

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

3(160)/2022



КИЇВ 2022

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

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)
Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)
Ботчоришвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)
Брехман Г.І. (Хайфа, Ізраїль)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)
Венціківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Гладчук І.З. (м. Одеса, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Голяновський О.В. (м. Київ, Україна)
Горбунова О.В. (м. Київ, Україна)
Жук С.І. (м. Київ, Україна)
Іванюта С.О. (м. Київ, Україна)
Корнацька А.Г. (м. Київ, Україна)
Ліві П. (Флоренція, Італія)
Маркін Л.Б. (м. Львів, Україна)

Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)
Наконечна А.А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Подольський В.В. (м. Київ, Україна)
Потапов В.О. (м. Дніпро, Україна)
Романенко Т.Г. (м. Київ, Україна)
Ромашенко О.В. (м. Київ, Україна)
Рожковська Н.М. (м. Одеса, Україна)
Скрипченко Н.Я. (м. Київ, Україна)
Соловійов О.І. (м. Київ, Україна)
Суханова А.А. (м. Київ, Україна)
Ткаченко Р.О. (м. Київ, Україна)
Туманова Л.Є. (м. Київ, Україна)
Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Юзько О.М. (м. Чернівці, Україна)
Яроцький М.Є. (м. Київ, Україна)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР: Шейко Ірина Олександрівна

ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Щербатих Володимир Станіславович

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 № 5 від 08.06.2022 р.

Підписано до друку 30.06.2022 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;

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. №30.04/01 від 30.04.2022

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

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

Київ 2022

©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

Читайте нас на сайті: <http://medexpert.com.ua>

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 Vlodomyrovich — 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)
Brekhan Gregory (Haifa, Israel)
Bulavinova Kateryna (Kyiv, Ukraine)
Ventskivska Iryna (Kyiv, Ukraine)
Hladchuk Igor (Odessa, Ukraine)
Gnatko Olena (Kyiv, Ukraine)
Golyanovskiy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Goribunova 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)
Tsykun 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 Vlodomyr 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**.

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. 5 from 08.06.2022

Passed for printing 30.06.2022

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;

seminar@med-expert.com.ua

<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13,95.

Ord. No. 30.04/01 from 30.04.2022

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

Kyiv 2022

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

3 (160) 2022

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Абдуллаєв В.Е., Григоренко А.М.
Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту

Суліменко О.М., Романенко Т.Г.
Маркери ангиогенезу та їх роль у прогнозуванні прееклампсії при багатоплідній вагітності

Дунаєвська В.В., Татарчук Т.Ф.
Оцінка ефективності клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії

Кротік О.І.
Стан імунної та гемокоагуляційної систем у динаміці вагітності після ДРТ у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі

Печеряга С.В., Маринчина І.М.
Гормональна функція фетоплацентарного комплексу у вагітних при низькому розміщенні хоріона

Леміш Н.Ю.
Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів»

ОГЛЯДИ

Коломієць О.В.
Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфофункціональних змінах в організмі жінок під час вагітності (огляд літератури)

Гладчук І.З., Анчева І.А.
Стратегія розвитку сучасної вищої медичної освіти

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Denison F.C., Aedla N.R., Keag O., Hor K., Reynolds R.M., Milne A., Diamond A.
Догляд за жінками з ожирінням під час вагітності

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

4 Abdullaiev V.E., Hryhorenko A.M.
State of microbiogenesis of the endometrium in women with hyperplastic processes and chronic endometritis according to PCR test

9 Sulimenko O.M., Romanenko T.G.
Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsy in multiple pregnancy

16 Dunaevskaya V.V., Tatarchuk T.F.
Efficacy assessment of the clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia

24 Krotik O.I.
The state of the immune and haemocoagulation systems in the dynamics of pregnancy after ART in women with a history of sexually transmitted infections

31 Pecheriha S.V., Marynychyna I.M.
Hormonal function of the fetoplacental complex in pregnant women with low-lying chorion

36 Lemish N.Yu.
Combined prenatal screening of trimester I of pregnancy as a prognostic marker of Great obstetrical syndromes development

REVIEWS

42 Kolomiets O.V.
The role of etiopathogenetic factors of infertility in morphological and functional changes in the body of women during pregnancy (literature review)

55 Gladchuk I.Z., Ancheva I.A.
Strategy for the development of modern higher medical education

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

60 Denison F.C., Aedla N.R., Keag O., Hor K., Reynolds R.M., Milne A., Diamond A.
Care of Women with Obesity in Pregnancy

УДК 618.14-002.2-007.61

В.Е. Абдуллаєв, А.М. Григоренко

Стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічним ендометритом за даними ПЛР-тесту

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.160.4

For citation: Abdullaiev VE, Hryhorenko AM. (2022). State of microbiogenesis of the endometrium in women with hyperplastic processes and chronic endometritis according to PCR test. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.160.4.

