48 hours to facilitate administration of antenatal corticosteroids. [New 2018]	C
If delivery is indicated based on maternal or fetal concerns, tocolysis should not be used in an attempt to prolong gestation. [New 2018]	C
<i>At what gestation should planned delivery occur?</i>	
Late preterm (34 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation) delivery should be considered for women presenting with placenta praevia or a low-lying placenta and a history of vaginal bleeding or other associated risk factors for preterm delivery. [New 2018]	C
Delivery timing should be tailored according to antenatal symptoms and, for women presenting with uncomplicated placenta praevia, delivery should be considered between 36 <sup>+0</sup> and 37 <sup>+0</sup> weeks of gestation. [New 2018]	C
<i>In what situations is vaginal delivery appropriate for women with a low-lying placenta?</i>	
In women with a third trimester asymptomatic low-lying placenta the mode of delivery should be based on the clinical background, the woman's preferences, and supplemented by ultrasound findings, including the distance between the placental edge and the fetal head position relative to the leading edge of the placenta on TVS. [New 2018]	D

### Optimising the delivery of women with placenta praevia

Prior to delivery, all women with placenta praevia and their partners should have a discussion regarding delivery. Indications for blood transfusion and hysterectomy should be reviewed and any plans to decline blood or blood products should be discussed openly and documented.	✓
Placenta praevia and anterior low-lying placenta carry a higher risk of massive obstetric haemorrhage and hysterectomy. Delivery should be arranged in a maternity unit with on-site blood transfusion services and access to critical care.	D
Women with atypical antibodies form a particularly high-risk group and the care of these women should involve discussions with the local haematologist and blood bank.	D
Prevention and treatment of anaemia during the antenatal period is recommended for women with placenta praevia or a low-lying placenta as for any pregnant woman.	D

### Delivery for women with placenta praevia or a low-lying placenta

<i>What grade of obstetrician and anaesthetist should attend the caesarean delivery of a woman with placenta praevia?</i>	
As a minimum requirement for a planned caesarean section for a woman with placenta praevia, the surgical procedure should be carried out by an appropriately experienced operator. [New 2018]	✓
In cases of planned caesarean section for placenta praevia or a low-lying placenta, a senior obstetrician (usually a consultant) and senior anaesthetist (usually a consultant) should be present within the delivery or theatre suite where the surgery is occurring.	✓
When an emergency arises, the senior obstetrician and senior anaesthetist should be alerted immediately and attend urgently.	✓
<i>What anaesthetic procedure is most appropriate for women having a caesarean section for placenta praevia?</i>	
Regional anaesthesia is considered safe and is associated with lower risks of haemorrhage than general anaesthesia for caesarean delivery in women with placenta praevia or a low-lying placenta. Women with anterior placenta praevia or a low-lying placenta should be advised that it may be necessary to convert to general anaesthesia if required and asked to consent. [New 2018]	D
<i>What blood products should be available?</i>	
Close liaison with the hospital transfusion laboratory is essential for women presenting with placenta praevia or a low-lying placenta. [New 2018]	✓
Rapid infusion and fluid warming devices should be immediately available. [New 2018]	✓
Cell salvage is recommended for women where the anticipated blood loss is great enough to induce anaemia, in particular, in women who would decline blood products.	D
<i>What surgical approach should be used for women with placenta praevia or a low-lying placenta?</i>	
Consider vertical skin and/or uterine incisions when the fetus is in a transverse lie to avoid the placenta, particularly below 28 weeks of gestation. [New 2018]	✓
Consider using preoperative and/or intraoperative ultrasonography to precisely determine placental location and the optimal place for uterine incision. [New 2018]	D
If the placenta is transected during the uterine incision, immediately clamp the umbilical cord after fetal delivery to avoid excessive fetal blood loss. [New 2018]	D
If pharmacological measures fail to control haemorrhage, initiate intrauterine tamponade and/or surgical haemostatic techniques sooner rather than later. Interventional radiological techniques should also be urgently employed where possible. [New 2018]	C
Early recourse to hysterectomy is recommended if conservative medical and surgical interventions prove ineffective. [New 2018]	D

**Antenatal diagnosis and outcome of women with placenta accreta spectrum**

<i>What are the risk factors for women with placenta accreta spectrum?</i>	
The major risk factors for placenta accreta spectrum are history of accreta in a previous pregnancy, previous caesarean delivery and other uterine surgery, including repeated endometrial curettage. This risk rises as the number of prior caesarean sections increases. [New 2018]	B
Women requesting elective caesarean delivery for non-medical indications should be informed of the risk of placenta accreta spectrum and its consequences for subsequent pregnancies. [New 2018]	✓
<i>How can placenta accreta spectrum be suspected and diagnosed antenatally?</i>	
Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum is crucial in planning its management and has been shown to reduce maternal morbidity and mortality. [New 2018]	D
Previous caesarean delivery and the presence of an anterior low-lying placenta or placenta praevia should alert the antenatal care team of the higher risk of placenta accreta spectrum.	D
<i>Ultrasound screening and diagnosis of placenta accreta spectrum</i>	
Ultrasound imaging is highly accurate when performed by a skilled operator with experience in diagnosing placenta accreta spectrum. [New 2018]	C
Refer women with any ultrasound features suggestive of placenta accreta spectrum to a specialist unit with imaging expertise. [New 2018]	B
Women with a history of previous caesarean section seen to have an anterior low-lying placenta or placenta praevia at the routine fetal anomaly scan should be specifically screened for placenta accreta spectrum. [New 2018]	D
<i>Is there a role for magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of placenta accreta spectrum?</i>	
Clinicians should be aware that the diagnostic value of MRI and ultrasound imaging in detecting placenta accreta spectrum is similar when performed by experts. [New 2018]	C
MRI may be used to complement ultrasound imaging to assess the depth of invasion and lateral extension of myometrial invasion, especially with posterior placentation and/or in women with ultrasound signs suggesting parametrial invasion.	✓
<i>Where should women with placenta accreta spectrum be cared for?</i>	
Women diagnosed with placenta accreta spectrum should be cared for by a multidisciplinary team in a specialist centre with expertise in diagnosing and managing invasive placentation. [New 2018]	✓
Delivery for women diagnosed with placenta accreta spectrum should take place in a specialist centre with logistic support for immediate access to blood products, adult intensive care unit and neonatal intensive care unit by a multidisciplinary team with expertise in complex pelvic surgery. [New 2018]	D
<i>When should delivery be planned for women with placenta accreta spectrum?</i>	
In the absence of risk factors for preterm delivery in women with placenta accreta spectrum, planned delivery at 35 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation provides the best balance between fetal maturity and the risk of unscheduled delivery. [New 2018]	✓

**Planning delivery of women with suspected placenta accreta spectrum**

Once the diagnosis of placenta accreta spectrum is made, a contingency plan for emergency delivery should be developed in partnership with the woman, including the use of an institutional protocol for the management of maternal haemorrhage. [New 2018]	✓
<i>What should be included in the consent form for caesarean section in women with suspected placenta accrete spectrum?</i>	
Any woman giving consent for caesarean section should understand the risks associated with caesarean section in general, and the specific risks of placenta accreta spectrum in terms of massive obstetric haemorrhage, increased risk of lower urinary tract damage, the need for blood transfusion and the risk of hysterectomy.	✓
Additional possible interventions in the case of massive haemorrhage should also be discussed, including cell salvage and interventional radiology where available. [New 2018]	D
<i>What healthcare professionals should be involved?</i>	
The elective delivery of women with placenta accreta spectrum should be managed by a multidisciplinary team, which should include senior anaesthetists, obstetricians and gynaecologists with appropriate experience in managing the condition and other surgical specialties if indicated. In an emergency, the most senior clinicians available should be involved.	✓
<i>What anaesthetic is most appropriate for delivery?</i>	
The choice of anaesthetic technique for caesarean section for women with placenta accrete spectrum should be made by the anaesthetist conducting the procedure in consultation with the woman prior to surgery.	✓
The woman should be informed that the surgical procedure can be performed safely with regional anaesthesia but should be advised that it may be necessary to convert to general anaesthesia if required and asked to consent to this. [New 2018]	D

## Optimising the delivery of women with placenta accreta spectrum

<i>What surgical approach should be used for women with placenta accreta spectrum?</i>	
Caesarean section hysterectomy with the placenta left in situ is preferable to attempting to separate it from the uterine wall.	C
When the extent of the placenta accreta is limited in depth and surface area, and the entire placental implantation area is accessible and visualised (i.e. completely anterior, fundal or posterior without deep pelvic invasion), uterus preserving surgery may be appropriate, including partial myometrial resection. [New 2018]	✓
Uterus preserving surgical techniques should only be attempted by surgeons working in teams with appropriate expertise to manage such cases and after appropriate counselling regarding risks and with informed consent. [New 2018]	D
There are currently insufficient data to recommend the routine use of ureteric stents in placenta accreta spectrum. The use of stents may have a role when the urinary bladder is invaded by placental tissue (see section 8.4.2). [New 2018]	C
<i>What surgical approach should be used for women with placenta percreta?</i>	
There is limited evidence to support uterus preserving surgery in placenta percreta and women should be informed of the high risk of peripartum and secondary complications, including the need for secondary hysterectomy. [New 2018]	D
<i>Expectant management (leaving the placenta in situ)</i>	
Elective peripartum hysterectomy may be unacceptable to women desiring uterine preservation or considered inappropriate by the surgical team. In such cases, leaving the placenta in situ should be considered. [New 2018]	D
When the placenta is left in situ, local arrangements need to be made to ensure regular review, ultrasound examination and access to emergency care should the woman experience complications, such as bleeding or infection. [New 2018]	D
Methotrexate adjuvant therapy should not be used for expectant management as it is of unproven benefit and has significant adverse effects. [New 2018]	C
<i>When is interventional radiology indicated?</i>	
Larger studies are necessary to determine the safety and efficacy of interventional radiology before this technique can be advised in the routine management of placenta accreta spectrum. [New 2018]	D
Women diagnosed with placenta accreta spectrum who decline donor blood transfusion should be cared for in a unit with an interventional radiology service.	D
<i>How are women with undiagnosed or unsuspected placenta accreta spectrum best managed at delivery?</i>	
If at the time of an elective repeat caesarean section, where both mother and baby are stable, it is immediately apparent that placenta percreta is present on opening the abdomen, the caesarean section should be delayed until the appropriate staff and resources have been assembled and adequate blood products are available. This may involve closure of the maternal abdomen and urgent transfer to a specialist unit for delivery. [New 2018]	✓
In case of unsuspected placenta accreta spectrum diagnosed after the birth of the baby, the placenta should be left in situ and an emergency hysterectomy performed. [New 2018]	D

### 1. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to describe the diagnostic modalities and review the evidence-based approach to the clinical management of pregnancies complicated by placenta praevia and placenta accreta.

### 2. Introduction and background epidemiology

Placenta praevia and placenta accreta are associated with high maternal and neonatal morbidity and mortality [1–5]. The rates of placenta praevia and accreta have increased and will continue to do so as a result of rising rates of caesarean deliveries, increased maternal age and use of assisted reproductive technology (ART), placing greater demands on maternity-related resources. The highest rates of complication for both mother and newborn are observed when these conditions are only diagnosed at delivery.

#### 2.1. Placenta praevia

Determining placental location is one of the first aims of routine midpregnancy (18<sup>+6</sup> to 21<sup>+6</sup> weeks of gestation) transabdominal obstetric ultrasound examination [6,7]. Placenta praevia was originally defined using transabdominal scan (TAS) as a placenta developing within the lower uterine segment and graded according to the relationship and/or the distance between the lower placental edge and the internal os of the uterine cervix. Grade I or minor praevia is defined as a lower edge inside the lower uterine segment; grade II or marginal praevia as a lower edge reaching the internal os; grade III or partial praevia when the placenta partially covers the cervix; and grade IV or complete praevia when the placenta completely covers the cervix. Grades I and II are also often defined as ‘minor’ placenta praevia whereas grades III and IV are referred to as ‘major’ placenta praevia.



The introduction of transvaginal scanning (TVS) in obstetrics in the 1980s has allowed for a more precise evaluation of the distance between the placental edge and the internal os. A recent multidisciplinary workshop of the American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) [8] has recommended discontinuing the use of the terms 'partial' and 'marginal', suggesting that the term 'placenta praevia' is used when the placenta lies directly over the internal os. For pregnancies greater than 16 weeks of gestation, the placenta should be reported as 'low lying' when the placental edge is less than 20 mm from the internal os, and as normal when the placental edge is 20 mm or more from the internal os on TAS or TVS. This new classification could better define the risks of perinatal complications, such as antepartum haemorrhage and major postpartum haemorrhage (PPH) [9,10], and has the potential of improving the obstetric management of placenta praevia. Recent articles reviewed in this guideline refer to the AIUM classification.

The estimated incidence of placenta praevia at term is 1 in 200 pregnancies [5,9]. However, this is dependent on the definition used and is likely to change with the introduction of the AIUM classification described above and with the rising incidence of the main risk factors, i.e. prior caesarean delivery and pregnancies resulting from ART. The relationship between a low-lying placenta or placenta praevia and a velamentous insertion of the umbilical cord is presented and discussed in the sister Green-top Guideline No. 27b: Vasa Praevia: Diagnosis and Management.

## 2.2. Placenta accrete

Placenta accreta is a histopathological term first defined by Irving and Hertig in 1937, as the «abnormal adherence of the afterbirth in whole or in parts to the underlying uterine wall in the partial or complete absence of decidua» [11]. Irving and Hertig did not include abnormally invasive placentation in their series and thus, their description was limited to abnormally adherent placenta. Depending on the depth of villous tissue invasiveness, placenta accreta was subsequently subdivided by modern pathologists into 'creta' or 'adherenta' where the villi adheres superficially to the myometrium without interposing decidua; 'increta' where the villi penetrate deeply into the uterine myometrium down to the serosa; and 'percreta' where the villous tissue perforates through the entire uterine wall and may invade the surrounding pelvic organs, such as the bladder [12–14]. Cases of placenta accreta are also often subdivided into total, partial or focal according to the amount of placental tissue involved and the different depths of accreta placentation have been found to co-exist in the same case [12,15]. Thus, placenta accreta is a spectrum disorder ranging from abnormally adherent to deeply invasive placental tissue.

Detailed data on clinical findings and, where possible, on histopathological examination are essential when describing different diagnostic or management techniques [16,17]. The diagnostic conundrum is obvious at the abnormally adherent end of the spectrum where the differential diagnosis between a difficult manual removal and an abnormally adherent or placenta accreta may be impossible in the absence of histopathological confirmation. These diagnostic difficulties probably explain the current wide variation in reported prevalence of placenta accreta ranging between 1 in 300 and 1 in 2000 pregnancies [1–5], and highlight the need for a standardised approach to imaging, clinical and histopathological descriptions. In the last decade, even the condition itself has begun to be known by many different names, with 'morbidly adherent placenta' becoming particularly popular. This terminology was originally used in the 19th century to describe the clinical complications associated with a retained placenta. This terminology is misleading as 'morbidly adherent' does not encompass the abnormally invasive end of the accreta spectrum (increta and percreta), which usually have the worst clinical outcomes [16,17]. In order to overcome these difficulties, the terms 'placenta accrete spectrum' or 'abnormally adherent and invasive placenta' should be used to include both the abnormally adherent and invasive forms of accreta placentation [18]. In this guideline, the term placenta accreta spectrum will be used.

In the 1990s, the maternal mortality of placenta percreta was reported to be as high as 7% of cases [19]. More recent large series have reported lower rates of maternal death and this is likely to be further improved by screening for placenta accreta spectrum in women at high risk and in planning the delivery in specialist centres [20–22].

### 3. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed in accordance with standard methodology for producing Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top Guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE]), EMBASE, Trip, MEDLINE and PubMed (electronic databases) were searched for relevant randomised controlled trials (RCT), systematic reviews and meta-analyses. The search was restricted to articles published between May 2009 and July 2016 (the search for the previous guideline was up to May 2009). A top-up literature search was performed in March 2018. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings, and this was combined with a keyword search. Search words included 'placenta praevia', 'low lying placenta', 'placenta accreta', 'placenta increta' 'placenta percreta', 'abnormally adherent placenta' and 'abnormally invasive placenta'. The search was restricted to humans and the English language. The National Library for Health and the National Guideline Clearinghouse were also searched for relevant guidelines and reviews.

Where possible, recommendations are based on available evidence. In the absence of published evidence, these have been annotated as 'good practice points'. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations may be found in Appendix 1.

### 4. Antenatal diagnosis and care of women with placenta praevia or a low-lying placenta

#### 4.1. What are the risk factors for women with placenta praevia or a low-lying placenta?

Caesarean delivery is associated with an increased risk of placenta praevia in subsequent pregnancies. This risk rises as the number of prior caesarean sections increases. [New 2018]	B
ART and maternal smoking increase the risk of placenta praevia. [New 2018]	B
In 1997, a meta-analysis of the association of placenta praevia with history of caesarean delivery found a dose-response pattern for the relative risk (RR) of placenta praevia of 4.5 (95% CI 3.6–5.5) for one, 7.4 (95% CI 7.1–7.7) for two, 6.5 (95% CI 3.6–11.6) for three, and 44.9 (95% CI 13.5–149.5) for four or more prior caesarean deliveries compared with vaginal delivery [23].	Evidence level 2++
A systematic review and meta-analysis of 22 studies including over 2 million deliveries indicated that the incidence of placenta praevia increases from 10 in 1000 deliveries with one previous caesarean delivery to 28 in 1000 with three or more caesarean deliveries [24]. A 2014 meta-analysis confirmed these findings and reported an overall odds ratio (OR) of 1.47 (95% CI 1.44–1.51) for placenta praevia after caesarean section [25].	Evidence level 1+
Cohort studies have also reported that a second pregnancy within 1 year of a caesarean section is associated with an increased risk of placenta praevia (RR 1.7, 95% CI 0.9–3.1). 26 Compared with vaginal birth, a previous prelabour caesarean section is associated with an increased risk of placenta praevia in the second delivery (adjusted OR [aOR] 2.62, 95% CI 1.24–5.56) [27].	Evidence level 2++
There have been contradictory reports regarding the incidence of placenta praevia in multiple pregnancies. A retrospective cohort study of 1 172 405 twin live births and stillbirths in the USA between 1989 and 1998 found no increased risk in twins [28]. A retrospective cohort of 67 895 singleton and twin pregnancies found that dichorionic (aOR 1.54, 95% CI 1.15–2.06) and monochorionic (RR 3.29, 95% CI 1.32–8.21) twin pregnancies have an increased risk of placenta praevia compared with singletons [29].	Evidence level 2+
ART is associated with a higher incidence of placenta praevia independent of the high rate of multiple pregnancies generated by the technique used [30,31]. A 2016 meta-analysis of ART singleton pregnancies reported a RR of 3.71 (95% CI 2.67–5.16) for placenta praevia [32] that was confirmed by a 2017 metaanalysis (OR 2.67, 95% CI 2.01–3.34) [33]. Furthermore, a 2017 meta-analysis of the impact of maternal smoking on placental position [34] (OR 1.42, 95% CI 1.30–1.50) has found an increased risk of placenta praevia.	Evidence level 1+
Advanced maternal age has been also associated with a slight increase in the risk of placenta praevia (OR 1.08, 95% CI 1.07–1.09) but this effect may be due to parity [35].	Evidence level 2-

#### 4.2. Should we screen women for placenta praevia or a low-lying placenta, if so, at what gestation and with what follow-up?

The midpregnancy routine fetal anomaly scan should include placental localisation thereby identifying women at risk of persisting placenta praevia or a low-lying placenta. [New 2018]	✓
The term placenta praevia should be used when the placenta lies directly over the internal os. For pregnancies at more than 16 weeks of gestation the term low-lying placenta should be used when the placental edge is less than 20 mm from the internal os on TAS or TVS. [New 2018]	D
If the placenta is thought to be low lying (less than 20 mm from the internal os) or praevia (covering the os) at the routine fetal anomaly scan, a follow-up ultrasound examination including a TVS is recommended at 32 weeks of gestation to diagnose persistent low-lying placenta and/or placenta praevia.	D

Placenta praevia is a well-established complication of pregnancy associated with high maternal and perinatal complication rates [4–9]. The UK National Screening Committee (UK NSC) does not recommend a national screening program for placenta praevia, but it has supported current local practices of identifying it at the routine midpregnancy (18 <sup>+6</sup> to 21 <sup>+6</sup> weeks of gestation) antenatal screening ultrasound examination in women whose placenta extends onto the internal cervical os ( <a href="http://www.screening.nhs.uk/policies">www.screening.nhs.uk/policies</a> ) [36]. An update published in 2014 that included a literature search covering the period between January 2008 and November 2012 concluded that this practice is not supported by new evidence, but that the placental site is routinely reported at the time of the routine fetal anomaly scan. In turn, this routine study has become the main screening test for placenta praevia [37]. Apparent placental ‘migration’ following the development of the lower uterine segment during the third trimester of pregnancy results in the resolution of the low-lying placenta in 90% of the cases before term [38–46]. This is less likely to occur in women with a previous caesarean delivery [39].	Evidence level 4
In twin pregnancies, the likelihood of persistence of placenta praevia is also dependent on the gestational age at sonographic detection. Among those with placenta praevia diagnosed in the second trimester the majority of cases resolve by 32 weeks of gestation [29,47]. After 32 weeks of gestation around 50% of the remaining placenta praevia will resolve, with no further changes after 36 weeks of gestation [29].	Evidence level 2++
The timing of a confirmatory ultrasound examination in the third trimester has varied between 32 and 36 weeks of gestation depending on the extent of the placenta praevia over the internal cervical os. It is based on the perceived risk of antenatal haemorrhage, but there is no strong evidence that it makes a difference in the care of asymptomatic women [37]. The timing of the follow-up ultrasound examination should also be tailored according to a previous history of caesarean delivery to exclude an associated placenta accreta spectrum.	Evidence level 4

### 4.3. What is the role and what are the risks of TVS?

Clinicians should be aware that TVS for the diagnosis of placenta praevia or a low-lying placenta is superior to transabdominal and transperineal approaches, and is safe. [New 2018]	✓
In women with a persistent low-lying placenta or placenta praevia at 32 weeks of gestation who remain asymptomatic, an additional TVS is recommended at around 36 weeks of gestation to inform discussion about mode of delivery. [New 2018]	D
Cervical length measurement may help facilitate management decisions in asymptomatic women with placenta praevia. A short cervical length on TVS before 34 weeks of gestation increases the risk of preterm emergency delivery and massive haemorrhage at caesarean section. [New 2018]	D

TVS improves the accuracy of placental localisation particularly when the placenta is posterior or if the TAS is unclear, for example, due to maternal obesity or the presence of large uterine fibroids [5].	Evidence level 4
There is only one small (n=38) RCT comparing TAS and TVS for placenta praevia, which supports this safety profile and reports superior views, especially for posterior placentas [48].	Evidence level 1+
<p>If the distance between the internal os and the placental edge is 20 mm or more on TVS, the placental location should be recorded as normal and managed as per routine. Studies have not demonstrated an increased risk for caesarean section due to haemorrhage in these cases [4,5]. By contrast, if the placenta extends beyond the internal os on TVS during the second trimester, it is likely to be confirmed as placenta praevia at 32 weeks of gestation [48–50]. However, ‘migration’ is still possible after 32 weeks of gestation [50,51].</p> <p>TVS will reclassify 26–60% of placentas diagnosed as low lying at the routine fetal anomaly scan [52–54]. Overall, TVS has a high accuracy (positive predictive value of 93.3%, negative predictive value of 97.6% and false-negative rate of 2.33%) in predicting placenta praevia in women suspected of having a low-lying placenta on TAS in the second and early third trimester, with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 98.8% [55].</p> <p>TVS has also been used to measure the cervical length to predict preterm birth [56] and cohort studies with low risks of confounding bias have shown that cervical length is a predictor of antepartum bleeding and emergency preterm caesarean section in placenta praevia [57–60]. A prospective cohort study of 59 women presenting with placenta praevia covering the internal os has shown that the best cut-off point for the identification of women at risk of haemorrhage requiring a caesarean delivery before 34 weeks of gestation is a cervical length of 31 mm or less (sensitivity of 83.3% and specificity of 76.6%). Women with a cervical length of less than 31 mm have a 16 times (OR 16.4, 95% CI 3.4–75.9) higher risk of emergency caesarean section due to massive haemorrhage [57]. Similarly, a prospective cohort study of 54 women with placenta praevia covering the internal os has shown that combining a cervical length of less than 30 mm and measurement of the lower placental edge thickness of more than 10 mm has a sensitivity of 83.3% and a specificity of 78.4% [58]. More prospective studies using a standardised ultrasound definition of placental edge thickness are required before this sign can be used in clinical practice.</p> <p>Compared with women with a long cervical length, women with a short cervical length (less than 25 mm) have a RR of 7.2 (95% CI 2.3–22.3) for massive haemorrhage during caesarean section for placenta praevia [59].</p>	Evidence level 2+
Serial TVS cervical length measurements from 26 weeks of gestation have indicated that when the length of the cervix decreases rapidly to 35 mm or less there is an increased risk of preterm caesarean section due to massive haemorrhage [60].	Evidence level 2-

#### 4.4. Where should women with a low-lying placenta or placenta praevia be cared for in the third trimester?

<i>4.4.1. Women with recurrent bleeding (low-lying placenta or placenta praevia)</i>	
Tailor antenatal care, including hospitalisation, to individual woman's needs and social circumstances, e.g. distance between home and hospital and availability of transportation, previous bleeding episodes, haematology laboratory results, and acceptance of receiving donor blood or blood products. [New 2018]	✓
Where hospital admission has been decided, an assessment of risk factors for venous thromboembolism in pregnancy should be performed as outlined in RCOG Green-top Guideline No. 37a. This will need to balance the risk of developing a venous thromboembolism against the risk of bleeding from a placenta praevia or low lying placenta.	D
It should be made clear to any woman being treated at home in the third trimester that she should attend the hospital immediately if she experiences any bleeding, including spotting, contractions or pain (including vague suprapubic period-like aches).	✓

The Cochrane systematic review by Nielson on the impact of an intervention in women diagnosed as having, or being likely to have a placenta praevia, which has not been updated since October 2002, includes only one small RCT (n=53) comparing hospital versus home care for symptomatic placenta praevia [61]. This trial found little evidence of any clear advantage or disadvantage to a policy of home versus hospital care, and the only significant difference was a reduction in length of hospital stay [62].	Evidence level 1-
Two large retrospective studies of women presenting with placenta praevia at the routine fetal anomaly scan have proposed scores to predict the risk of emergency caesarean section. The first study (n=250) found that the risk is increased if the first (sentinel) vaginal bleeding episode occurs before 29 weeks of gestation (OR 2.64, 95% CI 1.17–5.98), and with the occurrence of three or more episodes of antepartum haemorrhage (OR 2.53, 95% CI 1.1–5.86) [63]. The second (n=214) found that independent predictors for emergency delivery are a history of caesarean section (OR 4.7, 95% CI 1.2–12); antepartum haemorrhage on one (OR 7.5, 95% CI 2.5–23), two (OR 14, 95% CI 4.3–47), and three or more occasions (OR 27, 95% CI 8.3–90); and need for antenatal blood transfusion (OR 6.4, 95% CI 1.7–23) [10]. A retrospective study of 214 women with singleton pregnancies found that the risk of preterm emergency caesarean delivery increases with the number of antepartum bleeding episodes with one (OR 7.5, 95% C, 2.5–23), two (OR 14, 95% CI 4.3–47), and three or more (OR 27, 95% CI 8.3–90), as well as need for blood transfusion (OR 6.4, 95% C, 1.7–23). 10 The results of these studies suggest that predictors for emergency delivery in women with placenta praevia can be used for individualised antenatal care regarding need for hospital admission, corticosteroid administration and timing of delivery.	Evidence level 2-
Admission to hospital during pregnancy is a risk factor for venous thromboembolism. RCOG Green-top Guideline No. 37a addresses thromboprophylaxis during pregnancy, including women at increased risk of haemorrhage.	Evidence level 4

<i>4.4.2. Asymptomatic women (low-lying placenta or placenta praevia)</i>	
Women with asymptomatic placenta praevia or a low-lying placenta in the third trimester should be counselled about the risks of preterm delivery and obstetric haemorrhage, and their care should be tailored to their individual needs.	✓
Women with asymptomatic placenta praevia confirmed at the 32-week follow-up scan and managed at home should be encouraged to ensure they have safety precautions in place, including having someone available to help them as necessary and ready access to the hospital.	✓

Most women with asymptomatic placenta praevia (no bleeding or contractions) can be cared for as outpatients with similar outcomes compared to hospitalisation, and at lower cost [5]. Numerous factors influence the chances of low-lying placenta or placenta praevia persisting until delivery, such as prior caesarean section [43], the distance between the placental edge and the internal os, and the thickness of the placental edge [4]. These parameters can be useful in tailoring individual woman's needs.	Evidence level 4
---	------------------

#### 4.5. Is there a place for cervical cerclage in women with placenta praevia or a low-lying placenta?

The use of cervical cerclage to reduce bleeding and prolong pregnancy is not supported by sufficient evidence to recommend its use outside of a clinical trial.	✓
The Cochrane systematic review by Nielson <sup>61</sup> on the impact of cerclage in women diagnosed as having, or being likely to have, placenta praevia included two small RCTs (n=25 and 36) comparing cervical cerclage versus no cerclage. There may be a reduction in preterm births before 34 weeks of gestation (RR 0.45, 95% CI 0.23–0.87), but this evidence is not robust enough to recommend its use outside of clinical trials.	Evidence level 1-

There have been no new trials looking at this issue since the last update of this guideline.

#### 4.6 In what circumstances, and at what gestation, should women be offered antenatal corticosteroids?

A single course of antenatal corticosteroid therapy is recommended between 34 <sup>+0</sup> and 35 <sup>+6</sup> weeks of gestation for pregnant women with a low-lying placenta or placenta praevia and is appropriate prior to 34 <sup>+0</sup> weeks of gestation in women at higher risk of preterm birth. [New 2018]	✓
---	---



A large case – control study found that neonatal morbidities in women with placenta praevia include an increased risk of lower 5-minute Apgar scores, neonatal intensive care unit (NICU) admission, anaemia, respiratory distress syndrome, mechanical ventilation and intraventricular haemorrhage [64]. There is no evidence, however, that neonates born after pregnancies with placenta praevia are more likely to be small for gestational age when compared to non-praevia controls [65].	Evidence level 2++
Compared with placebo or no treatment with antenatal corticosteroids (betamethasone, dexamethasone or hydrocortisone), antenatal corticosteroids are associated with a reduction in the most serious adverse outcomes related to prematurity, including perinatal death (RR 0.72, 95% CI 0.58–0.89), respiratory distress syndrome (average RR 0.66, 95% CI 0.56–0.77), intraventricular haemorrhage (average RR 0.55, 95% CI 0.40–0.76) and necrotising enterocolitis (RR 0.50, 95% CI 0.32–0.78) [66].  The 2016 RCT has found that the administration of betamethasone to women with a singleton pregnancy at risk for late preterm delivery (34 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+5</sup> weeks of gestation) significantly reduces the rate of neonatal respiratory complications [67].	Evidence level 1+
A decision analytic model designed to compare total maternal and neonatal quality-adjusted life years for delivery of women with placenta praevia at 34 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation indicated that corticosteroids administration at 35 <sup>+5</sup> weeks of gestation followed by planned delivery at 36 weeks of gestation optimizes maternal and neonatal outcomes [69].	Evidence level 4

#### 4.7. Is there a place for the use of tocolytics in women presenting with symptomatic low-lying placenta or placenta praevia, who are in suspected preterm labour?

Tocolysis for women presenting with symptomatic placenta praevia or a low-lying placenta may be considered for 48 hours to facilitate administration of antenatal corticosteroids. [New 2018]	C
If delivery is indicated based on maternal or fetal concerns, tocolysis should not be used in an attempt to prolong gestation. [New 2018]	C
A systematic review to determine if the prolonged (48 hours or more) use of tocolytics in women with symptomatic preterm placenta praevia improves perinatal outcome identified two retrospective studies (total, n=217) and one RCT (n=60) [69]. The results of the RCT showed that pregnancy can be prolonged for more than 7 days with continued tocolytics (OR 3.10, 95% CI 1.38–6.96). When combined with the data of retrospective studies, the results did not reach significance (OR 1.19, 95% CI 0.63–2.28). The RCT was judged inadequately compliant with the Consolidated Standards of Reporting Trials statement.	Evidence level 1-
A randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial including 109 women at 24 <sup>+0</sup> to 33 <sup>+6</sup> weeks with at least one episode of placenta praevia bleeding and intact membranes has shown that there was no difference in the prolongation of pregnancy between the nifedipine (n=54) and placebo (n=55) groups [70]. Adverse perinatal outcomes were comparable between groups.	Evidence level 1+

#### 4.8. At what gestation should planned delivery occur?

Late preterm (34 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation) delivery should be considered for women presenting with placenta praevia or a low-lying placenta and a history of vaginal bleeding or other associated risk factors for preterm delivery. [New 2018]	C
Delivery timing should be tailored according to antenatal symptoms and, for women presenting with uncomplicated placenta praevia, delivery should be considered between 36 <sup>+0</sup> and 37 <sup>+0</sup> weeks of gestation. [New 2018]	C
As the risk of major haemorrhage increases rapidly after 36 weeks of gestation, expert opinions have highlighted that decisions regarding timing of delivery must be individualised and suggest that on the basis of the limited data available, women with uncomplicated placenta praevia should undergo scheduled birth by caesarean section between 36 and 37 weeks of gestation [68,71,72].	Evidence level 4
The risks of bleeding, labour, or bleeding and labour leading to the need for emergency delivery increase with advancing gestational age, whereas the risks of morbidity associated with prematurity decrease [4,5]. The risk of an emergent bleed associated with placenta praevia has been reported to be 4.7% by 35 weeks of gestation, 15% by 36 weeks of gestation, 30% by 37 weeks of gestation and 59% by 38 weeks of gestation [73].	Evidence level 2-
A US population-based cohort study using the Centers for Disease Control and Prevention's Linked Birth and Infant Death data files has evaluated the effects of delivering placenta praevia at 35, 36 and 37 weeks of gestation on the risk of several neonatal outcomes [74]. Compared with neonates born at 38 weeks of gestation, those delivered at 35, 36 and 37 weeks of gestation have no greater odds of meconium passage, fetal distress, fetal anaemia, neonatal seizures, increased ventilator needs or infant death at 1 year. However, aOR odds of 5-minute Apgar scores of less than 7 are greater at 35 and 36 weeks of gestation (aOR 3.33, 95% CI 1.71–6.47; and aOR 2.17, 1.11–4.22, respectively) as are odds of NICU admission rates (aOR 2.25, 95% CI 2.01–2.50; and aOR 1.57, 1.38–1.76, respectively).	Evidence level 2+

#### 4.9. In what situations is vaginal delivery appropriate for women with a low-lying placenta?

In women with a third trimester asymptomatic low-lying placenta the mode of delivery should be based on the clinical background, the woman's preferences, and supplemented by ultrasound findings, including the distance between the placental edge and the fetal head position relative to the leading edge of the placenta on TVS. [New 2018]	D
--	---

Women presenting with a placental edge less than 20 mm from the internal os in the third trimester are more likely to need delivery by caesarean section when the placental edge is thicker (over 10 mm) [75,76] and/or contains a sponge-like echo [77] or marginal 'sinus' [78]. These additional ultrasound features are poorly defined, not routinely assessed in UK practice and the success rates of vaginal delivery when the placental edge is between 10 and 20 mm from the internal os vary widely (56% and 93%, respectively) [79–82]. The corresponding studies are small, observational and retrospective, making a recommendation for a specific mode of delivery based on ultrasound findings difficult.	Evidence level 2-
---	-------------------

## 5. Optimising the delivery of women with placenta praevia

Prior to delivery, all women with placenta praevia and their partners should have a discussion regarding delivery. Indications for blood transfusion and hysterectomy should be reviewed and any plans to decline blood or blood products should be discussed openly and documented.	✓
Placenta praevia and anterior low-lying placenta carry a higher risk of massive obstetric haemorrhage and hysterectomy. Delivery should be arranged in a maternity unit with on-site blood transfusion services and access to critical care.	D
Women with atypical antibodies form a particularly high-risk group and the care of these women should involve discussions with the local haematologist and blood bank.	D
Prevention and treatment of anaemia during the antenatal period is recommended for women with placenta praevia or a low-lying placenta as for any pregnant woman.	D
General procedures for discussing and obtaining consent for caesarean section are described in detail in RCOG Consent Advice No. 7: <i>Caesarean section</i> [83].	Evidence level 4
Women having a caesarean section for placenta praevia are at increased risk of blood loss of more than 1000 ml compared with women having a caesarean section for other indications (RR 3.97, 95% CI 3.24–4.85) [84]. Women with anterior placenta are at increased risk of blood loss [85]. Placenta praevia covering the internal cervical os and anterior placentation are independent risk factors (OR 4.1 and OR 3.5, respectively) for massive haemorrhage during caesarean section [85]. A US case – control study from the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network Caesarean Section Registry has shown that maternal haemorrhagic morbidity is more common in women with praevia (19% versus 7%, adjusted RR 2.6, 95% CI 1.9–3.5) and the main factors associated with maternal haemorrhage include pre-delivery anaemia, thrombocytopenia, diabetes and magnesium use [86].	Evidence level 2++
The risk of massive haemorrhage together with the possibility of needing a blood transfusion has been estimated to be approximately 12 times more likely in caesarean section for placenta praevia than in caesarean delivery for other indications [87,88]. Similarly to uncomplicated pregnancies, women with placenta praevia should be screened for anaemia and investigated if their haemoglobin levels are outside the normal UK range (110 g/l at first visit and 105 g/l at 28 weeks of gestation) [36]. Iron supplementation should be implemented if indicated.  For women at high risk of emergency transfusion, such as those presenting with placenta praevia and with no clinically significant alloantibodies, it has been recommended that group and screen samples should be sent once a week to exclude or identify any new antibody formation and to keep blood available if necessary for delivery. However, this should be at the discretion of the team responsible and managed according to local facilities [88].	Evidence level 4

## 6. Delivery for women with placenta praevia or a low-lying placenta

### 6.1. What grade of obstetrician and anaesthetist should attend the caesarean delivery of a woman with placenta praevia?

As a minimum requirement for a planned caesarean section for a woman with placenta praevia, the surgical procedure should be carried out by an appropriately experienced operator. [New 2018]	✓
In cases of planned caesarean section for placenta praevia or a low-lying placenta, a senior obstetrician (usually a consultant) and senior anaesthetist (usually a consultant) should be present within the delivery or theatre suite where the surgery is occurring.	✓
When an emergency arises, the senior obstetrician and senior anaesthetist should be alerted immediately and attend urgently.	✓
Maternal complications at caesarean section increase when the primary surgeon is a trainee rather than an experienced surgeon [89]. Placenta praevia is often associated with additional complications, including fetal malpresentation (transverse or breech presentation) requiring complex intraoperative manoeuvres to deliver the baby [90].	Evidence level 4

### 6.2. What anaesthetic procedure is most appropriate for women having a caesarean section for placenta praevia?

Regional anaesthesia is considered safe and is associated with lower risks of haemorrhage than general anaesthesia for caesarean delivery in women with placenta praevia or a low-lying placenta. Women with anterior placenta praevia or a low-lying placenta should be advised that it may be necessary to convert to general anaesthesia if required and asked to consent to this. [New 2018]	D
--	---

There is insufficient evidence to support one technique over another and there have been no new trials since the previous version of this guideline.

An RCT of regional versus general anaesthesia for placenta praevia, including women with placenta accreta, has indicated that blood transfusion requirements (although not estimated blood loss) are greater in the general anaesthetic group [91].	Evidence level 1-
A 4-year observational study at 19 US academic centres of women undergoing caesarean delivery found that the risk factors for haemorrhage-related morbidity are increased in those undergoing general anaesthesia [92].	Evidence level 2-
The recent case – control study from the NICHD/MFMU Network Cesarean Section Registry found general anaesthesia to be one of the main factors associated with maternal haemorrhage in women with placenta praevia [86].	Evidence level 2++

### 6.3. What blood products should be available?

Close liaison with the hospital transfusion laboratory is essential for women presenting with placenta praevia or a low-lying placenta. [New 2018]	✓
Rapid infusion and fluid warming devices should be immediately available. [New 2018]	✓
Cell salvage is recommended for women where the anticipated blood loss is great enough to induce anaemia, in particular, in women who would decline blood products.	D
<p>Red cells, fresh frozen plasma, and cryoprecipitate or fibrinogen concentrate are all kept by blood banks supplying obstetric units. If the haemoglobin is less than 70 g/l in the postoperative period, where there is no ongoing or threat of bleeding, the decision to transfuse should be made on an informed individual basis [88]. In an extreme situation and when the blood group is unknown, group O rhesus D-negative red cells should be given [88]. Further recommendations are provided in RCOG Green-top Guideline No. 52 <i>Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage</i> [87].</p> <p>There is no evidence to support the use of autologous blood transfusion for placenta praevia [89].</p> <p>Cell salvage was not often used previously in obstetrics because of the perceived risk of amniotic fluid embolism or induction of maternal alloimmunisation. No definite cases of amniotic fluid embolism have been reported so far and the risks of cell salvage in the obstetric population parallel those in the nonpregnant population [93,94].</p>	Evidence level 2++

### 6.4. What surgical approach should be used for women with placenta praevia or a low-lying placenta?

Consider vertical skin and/or uterine incisions when the fetus is in a transverse lie to avoid the placenta, particularly below 28 weeks of gestation. [New 2018]	✓
Consider using preoperative and/or intraoperative ultrasonography to precisely determine placental location and the optimal place for uterine incision. [New 2018]	D
If the placenta is transected during the uterine incision, immediately clamp the umbilical cord after fetal delivery to avoid excessive fetal blood loss. [New 2018]	D
If pharmacological measures fail to control haemorrhage, initiate intrauterine tamponade and/or surgical haemostatic techniques sooner rather than later. Interventional radiological techniques should also be urgently employed where possible. [New 2018]	C
Early recourse to hysterectomy is recommended if conservative medical and surgical interventions prove ineffective. [New 2018]	D
<p>In cases of anterior placenta praevia, cutting through the placenta is often associated with increased maternal bleeding. A retrospective cohort study found that avoiding incision of the anterior placenta praevia after 24 weeks of gestation reduces the need for maternal blood transfusion during or after caesarean delivery [95].</p> <p>A 'J'-shaped uterine incision has been evaluated in women presenting with placenta praevia in a small retrospective study and shown to decrease intraoperative blood loss and facilitate the delivery of the fetus [96].</p>	Evidence level 2-
Intrauterine balloon tamponade, different types of compression sutures and uterine artery occlusion techniques have been increasingly used since the previous version of the guideline in women with placenta praevia to control, reduce or stop intraoperative bleeding and PPH. Case series on the use of intrauterine hydrostatic balloon catheters, including the Bakri balloon [97–101], the BT-Cath® balloon [102] or the Sengstaken–Blakemore tube [103], in women with placenta praevia have reported success in controlling PPH ranging from 75% to 88%.	Evidence level 3
Factors associated with the failure of Bakri balloon tamponade for placenta praevia include prior caesarean section, anterior placentation, thrombocytopenia and/or coagulopathy at the time of insertion, and a PPH volume of more than 500 ml within the first 1 hour of placement [99].	Evidence level 2++
<p>Uterine compressive and endouterine sutures are well established techniques for the control of haemorrhage following atonic PPH. The best known suture technique was described by B-Lynch in 1997. 104 A combined method of B-Lynch suture and the intrauterine balloon has also been successfully used in preventing PPH in placenta praevia [105].</p> <p>Intraoperative interventional radiological techniques, including transarterial embolization [106] and temporary balloon occlusion [107] of the internal iliac arteries, have also been successfully used to prevent and control haemorrhage in placenta praevia and should be considered when available. Follow-up studies of women who have undergone arterial embolisation for control of PPH suggest that the intervention does not impair subsequent menstruation and fertility [108–110].</p>	Evidence level 3

## 7. Antenatal diagnosis and outcome of women with placenta accreta spectrum

### 7.1. What are the risk factors for women with placenta accreta spectrum?

The major risk factors for placenta accreta spectrum are history of accreta in a previous pregnancy, previous caesarean delivery and other uterine surgery, including repeated endometrial curettage. This risk rises as the number of prior caesarean sections increases. [New 2018]	B
Women requesting elective caesarean delivery for non-medical indications should be informed of the risk of placenta accreta spectrum and its consequences for subsequent pregnancies. [New 2018]	✓

All epidemiological studies of the last 2 decades have shown a direct association between the increase in caesarean deliveries and the incidence of placenta accreta spectrum (abnormally adherent and invasive placenta) in subsequent pregnancies worldwide [111–121]. The 2016 Nordic Obstetric Surveillance Study found that the risk of invasive placentation increases seven-fold after one prior caesarean section [117].	Evidence level 2+
A meta-analysis of five cohorts and 11 case — control studies reported a summary OR of 1.96 (95% CI 1.41–2.74) for placenta accreta spectrum after a caesarean section [24].	
The risk of placenta accreta spectrum increases with the number of previous caesarean sections. A systematic review reported an increase in the incidence of accreta placentation from 3.3–4.0% in women with placenta praevia and no previous caesarean delivery, to 50–67% in women with three or more caesarean deliveries [25]. When stratified for the number of previous caesarean sections, the OR for placenta accreta spectrum in a subsequent pregnancy ranges between 8.6 (95% CI 3.536–21.078) [111] and 17.4 (95% CI 9.0–31.4) for two previous caesarean sections, and 55.9 (95% CI 25.0–110.3) for three or more caesarean sections [120].	Evidence level 2++
Placenta praevia is another important risk factor for placenta accreta spectrum (see Appendix II). A large multicentre US cohort study noted that for women presenting with placenta praevia and prior caesarean section the risk of accreta placentation is 3%, 11%, 40%, 61% and 67% for one, two, three, four, and five or more caesarean deliveries, respectively [112]. The national case — control study using the UK Obstetric Surveillance System found that the incidence of placenta accreta spectrum increases from 1.7 per 10 000 women overall to 577 per 10 000 in women with both a previous caesarean section and placenta praevia [113].	Evidence level 2+
Other additional risk factors include maternal age [110, 113, 117, 120] and ART, in particular in vitro fertilization [113, 120, 122–125]. Advanced maternal age (35 years or more) in women without a previous caesarean section increases the aOR by 1.30 (95% CI 1.13–1.50) for every 1-year increase in age [113].	Evidence level 2-
Placenta accreta spectrum is not exclusively a consequence of caesarean delivery. Other surgical trauma to the integrity of the uterine endometrium and/or superficial myometrium, such as those following uterine curettage, manual removal of the placenta, postpartum endometritis or myomectomy, has been associated with accreta placentation in subsequent pregnancies [1, 12, 13]. Overall, the aOR for placenta accreta spectrum after previous uterine surgery is 3.40 (95% CI 1.30–8.91) [113].	Evidence level 2+
The development of placenta accreta spectrum has also been reported in women with no surgical history but presenting with a uterine pathology, such as bicornuate uterus, adenomyosis, submucous fibroids and myotonic dystrophy [1, 12, 13].	Evidence level 3
More recently, there has been an increase in reports describing implantation into deficient caesarean section scars and mounting evidence that a caesarean scar pregnancy diagnosed in early pregnancy can evolve into an abnormally adherent or invasive placenta in the second half of pregnancy [126–130]. A caesarean scar pregnancy can be diagnosed using TVS from the second month of pregnancy using specific ultrasound criteria [129, 130]. In the last decade, the number of reported cases of caesarean scar pregnancy has increased due to improved awareness of the condition, widespread use of ultrasound scanning in early pregnancy and an increase in the number of prior caesarean sections. The outcome of caesarean scar pregnancy depends on the amount of definitive placenta developing inside the scar and depth of villous invasion. Further data are required to establish the relationship between a first trimester scar pregnancy and the development of invasive placentation.	Evidence level 3

### 7.2. How can placenta accreta spectrum be suspected and diagnosed antenatally?

Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum is crucial in planning its management and has been shown to reduce maternal morbidity and mortality. [New 2018]	D
Previous caesarean delivery and the presence of an anterior low-lying placenta or placenta praevia should alert the antenatal care team of the higher risk of placenta accreta spectrum.	D

Maternal complications in placenta accreta spectrum are primarily the result of massive haemorrhage [5]. Median estimated blood loss in cohorts of placenta accreta spectrum ranges from 2000 to 7800 ml and the median number of units of blood transfused is 5 units [131]. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum reduces maternal peripartum haemorrhage and morbidity [20, 132–135].	Evidence level 4
Population studies have shown that placenta accreta spectrum remains undiagnosed before delivery in one-half [136] to two-thirds of cases [120]. In a series from specialist centres, approximately one-third of cases of placenta accreta were not diagnosed during pregnancy [137].	Evidence level 2+
Multidisciplinary management in a maternity unit with access to maternal and neonatal intensive care is often required for women with placenta accreta spectrum [21, 22, 135, 138]. For such care to be organised, the diagnosis must be made antenatally.	Evidence level 4



<i>7.2.1. Ultrasound screening and diagnosis of placenta accreta spectrum</i>	
Ultrasound imaging is highly accurate when performed by a skilled operator with experience in diagnosing placenta accreta spectrum. [New 2018]	C
Refer women with any ultrasound features suggestive of placenta accreta spectrum to a specialist unit with imaging expertise. [New 2018]	B
Women with a history of previous caesarean section seen to have an anterior low-lying placenta or placenta praevia at the routine fetal anomaly scan should be specifically screened for placenta accreta spectrum. [New 2018]	D

Numerous ultrasound imaging techniques have been reported over the years, including greyscale imaging and colour Doppler imaging (CDI), and/or three-dimensional power Doppler sonography [16, 17, 139–141]. In 2016, the European Working Group on Abnormally Invasive Placenta proposed a standardised description of ultrasound signs (see Appendix III) used for the prenatal diagnosis of placenta accrete [140] and the International Abnormally Invasive Placenta Expert Group produced a proforma protocol for the ultrasound assessment [141].	Evidence level 4
A systematic review and meta-analysis of 23 ultrasound studies including 3707 pregnancies at risk of placenta accreta found that the overall performance of ultrasound when performed by skilled operators was very good with a sensitivity of 90.72% (95% CI 87.2–93.6), specificity of 96.94% (95% CI 96.3–97.5) and diagnostic OR of 98.59 (95%CI 48.8–199.0). Among the different ultrasound signs, abnormality of the uterus – bladder interface had the best specificity of 99.75% (95% CI 99.5–99.9) for the prediction of placenta accreta. Abnormal vasculature on CDI had the best predictive accuracy with a sensitivity of 90.74% (95% CI 85.2–94.7), specificity of 87.68% (95% CI 84.6–90.4) and diagnostic OR of 69.02 (95% CI 22.8–208.9) [142].  A 2017 systematic review and meta-analysis using the standardised ultrasound signs (see Appendix III) has shown that in women presenting with placenta praevia and history of prior caesarean section, the performance of ultrasound for the antenatal detection of placenta accreta spectrum is even higher with a sensitivity of 97.0% (95% CI 93.0–99.0), specificity of 97.0% (95% CI 97.0–98.0) and diagnostic OR of 228.5 (95% CI 67.2–776.9) in prospective studies [143]. Placental lacunae give the placenta a ‘moth-eaten’ appearance on greyscale imaging and the increased vascularity of the placental bed with large feeder vessels entering the lacunae are the most common ultrasound signs associated with placenta accrete spectrum [16, 17, 142, 143].  Determining the depth and lateral extension of placental invasion is helpful for planning the individual care of women diagnosed with placenta accreta spectrum [16, 17, 144]. No ultrasound sign or a combination of ultrasound signs have so far been found to be specific to the depth of placenta accreta spectrum to provide an accurate differential diagnosis between adherent and invasive accreta placentation [16]. This may be due to the wide heterogeneity in terminology used to describe the grades of placenta accrete spectrum, differences in study design with most studies not reporting detailed data on clinical diagnosis at birth and/or on histopathology examination, and many studies having included cases of placental retention in their cohort with no evidence of abnormal villous adherence or invasion.	Evidence level 2+
As the vast majority of placenta accreta spectrum are now the consequence of low placentation into a previous caesarean section scar, TVS has an important role in the early diagnosis, follow-up, differential diagnosis between adherent and invasive accreta placentation, and management of placenta accrete spectrum [143].	Evidence level 4

<i>7.2.2. Is there a role for magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of placenta accreta spectrum?</i>	
Clinicians should be aware that the diagnostic value of MRI and ultrasound imaging in detecting placenta accreta spectrum is similar when performed by experts. [New 2018]	C
MRI may be used to complement ultrasound imaging to assess the depth of invasion and lateral extension of myometrial invasion, especially with posterior placentation and/or in women with ultrasound signs suggesting parametrial invasion.	✓

MRI has been increasingly used for the prenatal diagnosis of placenta accrete [145–149]. The main MRI features of placenta accreta include abnormal uterine bulging, dark intraplacental bands on T2-weighted imaging, heterogeneous signal intensity within the placenta, disorganised vasculature of placenta and disruption of the uteroplacental zone. A systematic review has found that most studies are of a small sample size and thus, sensitivity and specificity of MRI in diagnosing placenta accreta varies widely between 75% and 100%, and 65% and 100%, respectively [148].  Two systematic reviews and meta-analyses have found that the diagnostic value of ultrasound imaging and MRI in detecting placenta accreta spectrum is similar. The first review [147] included 13 studies and reported a sensitivity of 83% (95% CI 77–88), specificity of 95% (95% CI 93–96) and detection OR of 63.41 (95% CI 29.04–138.48) for ultrasound, compared with a sensitivity of 82% (95% CI 72–90), specificity of 88% (95% CI 81–94) and detection OR of 22.95 (95% CI 3.19–165.11) for MRI. The second review (2014) [148] included 18 studies and found that the overall diagnostic accuracy of MRI has a sensitivity of 94.4% (95% CI 86.0–97.9), specificity of 84.0% (95% CI 76.0–89.8) and diagnostic OR of 89.0 (95% CI 22.8–348.1). The latter review also found that MRI has high predictive accuracy in assessing both the depth and topography of placental invasion.	Evidence level 2++
The use of intravenous gadolinium injection may increase the sensitivity and specificity of MRI in the diagnosis of the invasive forms of placenta accreta spectrum but the evidence on long-term fetal safety is limited [149]. Furthermore, the experience of the radiologists remains an independent factor in the diagnostic accuracy of MRI.	Evidence level 4

### 7.3. Where should women with placenta accreta spectrum be cared for?

Women diagnosed with placenta accreta spectrum should be cared for by a multidisciplinary team in a specialist centre with expertise in diagnosing and managing invasive placentation. [New 2018]	✓
Delivery for women diagnosed with placenta accreta spectrum should take place in a specialist centre with logistic support for immediate access to blood products, adult intensive care unit and NICU by a multidisciplinary team with expertise in complex pelvic surgery. [New 2018]	D

<p>More data have become available since the last version of this guideline on the specific management of placenta accreta spectrum. Overall, women with accreta placentation should be cared for according to the risks of severe maternal bleeding and premature delivery. Placenta percreta can be associated with major prenatal complications from early in pregnancy, such as uterine rupture [150–152] and bladder involvement with associated life-threatening haemorrhage [153–155].</p> <p>A 2015 expert review has suggested that caesarean delivery of women at high risk and/or diagnosed prenatally with placenta accreta spectrum, in particular its invasive forms, should occur in a specialist centre with multidisciplinary expertise and experience in managing complex pelvic surgery, and with access to an adult intensive care unit and NICU [135].</p>	Evidence level 4
A retrospective cohort study of 77 women with suspected placenta accreta found that women who delivered prior to a planned delivery date were significantly more likely to have had vaginal bleeding and uterine activity when compared with women who had a scheduled delivery [20]. Each episode of antenatal vaginal bleeding is associated with an increased risk of unscheduled delivery (aOR 3.8, 95% CI 1.8–7.8) and the risk increases when associated with preterm prelabour rupture of membranes.	Evidence level 2-
Considering the higher frequency of placenta praevia in the accreta group [143, 156], these results are likely to be influenced by the perinatal complications of placenta praevia. Surveys of healthcare providers in the US and Canada have highlighted widely varied approaches to virtually every aspect of care for placenta accreta spectrum [157–160]. Similarly, a recent online survey completed by members of the expert panel for the perinatal management of placenta accreta spectrum disorders for the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has found wide variation in global practices [161].	Evidence level 4
There is increasing evidence from retrospective cohort studies from the USA that women with placenta accreta spectrum diagnosed prenatally, cared for by a specialist multidisciplinary team, are less likely to require large volume blood transfusion and reoperation within 7 days of delivery for bleeding complications compared with women cared for by non-multidisciplinary standard obstetric care without a specific protocol [21, 22, 135, 138, 162, 163]. Women admitted at 34 weeks of gestation and delivered between 34 and 35 weeks of gestation by a specialist multidisciplinary team have a significantly lower emergency surgery rate than those not cared for by such a team (23% versus 64%; P=0.001) despite a similar median gestational age at delivery (34 (16–39) weeks versus 34 (19–40) weeks; P=0.50, respectively) [21]. In addition, maternal outcomes are improved over time with increasing experience within a well-established multidisciplinary team performing two to three cases per month [22]. Very few of these studies provide data on the differential clinical diagnosis between abnormally adherent and abnormally invasive accreta, or detailed pathologic confirmation of the depth and lateral extension of villous myometrial invasion.	Evidence level 2-

### 7.4. When should delivery be planned for women with placenta accreta spectrum?

In the absence of risk factors for preterm delivery in women with placenta accreta spectrum, planned delivery at 35 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation provides the best balance between fetal maturity and the risk of unscheduled delivery. [New 2018]	✓
--	---

<p>Similarly to placenta praevia, clinical factors should be considered when determining the timing of administration of antenatal corticosteroids and the optimal gestational age for delivery in women with placental accrete [164, 165]. There are currently no RCTs or well-controlled observational studies to guide best practice in delivery timing of placenta accreta spectrum.</p> <p>In cases of suspected placenta accreta spectrum, where significant blood loss and caesarean hysterectomy is anticipated, delivery at between 34 and 35 weeks of gestation has been proposed in order to avoid emergency delivery, which still occurs about 20% of the time even in scheduled cases [164, 166]. A 2010 decision analysis supports this approach based on the increasing likelihood of emergency delivery as pregnancy goes beyond 34 weeks of gestation [167].</p>	Evidence level 4
The data of three recent single institution retrospective cohort studies of women with prior caesarean delivery diagnosed prenatally with placenta accreta have indicated that in the absence of risk factors for preterm delivery, it is safe to plan the delivery at 36 weeks of gestation. The first study included 103 women delivered between 1982 and 2002 and found that the mean gestational age at delivery is 33 <sup>+5</sup> weeks of gestation in cases of deep placental invasion (incretta and percreta) compared with 35 <sup>+2</sup> weeks of gestation in the superficial adherent group [168]. The second study of 216 women found that urgent delivery for bleeding decreased significantly with advancing gestation [169]. Most women were delivered at 36 weeks of gestation or greater, with nearly 90% in the absence of bleeding complications. The third study of 84 women who had reached 34 <sup>+0</sup> weeks of gestation with a suspected praevia accreta found that those with no risk factors for preterm birth are at low risk for an unscheduled delivery prior to 36 weeks of gestation [170].	Evidence level 4

## 8. Planning delivery of women with suspected placenta accreta spectrum

Once the diagnosis of placenta accreta spectrum is made, a contingency plan for emergency delivery should be developed in partnership with the woman, including the use of an institutional protocol for the management of maternal haemorrhage. [New 2018]	✓
---	---

Due to a lack of RCTs or well-controlled observational studies, the optimal management of placenta accrete spectrum remains undefined and is determined by the expertise available, the depth and lateral extension of the accreta portion of the placenta, the presence of an associated placenta praevia, radiological findings, the medical and surgical comorbidities, and finally, the accessibility of a regional team focused on these patients.

The main risk associated with the delivery of placenta accreta spectrum is massive haemorrhage and its associated complications, such as coagulopathy, multisystem organ failure and death. Many women with placenta accreta spectrum require massive blood transfusion (8 units or more) and their median platelet count is lowest compared with other causes of massive PPH [171,172].	Evidence level 2+
A review of 34 studies published between 1977 and 2012, including a total number of 508 617 deliveries and 865 cases of confirmed placenta accreta, found that the most significant maternal risks associated with delivery are the need for postpartum transfusion due to haemorrhage and peripartum hysterectomy. Maternal mortality remains rare, but significantly higher than among matched postpartum controls [122].	Evidence level 4
Transfusions in placenta accreta spectrum should be guided by a national and/or institutional protocol for the management of PPH [87,88].	

### 8.1. What should be included in the consent form for caesarean section in women with suspected placenta accreta spectrum?

Any woman giving consent for caesarean section should understand the risks associated with caesarean section in general, and the specific risks of placenta accreta spectrum in terms of massive obstetric haemorrhage, increased risk of lower urinary tract damage, the need for blood transfusion and the risk of hysterectomy.	✓
Additional possible interventions in the case of massive haemorrhage should also be discussed, including cell salvage and interventional radiology where available. [New 2018]	
Any woman with suspected placenta accreta spectrum should meet with a senior obstetrician in the antenatal period. The different risks and treatment options should have been discussed and a plan agreed, which should be reflected clearly in the consent form and medical record. This should include standard discussion for the caesarean section procedure [83] and whether conservative management of the placenta or proceeding straight to hysterectomy is preferred in the situation where increta or percreta is confirmed at surgery.	Evidence level 4
Where available, cell salvage should be considered. If the woman refuses donor blood transfusion, it is recommended [88] that she be transferred to a unit with a cell saver.	

### 8.2 What healthcare professionals should be involved?

The elective delivery of women with placenta accreta spectrum should be managed by a multidisciplinary team, which should include senior anaesthetists, obstetricians and gynaecologists with appropriate experience in managing the condition and other surgical specialities if indicated. In an emergency, the most senior clinicians available should be involved.	✓
Following the previous version of the guideline, the National Patient Safety Agency in collaboration with the RCOG and the Royal College of Midwives set up an expert working group to develop a care bundle for placenta accrete [173]. Six elements of good care were agreed upon. The care bundle was then tested in six units over a 5-month pilot study period and it was found to be both achievable and practical. Clinical outcomes were monitored, confirming the high morbidity associated with this condition.	Evidence level 4

The six elements considered to be reflective of good care are:

- Consultant obstetrician planning and directly supervising delivery.
- Consultant anaesthetist planning and directly supervising anaesthesia at delivery.
- Blood and blood products available.
- Multidisciplinary involvement in preoperative planning.
- Discussion and consent, including possible interventions (such as hysterectomy, leaving the placenta in situ, cell salvage and interventional radiology).
- Local availability of a level 2 critical care bed.

The 2015 MBRRACE report from the Confidential Enquiry into Maternal Deaths in the UK has indicated that despite increasing numbers of women at risk from placenta accreta spectrum following previous caesarean section, only one death occurred in a woman who had a placenta praevia percreta and history of two previous caesarean sections [174]. There were no deaths from unexpected placenta accreta found at caesarean section, suggesting that previous recommendations regarding imaging and preparations for women with placenta praevia and a previous caesarean section have been followed [175].	Evidence level 2++
A 2015 single centre retrospective cohort study of the effectiveness of a standardised operative approach in 98 cases of histologically confirmed placenta accreta supports the early presence of a gynaecological surgeon and oncologist at delivery and demonstrates that a 'call if needed' approach is not acceptable for these complex cases [176].	Evidence level 2+
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) guidelines highlight that to enhance patient safety, it is important that the delivery be performed by an experienced obstetric team that includes an obstetric surgeon, with other surgical specialists, such as urologists, general surgeons, and gynaecological surgeons and oncologists, available if necessary [165].	Evidence level 4

### 8.3. What anaesthetic is most appropriate for delivery?

The choice of anaesthetic technique for caesarean section for women with placenta accrete spectrum should be made by the anaesthetist conducting the procedure in consultation with the woman prior to surgery.	✓
The woman should be informed that the surgical procedure can be performed safely with regional anaesthesia but should be advised that it may be necessary to convert to general anaesthesia if required and asked to consent to this. [New 2018]	D
Both general and regional anaesthetic techniques have been shown to be safe for surgical procedures required for the delivery of placenta accreta spectrum; the judgment of which type of technique to be used should be made on an individual basis [166].	Evidence level 4

There is insufficient evidence to support one technique over another and there have been no new trials since the previous version of this guideline.

### 8.4. Optimising the delivery of women with placenta accreta spectrum

There are no RCTs comparing different surgical approaches for placenta accreta spectrum suspected antenatally. Both conservative and radical surgical approaches can be associated with a high maternal morbidity although the value of an experienced team in a specialist centre decreases the risk significantly [21,22,135,138,162,163].	Evidence level 4
--	------------------

#### 8.4.1. What surgical approach should be used for women with placenta accreta spectrum?

Caesarean section hysterectomy with the placenta left in situ is preferable to attempting to separate it from the uterine wall.	C
When the extent of the placenta accreta is limited in depth and surface area, and the entire placental implantation area is accessible and visualised (i.e. completely anterior, fundal or posterior without deep pelvic invasion), uterus preserving surgery may be appropriate, including partial myometrial resection. [New 2018]	✓
Uterus preserving surgical techniques should only be attempted by surgeons working in teams with appropriate expertise to manage such cases and after appropriate counselling regarding risks and with informed consent. [New 2018]	D
There are currently insufficient data to recommend the routine use of ureteric stents in placenta accreta spectrum. The use of stents may have a role when the urinary bladder is invaded by placental tissue (see section 8.4.2). [New 2018]	C

The choice of surgical technique will depend on the position of the placenta, the depth of invasion, and the parametrial extension of the placenta accreta spectrum as assessed by ultrasound and/or MRI before delivery, the visual assessment of the uterus at the time of surgery and the presenting clinical symptoms, i.e. bleeding or no bleeding [5].	Evidence level 4
The ACOG recommends planned, preterm caesarean section hysterectomy with the placenta left in situ as removal of a placenta accreta spectrum is associated with significant haemorrhagic morbidity [165]. In cases of high suspicion for accreta during caesarean delivery, the majority of members of the US Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) and FIGO expert panel proceed with hysterectomy [157–161].	Evidence level 2++
Similarly, in a 2017 systematic review and meta-analysis on the diagnosis and outcome of placenta accreta, an elective or emergency caesarean hysterectomy was performed in 208 out of 232 (89.7%) cases [143].	Evidence level 2++
A retrospective study of 57 cases of suspected accreta demonstrated significantly reduced short-term morbidity if the placenta is left in place and hysterectomy is performed electively compared with attempting to remove the placenta first [177]. Attempting placental separation risks hysterectomy in up to 100% of cases as also confirmed by other authors [177,178].	Evidence level 2++
A case — control study of 49 women requiring a peripartum hysterectomy for massive haemorrhage, including 20 women presenting with placenta accreta, reported that the use of a vessel sealing device during surgery decreases the estimated blood loss, the need for massive blood transfusions, and does not increase operative time or complication rates [179].	Evidence level 2++



<p>A systematic review found that uterus preserving surgery resulted in a secondary hysterectomy in 24/77 women (31%), maternal mortality in 2/55 women (4%), subsequent menstruation in 28/34 women (82%) and subsequent pregnancy in 19/26 women (73%) [180]. A more recent systematic review showed that uterus preserving surgery is associated with a success rate of 48/76 women (63.2%), a secondary hysterectomy in 23/76 women (30.0%), maternal mortality in 2/54 women (3.7%), subsequent menstruation in 20/37 women (81.1%) and subsequent pregnancy in 21/27 women (77.8%) [181].</p>	<p>Evidence level 2++</p>
<p>A small cohort study has shown that the introduction of the Triple-P procedure [perioperative placental localisation, pelvic devascularisation and placental non-separation] involving delivery of the fetus via transverse uterine incision above the upper border of the placenta, myometrial excision and reconstruction of the uterine wall reduces the rate of hysterectomy, PPH and duration of hospital stay in women with placenta accrete [182]. The incidence of postoperative complications of the Triple-P procedure depends on comorbidities and in particular, the placental position and the depth of villous invasion [183]. Small case series have also reported on the successful use of compression sutures and on using the cervix as a natural tamponade by inverting it into the uterine cavity, and suturing the anterior and/or the posterior cervical lips into the anterior and/or posterior walls of the lower uterine segment [184–187].</p>	<p>Evidence level 2++</p>
<p>A systematic review of peripartum surgical techniques used in placenta accreta spectrum has found that methotrexate (MTX) and uterus preserving surgical techniques are associated with a 16% unintentional urinary tract injury rate as opposed to 57% for standard hysterectomy and that use of ureteric stents reduces the risk of urologic injury [188].</p>	<p>Evidence level 2++</p>
<p>There are no RCTs on the use of ureteric stents in placenta accreta spectrum. Ureteric stents or catheters are more commonly used preoperatively in the USA where around 26% of the members of both the SMFM [158] and ACOG fellows [160] are using them in the management of suspected abnormally invasive placenta.</p>	<p>Evidence level 2++</p>
<p><b>8.4.2. What surgical approach should be used for women with placenta percreta?</b></p>	
<p>There is limited evidence to support uterus preserving surgery in placenta percreta and women should be informed of the high risk of peripartum and secondary complications, including the need for secondary hysterectomy. [New 2018]</p>	<p>D</p>

The following four approaches have been described [136,158–160,164,166,189].

1. Primary hysterectomy following delivery of the fetus, without attempting placental separation.
2. Delivery of the fetus avoiding the placenta, with repair of the incision leaving the placenta in situ (see section 8.5).
3. Delivery of the fetus without disturbing the placenta, followed by partial excision of the uterine wall (placental implantation site) and repair of the uterus.
4. Delivery of the fetus without disturbing the placenta, and leaving it in situ, followed by elective secondary hysterectomy 3–7 days following the primary procedure.

There are no well-controlled observational studies, and therefore, no firm recommendations can be made.

<p>Women with placenta percreta are more likely to require additional blood products and intensive care admission than women with placenta creta or increta [189]. The incidence of urological complications is also increased, including cystotomy and ureteric injury [190].</p>	
<p>When the urinary bladder is invaded by placental tissue, preoperative cystoscopy and the placement of ureteric stents have been recommended [160,191]. Planned cystotomy can prevent extensive muscularis damage and bleeding from attempts at dissection [191].</p>	<p>Evidence level 4</p>
<p>Filling the bladder to identify the bladder separation site, opening the bladder to identify percreta villous tissue and removal of the involved bladder area have also been recommended by different authors [160,164,192].</p>	
<p>Uterus preserving surgery is possible in placenta percreta as demonstrated in a cohort study of 71 women. A multidisciplinary stepwise surgical approach, including bilateral ligations of the anterior division of the iliac arteries before removing the placenta, was shown to be successful in controlling the bleeding and preserving the woman's uterus in around 90% of the cases, with 14% of urinary tract complications, most of which can be identified and repaired during caesarean section [193].</p>	<p>Evidence level 3</p>
<p>A review of 119 placenta percreta cases published in the international literature has shown that expectant management with the placenta left in situ is associated with severe long-term complications of haemorrhage and infections, including a 58% risk of secondary hysterectomy up to 9 months after the birth. Local resection appears to be associated with fewer complications within 24 hours postoperatively compared with hysterectomy or leaving the placenta in situ. However, a selection bias in the direction of less severe cases for the local resection technique may in part explain the lower complication rates with that approach [194].</p>	<p>Evidence level 4</p>

### 8.5. Expectant management (leaving the placenta in situ)

<p>Elective peripartum hysterectomy may be unacceptable to women desiring uterine preservation or considered inappropriate by the surgical team. In such cases, leaving the placenta in situ should be considered. [New 2018]</p>	<p>D</p>
<p>When the placenta is left in situ, local arrangements need to be made to ensure regular review, ultrasound examination and access to emergency care should the woman experience complications, such as bleeding or infection. [New 2018]</p>	<p>D</p>
<p>MTX adjuvant therapy should not be used for expectant management as it is of unproven benefit and has significant adverse effects. [New 2018]</p>	<p>C</p>

Conservative management in placenta accreta spectrum, including in cases of placenta increta and percreta, is an option for women who desire to preserve their fertility. However, it is not recommended in women presenting with major bleeding as it is unlikely to be successful and risks delaying definitive treatment and increasing morbidity [5].	Evidence level 4
A retrospective multicentre study examined 167 women treated conservatively for placenta accreta in tertiary university hospital centres in France between 1993 and 2007. Conservative expectant management with part of the placenta left in situ was successful in 131 out of 167 cases (78.4%; 95% CI 71.4–84.4) [195]. One woman died of myelosuppression and nephrotoxicity related to MTX administration through the umbilical cord. Spontaneous placental resorption occurred in 87 out of 116 cases (75.0%; 95% CI 66.1–82.6), with a median delay from delivery of 13.5 weeks (range 4–60 weeks) [195].	Evidence level 2+
Women should be warned of the risks of chronic bleeding, sepsis, septic shock, peritonitis, uterine necrosis, fistula, injury to adjacent organs, acute pulmonary oedema, acute renal failure, deep venous thrombosis or pulmonary embolism [195]. Prophylactic antibiotics may be helpful in the immediate postpartum period to reduce the risk of infective complications [196].	Evidence level 4
An observational case series, including 24 women with placenta accreta left in situ after delivery and treated with MTX, reported placental delivery in 33.3% of the cases (spontaneously in 55%, and in 45% following dilatation and surgical evacuation) [197]. There was no control group of women who did not receive MTX and so it is unknown whether or not the MTX was clinically helpful. One woman did suffer liver damage and the risks of this therapy must be balanced against the unproven benefit.  The pattern of follow-up for the conservative management of placenta accreta spectrum is not supported by RCTs and is not stratified according to the depth and lateral extension of villous myometrial invasion. Some authors have reported cases where retained villous tissues have been removed after conservative management using hysteroscopic resection [198, 199] or high-intensity focused ultrasound [200]. In rare cases, a disseminated intravascular coagulation may develop requiring a secondary hysterectomy [201].	Evidence level 3

### 8.6. When is interventional radiology indicated?

Larger studies are necessary to determine the safety and efficacy of interventional radiology before this technique can be advised in the routine management of placenta accreta spectrum. [New 2018]	D
Women diagnosed with placenta accreta spectrum who decline donor blood transfusion should be cared for in a unit with an interventional radiology service.	

Since the publication of the last version of this guideline there have been several cohort studies describing the use of interventional radiology in assisting surgical and conservative management of placenta accreta with variable success. The main aim of this procedure is to reduce the risks of intraoperative haemorrhage during the caesarean delivery of pregnancies diagnosed antenatally with placenta accreta spectrum. Various combinations have been proposed, including intraoperative internal iliac artery and/or postoperative uterine artery embolization [202,203] and internal iliac artery [204–207] or abdominal balloon occlusion [208–212]. The latter technique has been increasingly used in China. However, the methodology of these studies is very heterogeneous with no data on the diagnosis of the different grades of villous invasion and variable confounding factors, such as placental position and number of previous caesarean deliveries. Small cohort studies have also been published on the use of a tourniquet [213,214] and of surgical artery ligation [215].	Evidence level 3
A single institution observational cohort study of 45 cases of placenta accreta describes the use of prophylactic lower abdominal aorta balloon occlusion and found a reduced need for blood transfusion [209]. One of the cases was complicated by lower extremity arterial thrombosis and another by ischaemic injury to the femoral nerve. A comparative study of abdominal aortic occlusion versus internal iliac artery occlusion found that aortic balloon occlusion resulted in better clinical outcomes with less blood loss, blood transfusion, balloon insertion time, fluoroscopy time and fetal radiation dose [212].	Evidence level 2-
A systematic review reported success rates of 159/177 (89.8%) for arterial embolisation, with secondary hysterectomy being necessary in 20/177 (11.3%) and subsequent menstruation occurring in 74/85 (87.1%). In 3/10 women (30%) a subsequent pregnancy occurred. Arterial balloon occlusion catheters have been associated with a success rate of 33/42 (78.6%) and the need for a secondary hysterectomy in 8/42 (19%) [181].	Evidence level 2++
The value of prophylactic placement of balloon catheters in the iliac arteries in cases of placenta accrete has been more controversial. This is mainly because of the higher risks of complications than embolisation, including iliac artery thrombus or rupture, and ischaemic nerve injury [216–219].	Evidence level 3
A small RCT of women presenting with a prenatal diagnosis of placenta accreta was published in 2015 [220]. The women were randomised to either preoperative prophylactic balloon catheters (n=13) or to a control group (n=14). No difference was observed for the number of women with blood loss greater than 2500 ml, number of plasma products transfused, duration of surgery, peripartum complications and hospitalisation length. Reversible adverse effects related to prophylactic balloon catheter insertion were noted in 2/13 (15.4%) cases.	Evidence level 1+

### 8.7. How are women with undiagnosed or unsuspected placenta accreta spectrum best managed at delivery?

If at the time of an elective repeat caesarean section, where both mother and baby are stable, it is immediately apparent that placenta percreta is present on opening the abdomen, the caesarean section should be delayed until the appropriate staff and resources have been assembled and adequate blood products are available. This may involve closure of the maternal abdomen and urgent transfer to a specialist unit for delivery. [New 2018]	✓
In case of unsuspected placenta accreta spectrum diagnosed after the birth of the baby, the placenta should be left in situ and an emergency hysterectomy performed. [New 2018]	D

<p>If the placenta fails to separate with the usual measures, leaving it in place and closing, or leaving it in place, closing the uterus and proceeding to a hysterectomy are both associated with less blood loss than trying to separate it. Attempts at removing placenta accreta at caesarean section can lead to massive haemorrhage, high maternal morbidity and possible maternal death. These risks are particularly high when the caesarean section takes place in an environment with no emergency access to blood bank products and expertise in managing placenta accrete [20,21, 122, 135].</p>	<p>Evidence level 4</p>
---	-------------------------

## 9. Clinical governance

### 9.1. Debriefing

Postnatal follow-up should include debriefing with an explanation of what happened, why it happened and any implications for future pregnancy or fertility. In particular, women where conservative treatment of placenta accrete spectrum has been successful should be informed of the risk of recurrence.

### 9.2. Training

Raising the awareness about the clinical risk factors of placenta accreta spectrum should be pursued locally, including organising policies or guidelines for flagging up women at risk and arranging for them to see a specialist consultant when suspected.

There should be appropriate training for ultrasound staff in the antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum.

### 9.3. Clinical incident reporting

Any lack of compliance with the care bundle by the clinical team for a woman with either placenta praevia or accrete should be investigated.

There should be written protocols for the identification of and planning further care of women suspected to have placenta accreta spectrum.

## 10. Recommendations for future research

- A large prospective study comparing the impact on the management of the use of the 'low-lying placenta or placenta praevia' classification with the traditional classification grades of I–IV at different gestations is needed.
- Prospective studies are needed to assess the role of third trimester ultrasound in evaluating the risks of haemorrhage and emergency caesarean section in low-lying placenta and determining the mode of delivery.
- Large prospective population-based studies are needed to assess whether ultrasound is a cost-effective screening tool for placenta accreta spectrum in women with a history of caesarean section(s) presenting with a low-lying placenta or placenta praevia in the second trimester of pregnancy.
- Prospective comparative studies of ultrasound imaging, including transvaginal ultrasound and MRI, are needed to evaluate the diagnostic accuracy for evaluation of the depth and topography of villous invasion in adjacent organs.
- RCTs of optimal timing of delivery for both conditions (placenta praevia and placenta accreta) are needed.
- RCTs of surgical and nonsurgical management strategies for placenta accreta spectrum (including interventional radiology) and comparing conventional versus conservative management, stratified according to the depth and lateral extension of villous myometrial invasion, are needed.
- Future studies on the diagnosis and management of placenta accreta spectrum should use a standardised evidence-based approach, including systematic correlation between ultrasound signs and detailed clinical diagnosis at delivery, and pathologic confirmation of grades of villous invasiveness where possible.

## 11. Auditable topics

### 11.1. Placenta praevia

- Antenatal diagnosis of placenta praevia and low lying placenta (100%).
- Antenatal detection and treatment of anaemia (100%).
- Antenatal imaging performed according to hospital policy (100%).
- Appropriate antenatal delivery plan made and documented, to include discussion with a woman and her partner, documentation that the risks and indications for blood transfusion and hysterectomy have been discussed and that concerns, queries or refusals of treatments have been addressed (100%).
  - Involvement of local blood bank and haematologist in the care of women with placenta praevia and atypical antibodies (100%).
  - Appropriate personnel present at birth (100%).
  - Appropriate site for birth (100%).
  - Appropriate surgical approaches performed (100%).
  - Antenatal steroid administration between 34<sup>+0</sup> and 35<sup>+6</sup> weeks of gestation (100%).
  - Women requesting elective caesarean section for nonmedical reasons are informed of the risk of placenta praevia and accreta spectrum, and its consequences in future deliveries (100%).

### 11.2. Placenta accreta spectrum

- Antenatal imaging performed according to hospital policy with diagnosis confirmed at birth (100%).
- Appropriate antenatal delivery plan documented, to include discussions with women and their partners on the risks and indications of blood transfusion and hysterectomy, and having addressed any concerns (100%).
  - All elements of the care bundle satisfied before elective surgery in women with placenta accreta spectrum (100%):
    - consultant obstetrician planned and directly supervising the birth;
    - consultant anaesthetist planned and directly supervising anaesthetic at the birth;
    - blood and blood products available;
    - multidisciplinary involvement in preoperative planning;
    - discussion and consent includes possible interventions (such as hysterectomy, leaving the placenta in place, cell salvage and interventional radiology);
    - local availability of a level 2 critical care bed.

## 12. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Low-lying placenta after 20 weeks (placenta praevia). Information for you. London: RCOG; 2018 [<https://www.rcog.org.uk/en/patients/patient-leaflets/a-low-lying-placenta-after-20-weeks-placenta-praevia/>].
- National Childbirth Trust. Placenta praevia – low-lying placenta [<https://www.nct.org.uk/pregnancy/low-lying-placenta/>].

## Appendix I

### Explanation of guidelines and evidence levels

Clinical guidelines are: ‘systematically developed statements which assist clinicians and patients in making decisions about appropriate treatment for specific conditions’. Each guideline is systematically developed using a standardised methodology. Exact details of this process can be found in Clinical Governance Advice No.1 Development of RCOG Green-top Guidelines (available on the RCOG website at <http://www.rcog.org.uk/green-top-development>). These recommendations are not intended to dictate an exclusive course of management or treatment. They must be evaluated with reference to individual patient needs, resources and limitations unique to the institution and variations in local populations. It is



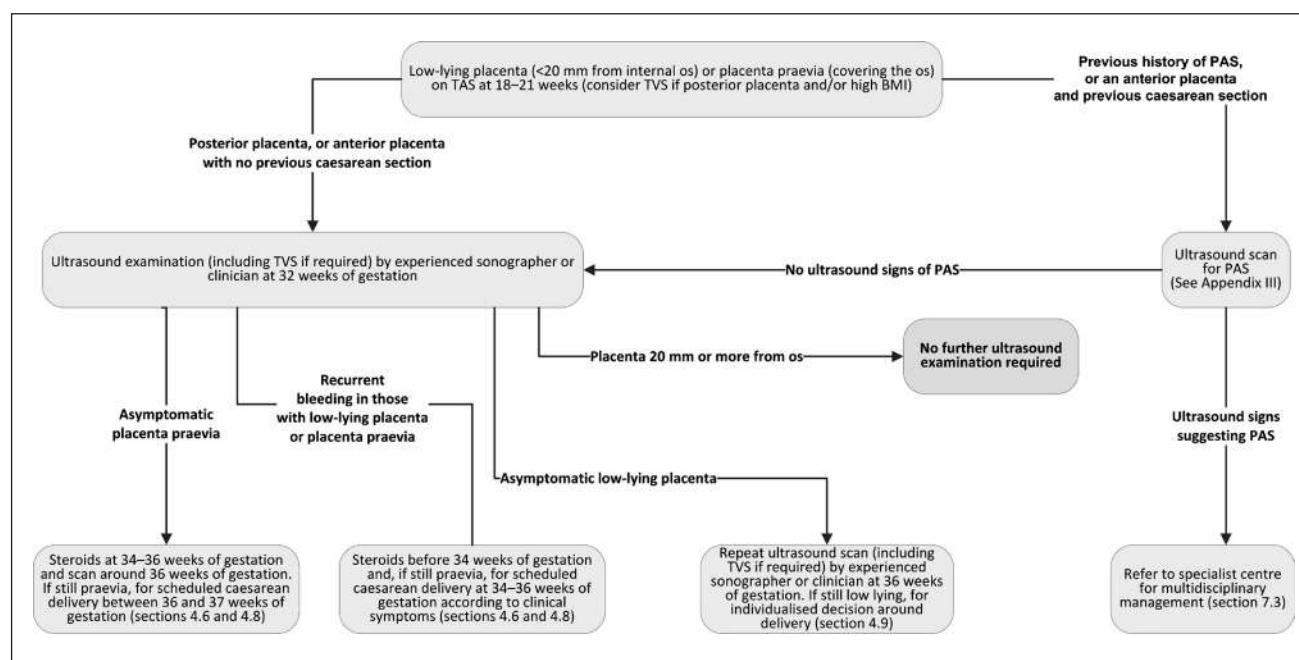
hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

The evidence used in this guideline was graded using the scheme below and the recommendations formulated in a similar fashion with a standardised grading scheme.

Classification of evidence levels		Grades of recommendation	
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs) or RCTs with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic reviews or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a low risk of bias		
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias	B	A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	C	A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal		
3	Non-analytical studies, e.g. case reports, case series	✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
4	Expert opinion		

## Appendix II

### Flow diagram for ultrasound diagnosis and follow-up of placenta praevia and placenta accreta spectrum



**Abbreviations:** BMI – body mass index; PAS – placenta accreta spectrum; TAS – transabdominal scan; TVS – transvaginal scan.

**Appendix III**

**Ultrasound imaging signs commonly used to diagnose placenta accreta spectrum  
(modified from Collins SL) [140]**

<b>Ultrasound imaging signs</b>	<b>Description</b>
<b>2D greyscale signs</b>	
Loss of the 'clear zone'	Loss or irregularity of the hypoechoic plane in the myometrium underneath the placental bed (the 'clear zone').
Abnormal placental lacunae	Presence of numerous lacunae, including some that are large and irregular (Finberg grade 3), often containing turbulent flow visible in greyscale imaging.
Bladder wall interruption	Loss or interruption of the bright bladder wall (the hyperechoic band or 'line' between the uterine serosa and the bladder lumen).
Myometrial thinning	Thinning of the myometrium overlying the placenta to less than 1 mm or undetectable.
Placental bulge	Deviation of the uterine serosa away from the expected plane, caused by an abnormal bulge of placental tissue into a neighboring organ, typically the bladder. The uterine serosa appears intact but the outline shape is distorted.
Focal exophytic mass	Placental tissue seen breaking through the uterine serosa and extending beyond it. Most often seen inside a filled urinary bladder.
<b>2D colour Doppler signs</b>	
Uterovesical hypervascularity	Striking amount of colour Doppler signal seen between the myometrium and the posterior wall of the bladder. This sign probably indicates numerous, closely packed, tortuous vessels in that region (demonstrating multidirectional flow and aliasing artifact).
Subplacental hypervascularity	Striking amount of colour Doppler signal seen in the placental bed. This sign probably indicates numerous, closely packed, tortuous vessels in that region (demonstrating multidirectional flow and aliasing artifact).
Bridging vessels	Vessels appearing to extend from the placenta, across the myometrium and beyond the serosa into the bladder or other organs. Often running perpendicular to the myometrium.
Placental lacunae feeder vessels	Vessels with high velocity blood flow leading from the myometrium into the placental lacunae, causing turbulence upon entry.
<b>3D colour Doppler signs</b>	
Intraplacental hypervascularity (power Doppler)	Complex, irregular arrangement of numerous placental vessels, exhibiting tortuous courses and varying calibers.

## REFERENCES

1. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20<sup>th</sup> century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012; 33: 244–251.
2. Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1341–1346.
3. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *Am J Perinatol* 2014; 31: 799–804.
4. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC. Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S70–77.
5. Silver RM. Abnormal placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 654–668.
6. Jauniaux E, Campbell S. Ultrasonographic assessment of placental abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1650–1658.
7. Ballas S, Gitstein S, Jaffa AJ, Peyser MR. Midtrimester placenta previa: normal or pathologic finding. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 12–14.
8. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR; Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 745–757.
9. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: S78–90.
10. Ruitter L, Eschbach SJ, Burgers M, Rengerink KO, van Pampus MG, Goes BY, et al. Predictors for emergency cesarean delivery in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 2016; 33: 1407–1414.
11. Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obst* 1937; 64: 178–200.
12. Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95: 660–668.
13. Fox H, Sebire NJ, editors. *Pathology of the Placenta*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2007.
14. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, editors. *Pathology of the Human Placenta*. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
15. Zosmer N, Jauniaux E, Bunce C, Panaiotova J, Shaikh H, Nicholaides KH. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140: 326–331.
16. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 712–721.
17. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 75–87.
18. Collins SL, Chantraine F, Morgan TK, Jauniaux E. Abnormally adherent and invasive placenta: a spectrum disorder in need of a name. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 165–166.
19. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1632–1638.
20. Bowman ZS, Manuck TA, Eller AG, Simons M, Silver RM. Risk factors for unscheduled delivery in patients with placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 241.e1–6.
21. Shamsirsaz AA, Fox KA, Salமான B, Diaz–Arrastia CR, Lee W, Baker BW, et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 218.e1–9.
22. Shamsirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Clark SL, Salமான B, Baker BW, et al. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 612.e1–e5.
23. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1071–1078.
24. Marshall NE, Fu R, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 262.e1–8.
25. Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies — a meta-analysis. *J Perinat Med* 2014; 42: 571–583.
26. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 771–778.
27. Downes KL, Hinkle SN, Sjaarda LA, Albert PS, Grantz KL. Previous prelabor or intrapartum cesarean delivery and risk of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 669.e1–6.
28. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Placenta praevia in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 275–281.
29. Weis MA, Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Natural history of placenta previa in twins. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 753–758.
30. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97: 324–331.
31. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant–Klun I, et al. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 431797.
32. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a metaanalysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2016; 105: 73–85.e1–6.
33. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and associated reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 284: 47–51.
34. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2985–2990.
35. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 47–51.
36. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal Care for Uncomplicated Pregnancies. Clinical Guideline 62. Manchester: NICE; 2017.
37. UK National Screening Committee. Screening for Vasa Praevia in the Second Trimester of Pregnancy. External Review Against Programme Appraisal Criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). London: UK NSC; 2017.
38. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos–Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 692–697.
39. Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. *J Clin Ultrasound* 2008; 36: 79–84.

40. Eichelberger KY, Haeri S, Kessler DC, Swartz A, Herring A, Wolfe HM. Placenta previa in the second trimester: sonographic and clinical factors associated with its resolution. *Am J Perinatol* 2011; 28: 735–739.
41. Copland JA, Crows SM, Herbison P. Low-lying placenta: who should be recalled for a follow-up scan? *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56: 158–162.
42. Robinson AJ, Muller PR, Allan R, Ross R, Baghurst PA, Keirse MJ. Precise mid-trimester placenta localisation: does it predict adverse outcomes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52: 156–160.
43. Lal AK, Nyholm J, Wax J, Rose CH, Watson WJ. Resolution of complete placenta previa: does prior cesarean delivery matter? *J Ultrasound Med* 2012; 31: 577–580.
44. Kapoor S, Thomas JT, Petersen SG, Gardener GJ. Is the third trimester repeat ultrasound scan for placental localisation needed if the placenta is low lying but clear of the os at the midtrimester morphology scan? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 428–432.
45. Quant HS, Friedman AM, Wang E, Parry S, Schwartz N. Transabdominal ultrasonography as a screening test for secondtrimester placenta previa. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 628–633.
46. Heller HT, Mullen KM, Gordon RW, Reiss RE, Benson CB. Outcomes of pregnancies with a low-lying placenta diagnosed on second-trimester sonography. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 691–696.
47. Kohari KS, Roman AS, Fox NS, Feinberg J, Saltzman DH, Klausner CK, et al. Persistence of placenta previa in twin gestations based on gestational age at sonographic detection. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 985–989.
48. Sherman SJ, Carlson DE, Platt LD, Medearis AL. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 256–260.
49. Mustaf\_a SA, Brizot ML, Carvalho MH, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 356–359.
50. Becker RH, Vonk R, Mende BC, Ragosch V, Entezami M. The relevance of placental location at 20–23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 496–501.
51. Oppenheimer L, Holmes P, Simpson N, Dabrowski A. Diagnosis of low-lying placenta: can migration in the third trimester predict outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 100–102.
52. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylöstalo P. Transvaginal ultrasonography at 18–23 weeks in predicting placenta praevia at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 422–425.
53. Lauria MR, Smith RS, Treadwell MC, Comstock CH, Kirk JS, Lee W, et al. The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 337–340.
54. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, Treadwell MC, Kirk JS, Lee W, et al. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 22–24.
55. Leerentveld RA, Gilberts EC, Arnold MJ, Wladimiroff JW. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 759–762.
56. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 789–801.
57. Ghi T, Contro E, Martina T, Piva M, Morandi R, Orsini LF, et al. Cervical length and risk of antepartum bleeding in women with complete placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 209–212.
58. Zaitoun MM, El Behery MM, Abd El Hameed AA, Soliman BS. Does cervical length and the lower placental edge thickness measurement correlates with clinical outcome in cases of complete placenta previa? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 867–873.
59. Mimura T, Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Correlation between the cervical length and the amount of bleeding during cesarean section in placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 830–835.
60. Sekiguchi A, Nakai A, Okuda N, Inde Y, Takeshita T. Consecutive cervical length measurements as a predictor of preterm cesarean section in complete placenta previa. *J Clin Ultrasound* 2015; 43: 17–22.
61. Neilson JP. Interventions for suspected placenta praevia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001998.
62. Wing DA, Paul RH, Millar LK. Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 806–811.
63. Pivano A, Alessandrini M, Desbriere R, Agostini A, Opinel P, d'Ercole C, et al. A score to predict the risk of emergency caesarean delivery in women with antepartum bleeding and placenta praevia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 173–176.
64. Lal AK, Hibbard JU. Placenta previa: an outcome-based cohort study in a contemporary obstetric population. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 299–305.
65. Nørgaard LN, Pinborg A, Lidgaard Ø, Bergholt T. A Danish national cohort study on neonatal outcome in singleton pregnancies with placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 546–551.
66. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD004454.
67. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311–1320.
68. Zlatnik MG, Little SE, Kohli P, Kaimal AJ, Stotland NE, Caughey AB. When should women with placenta previa be delivered? A decision analysis. *J Reprod Med* 2010; 55: 373–381.
69. Bose DA, Assel BG, Hill JB, Chauhan SP. Maintenance tocolytics for preterm symptomatic placenta previa: a review. *Am J Perinatol* 2011; 28: 45–50.
70. Verspyck E, de Vienne C, Muszynski C, Bubenheim M, Chanavaz–Lacheray I, Dreyfus M, et al. Maintenance nifedipine therapy for preterm symptomatic placenta previa: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2017; 23: e0173717.
71. American College of Obstetricians and Gynaecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 908–910.
72. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 323–333.
73. Zlatnik MG, Cheng YW, Norton ME, Thiet MP, Caughey AB. Placenta previa and the risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 719–723.
74. Balayla J, Wo BL, Bédard MJ. A late-preterm, early-term stratified analysis of neonatal outcomes by gestational age in placenta previa: defining the optimal timing for delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1756–1761.
75. Bhide A, Prefumo F, Moore J, Hollis B, Thilaganathan B. Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. *BJOG* 2003; 110: 860–864.
76. Ghourab S. Third-trimester transvaginal ultrasonography in placenta previa: does the shape of the lower placental edge predict clinical outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 103–108.
77. Saitoh M, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Anticipation of uterine bleeding in placenta previa based on vaginal sonographic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 37–42.
78. Taga A, Sato Y, Sakae C, Satake Y, Emoto I, Maruyama S, et al. Planned vaginal delivery versus planned cesarean delivery in cases of low-lying placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 618–622.



79. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, Beretta P, Russo FM, Follesa I, et al. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 266.e1–5.
80. Nakamura M, Hasegawa J, Matsuaka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Amount of hemorrhage during vaginal delivery correlates with length from placental edge to external os in cases with low-lying placenta whose length between placental edge and internal os was 1–2 cm. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 1041–1045.
81. Al Wadi K, Schneider C, Burym C, Reid K, Hunt J, Menticoglou S. Evaluating the safety of labour in women with a placental edge 11 to 20 mm from the internal cervical Os. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 674–677.
82. Wortman AC, Twickler DM, McIntire DD, Dashe JS. Bleeding complications in pregnancies with low-lying placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1367–1371.
83. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Caesarean Section. Consent Advice No. 7. London: RCOG; 2009.
84. Thomas J, Paranjothy S, editors. The National Sentinel Caesarean Section Audit Report. London: RCOG Press; 2001.
85. Baba Y, Matsubara S, Ohkuchi A, Usui R, Kuwata T, Suzuki H, et al. Anterior placentation as a risk factor for massive hemorrhage during cesarean section in patients with placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1243–1248.
86. Gibbins KJ, Einerson BD, Varner MW, Silver RM. Placenta previa and maternal haemorrhagic morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 494–499.
87. Mavrides E, Allard S, Chandrharan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG* 2016; 124: e106–149.
88. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood Transfusions in Obstetrics. Green-top Guideline No. 47. London: RCOG; 2015.
89. Madsen K, Grønbeck L, Ribbjerg Larsen C, Østergaard J, Bergholt T, Langhoff-Roos J, et al. Educational strategies in performing cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 256–263.
90. Pelosi MA, Apuzzio J, Fricchione D, Gowda VV. The “intraabdominal version technique” for delivery of transverse lie by lowsegment caesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1009–1011.
91. Hong JY, Jee YS, Yoon HJ, Kim SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 12–16.
92. Butwick AJ, Carvalho B, El-Sayed YY. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. *Br J Anaesth* 2014; 113: 661–668.
93. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell salvage in obstetrics. *Anesth Analg* 2015; 121: 465–468.
94. Morikawa M, Kuramoto A, Nakayama M, Oguchi H, Hasegawa M, Funakoshi T, et al. Intraoperative red cell salvage during obstetric surgery in 50 Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128: 256–259.
95. Verspyck E, Douysset X, Roman H, Marret S, Marpeau L. Transecting versus avoiding incision of the anterior placenta previa during cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128: 44–47.
96. Zou L, Zhong S, Zhao Y, Zhu J, Chen L. Evaluation of “J”-shaped uterine incision during caesarean section in patients with placenta previa: a retrospective study. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2010; 30: 212–216.
97. Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, Arsoy R, Ertekin AA, Tugrul S, et al. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167: 167–170.
98. Beckmann MM, Chaplin J. Bakri balloon during cesarean delivery for placenta previa. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 118–122.
99. Cho HY, Park YW, Kim YH, Jung I, Kwon JY. Efficacy of intrauterine Bakri balloon tamponade in cesarean section for placenta previa patients. *PLoS One* 2015; 10: e0134282.
100. Maher MA, Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 447–455.
101. Soyama H, Miyamoto M, Sasa H, Ishibashi H, Yoshida M, Nakatsuka M, et al. Effect of routine rapid insertion of Bakri balloon tamponade on reducing hemorrhage from placenta previa during and after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 469–474.
102. Uygur D, Altun Ensari T, Ozgu–Erdinc AS, Dede H, Erkaya S, Danisman AN. Successful use of BT-Cath(®) balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage due to placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 223–228.
103. Ishii T, Sawada K, Koyama S, Isobe A, Wakabayashi A, Takiuchi T, et al. Balloon tamponade during cesarean section is useful for severe post-partum hemorrhage due to placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 102–107.
104. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 372–375.
105. Yoong W, Ridout A, Memtsa M, Stavroulis A, Aref-Adib M, Ramsay-Marcelle Z, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade (‘uterine sandwich’) for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 147–151.
106. Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y; Multi-Institutional Study Group of Transarterial Embolization for Massive Obstetric Haemorrhage in Chugoku & Shikoku Area Society of Obstetrics and Gynecology. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 541–545.
107. Broekman EA, VersteegH, Vos LD, Dijksterhuis MG, Papatsonis DN. Temporary balloon occlusion of the internal iliac arteries to prevent massive hemorrhage during cesarean delivery among patients with placenta previa. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128: 118–121.
108. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Verspyck E, Marpeau L. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolisation for postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010; 117: 84–93.
109. Doumouchsis SK, Nikolopoulos K, Talaulikar V, Krishna A, Arulkumaran S. Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG* 2014; 121: 382–388.
110. Soro MP, Denys A, de Rham M, Baud D. Short and long term adverse outcomes after arterial embolisation for the treatment of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Eur Radiol* 2017; 27: 749–762.
111. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1458–1461.
112. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1226–1232.
113. 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: e52893.
114. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti GM, et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 457–460.
115. Cook JR, Jarvis S, Knight M, Dhanjal MK. Multiple repeat caesarean section in the UK: incidence and consequences to mother and child. A national, prospective, cohort study. *BJOG* 2013; 120: 85–91.
116. Higgins MF, Monteith C, Foley M, O’Herlihy C. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171: 54–56.

117. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 219.e1–7.
118. Kamara M, Henderson JJ, Doherty DA, Dickinson JE, Pennell CE. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. *BJOG* 2013; 120: 879–886.
119. Creanga AA, Bateman BT, Butwick AJ, Raleigh L, Maeda A, Kuklina E, et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 384.e1–11.
120. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnadóttir RI, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG* 2016; 123: 1348–1355.
121. Farquhar CM, Li Z, Lensen S, McLintock C, Pollock W, Peek MJ, et al. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a casecontrol study. *BMJ Open* 2017; 7: e017713.
122. Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* 2013; 41: 141–149.
123. Esh–Broder E, Ariel I, Abas–Bashir N, Bdoah Y, Celnikier DH. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG* 2011; 118: 1084–1089.
124. 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. *Fertil Steril* 2014; 101: 128–133.
125. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril* 2015; 103: 1176–1184.e2.
126. Ben Nagi J, Ofili–Yebovi D, Marsh M, Jurkovic D. First-trimester cesarean scar pregnancy evolving into placenta previa/accreta at term. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1569–1573.
127. Zosmer N, Fuller J, Shaikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 367–375.
128. Timor–Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Palacios–Jaraquemada JM, Maymon R, Arslan AA, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 383–395.
129. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrellos D, Ross JA. Surgical treatment of Cesarean scar pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 511–517.
130. Cali G, Forlani F, Timor–Tritsch IE, Palacios–Jaraquemada J, Minneci G, D’Antonio F. Natural history of Cesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 100–104.
131. Wright JD, Pri–Paz S, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 38.e1–6.
132. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1140–1146.
133. Chantraine F, Braun T, Gonser M, Henrich W, Tutschek B. Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 439–444.
134. Hall T, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Jones M, Pinette MG. Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta: Impact on maternal and neonatal outcomes. *J Clin Ultrasound* 2014; 42: 449–455.
135. Silver RM, Fox KA, Barton JR, Abuhamad AZ, Simhan H, Huls CK, et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 561–568.
136. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal–Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 683–689.
137. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC 3rd, Woodward PJ, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 177.e1–7.
138. Smulian JC, Pascual AL, Hesham H, Qureshey E, Bijoy Thomas M, Depuy AM, et al. Invasive placental disease: the impact of a multidisciplinary team approach to management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 1423–1427.
139. Cal JG, Giambanco L, Puccio G, Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 406–412.
140. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff–Ross J, Morel O, et al.; European Working Group on Abnormally Invasive Placenta (EW-AIP). Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 271–275.
141. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL, Robson SC, Palacios–Jaraquemada J; Ad–hoc International AIP Expert Group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 276–278.
142. D’Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 509–517.
143. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 27–36.
144. Chantraine F, Nisolle M, Petit P, Schaaps JP, Foidart JM. Individual decisions in placenta increta and percreta: a case series. *J Perinat Med* 2012; 40: 265–270.
145. Palacios–Jaraquemada JM, Bruno CH, Martín E. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 392–397.
146. Rahaim NS, Whitby EH. The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance: systematic review. *Clin Radiol* 2015; 70: 917–925.
147. Meng X, Xie L, Song W. Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1958–1965.
148. D’Antonio F, Iacovella C, Palacios–Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 8–16.
149. Millischer AE, Salomon LJ, Porcher R, Bresseur–Daudruy M, Gourdiier AL, Hornoy P, et al. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. *BJOG* 2017; 124: 88–95.
150. Hornemann A, Böhlmann MK, Diedrich K, Kavallaris A, Kehl S, Kelling K, et al. Spontaneous uterine rupture at the 21st week of gestation caused by placenta percreta. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 875–878.
151. Dew L, Harris S, Yost N, Magee K, dePrisco G. Second trimester placenta percreta presenting as acute abdomen. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28: 38–40.
152. Sun JN, Zhang BL, Yu HY, Zhang Q. Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta during pregnancy. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1918.e1–3.

153. Abbas F, Talati J, Wasti S, Akram S, Ghaffar S, Qureshi R. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage. *J Urol* 2000; 164: 1270–1274.
154. Wagaskar VG, Daga SO, Patwardhan SK. Placenta percreta presenting with delayed haematuria. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: PD01–2.
155. Brown JV 3rd, Epstein HD, Laflamme LA, Goldstein BH. First-trimester placenta percreta with urinary bladder invasion. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 102–103.
156. Vinograd A, Wainstock T, Mazor M, Beer-Weisel R, Klaitman V, Dukler D, et al. Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1381–1387.
157. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Liu S, Bartholomew S, Kramer MS, Liston M, et al.; Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 814–821.
158. Jolley JA, Nageotte MP, Wing DA, Shrivastava VK. Management of placenta accreta: a survey of Maternal-Fetal Medicine practitioners. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 756–760.
159. Esakoff TF, Handler SJ, Granados JM, Caughey AB. PAMUS: placenta accreta management across the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 761–765.
160. Wright JD, Silver RM, Bonanno C, Gaddipati S, Lu YS, Simpson LL, et al. Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1602–1609.
161. Cal M, Ayres-de-Campos D, Jauniaux E. International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140: 307–311.
162. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accrete managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 331–337.
163. Al-Khan A, Gupta V, Illsley NP, Mannion C, Koenig C, Bogomol A, et al. Maternal and fetal outcomes in placenta accreta after institution of team-managed care. *Reprod Sci* 2014; 21: 761–771.
164. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 430–439.
165. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 207–211.
166. Belfort MA. Indicated preterm birth for placenta accreta. *Semin Perinatol* 2011; 35: 252–256.
167. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 835–842.
168. Seet EL, Kay HH, Wu S, Terplan M. Placenta accreta: depth of invasion and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2042–2045.
169. Rac MW, Wells CE, Twickler DM, Moschos E, McIntire DD, Dashe JS. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 808–813.
170. Perlman NC, Little SE, Thomas A, Cantonwine DE, Carusi DA. Patient selection for later delivery timing with suspected previa/accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 1021–1028.
171. Green L, Knight M, Seaney FM, Hopkinson C, Collins PW, Collis RE, et al. The epidemiology and outcomes of women with postpartum haemorrhage requiring massive transfusion with eight or more units of red cells: a national cross-sectional study. *BJOG* 2016; 123: 2164–2170.
172. Brookfield KF, Goodnough LT, Lyell DJ, Butwick AJ. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion* 2014; 54: 1530–1536.
173. Paterson-Brown S, Singh C. Developing a care bundle for the management of suspected placenta accreta. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2010; 12: 21–27.
174. Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Gray R, Kurinczuk JJ, editors on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Surveillance of Maternal Deaths in the UK 2011–13 and Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–13. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2015.
175. Paterson-Brown S, Bamber J, on behalf of the MBRRACE-UK haemorrhage chapter writing group. Prevention and treatment of haemorrhage. In Knight M, Kenyon S, Brocklehurst P, Neilson J, Shakespeare J, Kurinczuk JJ editors, on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Lessons Learned to Inform Future Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–12. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2014.
176. Brennan DJ, Schulze B, Chetty N, Crandon A, Petersen SG, Gardener G, et al. Surgical management of abnormally invasive placenta: a retrospective cohort study demonstrating the benefits of a standardized operative approach. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1380–1386.
177. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG* 2009; 116: 648–654.
178. Hudon L, Belfort MA, Broome DR. Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 509–517.
179. Rossetti D, Vitale SG, Bogani G, Rapisarda AM, Gulino FA, Frigerio L. Usefulness of vessel-sealing devices for peripartum hysterectomy: a retrospective cohort study. *Updates Surg* 2015; 67: 301–304.
180. Steins Bisschop CN, Schaap TP, Vogelvang TE, Scholten PC. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 491–502.
181. Mei J, Wang Y, Zou B, Hou Y, Ma T, Chen M, et al. Systematic review of uterus-preserving treatment modalities for abnormally invasive placenta. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 777–782.
182. Teixidor Viñas M, Belli AM, Arulkumaran S, Chandraran E. Prevention of postpartum hemorrhage and hysterectomy in patients with morbidly adherent placenta: a cohort study comparing outcomes before and after introduction of the Triple-P procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 350–355.
183. El Tahan M, Carrillo AP, Moore J, Chandraran E. Predictors of postoperative hospitalisation in women who underwent the Triple-P Procedure for abnormal invasion of the placenta. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38: 71–73.
184. Shazly SA, Badee AY, Ali MK. The use of multiple 8 compression suturing as a novel procedure to preserve fertility in patients with placenta accreta: case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52: 395–399.
185. Huang G, Zhou R, Hu Y. A new suture technique for cesarean delivery complicated by hemorrhage in cases of placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 262–263.
186. Kaplano\_glu M, Kaplano\_glu DK, Koyuncu O. A different approach to placenta previa accreta: intrauterine gauze compress combined B-Lynch uterine compression suture. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 53–56.
187. El Gelany SA, Abdelraheim AR, Mohammed MM, Gad El-Rab MT, Yousef AM, Ibrahim EM, et al. The cervix as a natural tamponade in postpartum hemorrhage caused by placenta previa and placenta previa accreta: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 295.
188. Tam Tam KB, Dozier J, Martin JN Jr. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 329–334.



189. Grace Tan SE, Jobling TW, Wallace EM, McNeillage LJ, Manolitsas T, Hodges RJ. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 445–450.
190. Woldu SL, Ordenez MA, Devine PC, Wright JD. Urologic considerations of placenta accreta: a contemporary tertiary care institutional experience. *Urol Int* 2014; 93: 74–79.
191. Norris BL, Everaerts W, Posma E, Murphy DG, Umstad MP, Costello AJ, et al. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. *BJU Int* 2016; 117: 961–965.
192. Matsubara S, Kuwata T, Usui R, Watanabe T, Izumi A, Ohkuchi A, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 372–377.
193. Shabana A, Fawzy M, Refaie W. Conservative management of placenta percreta: a stepwise approach. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 993–998.
194. Clausen C, Lönn L, Langhoff–Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 138–143.
195. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 526–534.
196. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 755–760.
197. Lin K, Qin J, Xu K, Hu W, Lin J. Methotrexate management for placenta accreta: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1259–1264.
198. Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, Senthiles L, Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 910–913.
199. Mazzoni I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Gerli S. Is the cold loop hysteroscopic technique a myometrial sparing treatment for placenta accreta residuals in a puerperal uterus? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1613–1616.
200. Bai Y, Luo X, Li Q, Yin N, Fu X, Zhang H, et al. High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 492–498.
201. Judy AE, Lyell DJ, Druzin ML, Dorigo O. Disseminated intravascular coagulation complicating the conservative management of placenta percreta. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1016–1018.
202. Teixidor Viñas M, Chandharan E, Moneta MV, Belli AM. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. *Clin Radiol* 2014; 69: e345–351.
203. Bouvier A, Sentilhes L, Thouveny F, Bouet PE, Gillard P, Willoteaux S, et al. Planned caesarean in the interventional radiology cath lab to enable immediate uterine artery embolization for the conservative treatment of placenta accreta. *Clin Radiol* 2012; 67: 1089–1094.
204. Dilauro MD, Dason S, Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis. *Clin Radiol* 2012; 67: 515–520.
205. Clausen C, Stensballe J, Albrechtsen CK, Hansen MA, Lönn L, Langhoff–Roos J. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 386–391.
206. D'Souza DL, Kingdom JC, Amsalem H, Beecroft JR, Windrim RC, Kachura JR. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66: 179–184.
207. Chou MM, Kung HF, Hwang JI, Chen WC, Tseng JJ. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 493–498.
208. Duan XH, Wang YL, Han XW, Chen ZM, Chu QJ, Wang L, et al. Caesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolisation for the management of placenta accreta. *Clin Radiol* 2015; 70: 932–237.
209. Wei X, Zhang J, Chu Q, Du Y, Xing N, Xu X, et al. Prophylactic abdominal aorta balloon occlusion during caesarean section: a retrospective case series. *Int J Obstet Anesth* 2016; 27: 3–8.
210. Wu Q, Liu Z, Zhao X, Liu C, Wang Y, Chu Q, et al. Outcome of Pregnancies After Balloon Occlusion of the Infrarenal Abdominal Aorta During Caesarean in 230 Patients With Placenta Praevia Accreta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 1573–1579.
211. Xie L, Wang Y, Luo FY, Man YC, Zhao XL. Prophylactic use of an infrarenal abdominal aorta balloon catheter in pregnancies complicated by placenta accreta. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37: 557–561.
212. Wang YL, Duan XH, Han XW, Wang L, Zhao XL, Chen ZM, et al. Comparison of temporary abdominal aortic occlusion with internal iliac artery occlusion for patients with placenta accreta — a non-randomised prospective study. *Vasa* 2017; 46: 53–57.
213. Ikeda T, Sameshima H, Kawaguchi H, Yamauchi N, Ikenoue T. Tourniquet technique prevents profuse blood loss in placenta accrete cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 27–31.
214. Meng JL, Gong WY, Wang S, Ni XJ, Zuo CT, Gu YZ. Twotourniquet sequential blocking as a simple intervention for hemorrhage during cesarean delivery for placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138: 361–362.
215. Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 254–259.
216. Bishop S, Butler K, Monaghan S, Chan K, Murphy G, Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 70–73.
217. Gagnon J, Boucher L, Kaufman I, Brown R, Moore A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. *Can J Anaesth* 2013; 60: 1212–1217.
218. Teare J, Evans E, Belli A, Wendler R. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 2014; 23: 178–181.
219. Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1826–1830.
220. Salim R, Chulski A, Romano S, Garmi G, Rudin M, Shalev E. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1022–1028.



This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: Professor ERM Jauniaux FRCOG, London (Lead Developer); Professor Z Alfirevic FRCOG, Liverpool, UK; Mr AG Bhide FRCOG, London, UK; Professor MA Belfort, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; Professor GJ Burton, University of Cambridge, UK; Professor SL Collins MRCOG, Oxford, UK; Dr S Dornan, Royal Jubilee Maternity Hospital, Belfast, UK; Mr D Jurkovic FRCOG, London, UK; Professor G Kayem, Armand–Trousseau and Louis–Mourier University Hospitals, Paris, France; Professor J Kingdom, Mount Sinai, Toronto University, Canada; Professor R Silver, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA; Professor L Sentilhes, University Hospital Angers, France and peer reviewed by: Professor ML Brizot, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Dr G Calí MSIEOG, ARNAS Civico Hospital, Palermo, Italy; Professor J Dashe, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; Professor O Erez, Soroka University Medical Center, Beer Sheva, Israel; Dr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr F Forlani, University Hospital «Paolo Giaccone», Palermo, Italy; Dr J Hasegawa, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan; Dr YY Hu, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China; Dr N Lucas, Obstetric Anaesthetists' Association, London; Professor P Martinelli, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy; Princess Royal Maternity Invasive Placenta Team, London; RCOG Women's Network; Professor SC Robson MRCOG, FRCP, Newcastle University; Royal College of Anaesthetists; Dr R Salim, Emek Medical Center, Afula, Israel; Professor RM Silver, The University of Utah, Salt Lake City, UT, USA; Dr JT Thomas FRANZCOG, CMFM, Mater Mothers' Hospital, Brisbane, Australia; The UK Vasa Praevia Raising Awareness Trust and the International Vasa Previa Foundation; Mr N Thomson, Society and College of Radiographers, London; Dr M Tikkanen, Women's Clinic, Helsinki University Hospital Finland, Helsinki, Finland; Dr SG Vitale, University of Catania, Catania, Italy.

[Correction added on 21 February 2019, after first online publication: SG Vitale has been added to peer reviewers.]

Committee lead reviewers were: Dr A McKelvey MRCOG, Norwich; and Mr RJ Fernando FRCOG, London

The chairs of the Guidelines Committee were: Dr MA Ledingham MRCOG, Glasgow<sup>1</sup>; Dr B Magowan FRCOG, Melrose<sup>1</sup>; and Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>co-chairs from June 2018 <sup>2</sup>until May 2018.

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg27a/>.

The final version is the responsibility of the Guidelines Committee of the RCOG.

The guideline will be considered for update 3 years after publication, with an intermediate assessment of the need to update 2 years after publication.

#### DISCLAIMER

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists produces guidelines as an educational aid to good clinical practice. They present recognised methods and techniques of clinical practice, based on published evidence, for consideration by obstetricians and gynaecologists and other relevant health professionals. The ultimate judgement regarding a particular clinical procedure or treatment plan must be made by the doctor or other attendant in the light of clinical data presented by the patient and the diagnostic and treatment options available.

This means that RCOG Guidelines are unlike protocols or guidelines issued by employers, as they are not intended to be prescriptive directions defining a single course of management. Departure from the local prescriptive protocols or guidelines should be fully documented in the patient's case notes at the time the relevant decision is taken.

## Правила подачі та оформлення статей

Авторська стаття направляється до редакції електронною поштою у форматі MS Word. Стаття супроводжується офіційним направленням від установи, в якій була виконана робота, з візою керівництва (наукового керівника), завіреною круглою печаткою установи, експертним висновком про можливість відкритої публікації, висновком етичного комітету установи або національної комісії з біоетики. На останній сторінці статті мають бути власноручні підписи всіх авторів та інформація про відсотковий внесок у роботу кожного з авторів.

Оригінали супровідних документів у вигляді сканованих копій вищезазначених документів і першої (титульної) сторінки статті з візою керівництва, печаткою установи і підписами всіх авторів у форматі Adobe Acrobat (\*.pdf) надсилаються на електронну адресу редакції.

Статті приймаються українською або англійською мовами.

**Структура матеріалу:** вступ (стан проблеми за даними літератури не більше ніж 5–7-річної давності); мета, завдання, матеріали та методи; результати дослідження та їх обговорення (висвітлення статистично опрацьованих результатів дослідження); висновки; перспективи подальших досліджень у даному напрямку; список літератури (два варіанти); реферати українською, англійською та російською мовами.

**Реферат** є незалежним від статті джерелом інформації, коротким і послідовним викладенням матеріалу публікації за основними розділами і має бути зрозумілим без самої публікації. Його обсяг має бути 250–350 слів. Обов'язково подаються ключові слова (від 3 до 8 слів) у порядку значущості. Реферат до оригінальної статті повинен мати структуру, що повторює структуру статті: мета дослідження; матеріали і методи; результати; висновки; ключові слова. Усі розділи у рефераті мають бути виділені в тексті жирним шрифтом. Для інших статей (огляд, лекція, клінічний випадок тощо) реферат повинен включати короткий виклад основної концепції статті та ключові слова.

**Оформлення статті.** На першій сторінці зазначаються: індекс УДК ліворуч, ініціали та прізвища авторів, назва статті, назва установ, де працюють автори та виконувалось дослідження, місто, країна. За умови проведення досліджень із залученням будь-яких матеріалів людського походження, в розділі «Матеріали і методи» автори повинні зазначити, що дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетики, були схвалені етичним комітетом установи або національною комісією з біоетики. Те саме стосується і досліджень за участю лабораторних тварин.

**Наприклад:** «Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів)»; «Під час проведення експериментів із лабораторними тваринами всі біоетичні норми та рекомендації були дотримані».

Кількість ілюстрацій (рисунок, схеми, діаграми, фото) має бути мінімальною. Діаграми, графіки, схеми будуються у програмах Word або Excel; фотографії повинні мати один із наступних форматів: PDF, TIFF, PSD, EPS, AI, CDR, QXD, INDD, JPG (150–600 dpi).

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Номери таблиць, їхні заголовки і цифрові дані, оброблені статистично, повинні точно відповідати наведеним у тексті статті.

**Оформлення списку літератури.** Посилання на літературні джерела у тексті позначаються цифрами у квадратних дужках та відповідають нумерації у списку літератури. **Статті зі списком літературних джерел у вигляді посилань на кожній сторінці або кінцевих посилань не приймаються.**

Літературні джерела наводяться одразу після тексту статті, джерела розташовуються за англійським алфавітом. Згідно з Наказом МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» оформлення списку літератури здійснюється відповідно стилю APA (American Psychological Association style), що може використовуватися у дисертаційних роботах.

Кириличні джерела (на українській та російській мовах) наводяться латиницею у тому написанні, як вони зазначені та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має назви англійською мовою – воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідно для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

**Приклади оформлення літературних джерел:**

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53.

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49–53. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва журналу. 10(2);3:49–53].

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256. [Автор AA, Автор BB, Автор CC. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

У тексті статті допускаються загальноприйняті скорочення, а також авторські скорочення, які обов'язково розшифровуються у тексті при першому згадуванні та залишається незмінними по всьому тексту. У кінці статті автори мають заявити про наявність будь-яких конкуруючих фінансових інтересів щодо написання статті. Зазначення конфлікту інтересів або його відсутності у статті є обов'язковим.

Стаття закінчується відомостями про всіх авторів. Зазначаються прізвище, ім'я, по батькові (повністю), вчений ступінь, вчене звання, посада в установі/установах, робоча адреса, робочий телефон, адресу електронної пошти та ідентифікатор ORCID (<https://orcid.org/register>). Автор, відповідальний за зв'язок із редакцією, надає свій мобільний/контактний номер телефону.

Відповідальність за достовірність та оригінальність наданих матеріалів (фактів, цитат, прізвищ, імен, результатів досліджень тощо) несуть автори.

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редагування, залишає за собою право скорочувати обсяг статей. Відмова авторам у публікації статті може здійснюватися без пояснення причин и не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

**Статті, оформлені без дотримання правил, не розглядаються і не повертаються авторам.**

Редколегія

ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари,  
маркетингові дослідження  
[med-expert.com.ua](http://med-expert.com.ua)

Група компаній  
  
**МедЕксперт**

**Контакти редакції**  
Відповідальний редактор:  
Шейко Ірина  
Олександрівна  
+3 044 498-08-80  
+3 097 110-34-20  
[pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua)

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

**Видавництво ТОВ «Група компаній МедЕксперт»** випускає журнали для лікарів різних спеціальностей. Ми створюємо видання європейського зразка з інноваційним для України підходом до формування наповнення кожного випуску і висвітлення профільної тематики. Нашими експертами є не лише визнані українські вчені, але й провідні фахівці країн Балтії, Польщі, Великої Британії, Молдови, Франції, Італії, Туреччини, Ізраїлю, Китаю та інших. Усі наші журнали видаються великими накладками, доступні для читачів і мають авторитет у фаховому середовищі. Кожен з них надійно закріпив за собою позиції кращого у спеціалізованих рейтингах.

**«Сучасна педіатрія.  
Україна»**



**«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»**



**«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»**



**«Український  
журнал  
Здоров'я  
жінки»**



**Всі журнали включені у категорію «Б» Переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.**

Визнанням авторитетності наших журналів є те, що всі вони входять у міжнародні наукометричні бази. Статтям присвоюється цифровий ідентифікатор об'єкта DOI.