Мета — вивчити стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперплазією ендометрія (ГЕ); оцінити вплив запального процесу в патогенезі гіперплазії.

Матеріали та методи. Досліджено 161 жінку, з яких групу № 1 становили 58 жінок із ГЕ без запального процесу, групу № 2 — 71 жінка з поєднанням ГЕ та хронічного ендометриту (ХЕ). Групу № 3 (контролю) становили 32 жінки, у яких при діагностичному вишкрібаванні патологічних змін не знайдено. У всіх жінок виявлення геному можливих збудників запального процесу проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Результати. За даними ПЛР-тесту, рівні стафілокока, стрептокока та корінобактерій є найвищими в групі № 3 (68,8%, 21,9% і 50,0% відповідно), нижчими — у групі № 1 (46,6%, 6,9% і 24,1% відповідно), а ще нижчими — у групі № 2 (31,0%, 9,9% і 12,7% відповідно). Резидент мікробіоценозу товстої кишки — *Enterococcus faecalis* — виявлено в ендометрії представниць усіх досліджуваних груп. Вірус герпесу виявлено у 31,0% жінок групи № 1, 26,8% жінок групи № 2 проти 12,5% респонденток групи № 3 ($p < 0,05$). Цитомегаловірус виявлено у 12,1%, 11,3% проти 3,1% відповідно ($p < 0,05$), а вірус папіломи — у 24,1% та 26,8% проти 6,3%. Звертає на себе увагу високий рівень асоційованої патогенної мікрофлори, особливо в групі № 2, де він становить 66,2%, що значно вище за показник групи № 1 (39,6%, $p < 0,05$) та значно вище за показник групи № 3 (9,4%, $p < 0,001$). У групі № 3 переважають тести з невисоким титром ентеробактерій (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) — 97,1%, що достовірно більше, ніж у групах № 1 (10,3%) і № 2 (0%), $p < 0,001$. У групі № 3 (жінок із гіперпластичними процесами без запалення) найбільший середній титр — 10^4 – 10^5 КОЕ/мл (89,7%), що достовірно більше, ніж у групі № 2 (2,9%) та групі № 3 (9,4%), $p < 0,001$. У групі № 2 найбільшим є показник високого титру за даними ПЛР ($> 10^6$ КОЕ/мл) — 97,1%, що значно перевищує нульові показники в обох інших групах.

Висновки. У групі жінок із поєднанням гіперпластичного та запального процесів спостерігається значне збільшення асоційованих інфекційних агентів, як мікроорганізмів, так і вірусів. Звертає на себе увагу стовідсоткова присутність ентеробактерій у респонденток усіх груп. Виявлення представників кишкової мікробіоти в ендометрії свідчить про ймовірну роль дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту. На нашу думку, показник титру ентеробактерій за ПЛР-тестом може бути маркером запального процесу й діагностичним критерієм для обрання методу лікування.

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: гіперпроліферативні процеси ендометрія, хронічний ендометрит, полімеразна ланцюгова реакція.

State of microbiogenesis of the endometrium in women with hyperplastic processes and chronic endometritis according to PCR test

V.E. Abdullaiev, A.M. Hryhorenko

Vinnytsia National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine

Purpose — to study the status of endometrial microbiocenosis in women with hyperplasia of endometrium (HE) and to evaluate the influence of the inflammatory process in the pathogenesis of hyperplasia.

Materials and methods. There were studied 161 women, of whom group 1 consisted of 58 women with HE without an inflammatory process, group 2 consisted of 71 women with a combination of HE and chronic endometritis — CE. The group 3 (control) consisted of 32 women in whom no pathological changes were found during diagnostic scraping. In all women detection of the genome of possible inflammatory process pathogens was carried out using the polymerase chain reaction (PCR).

Results. According to the PCR test, the levels of staphylococcus, streptococcus, and corynebacteria were the highest in the group 3 (68.8%, 21.9%, and 50.0%, respectively), and were lower in the group 1 (46.6%, 6.9% and 24.1%, respectively), and even smaller in group 2 (31.0%, 9.9%, 12.7%, respectively). The resident microbiocenosis of the large intestine — *Enterococcus faecalis* — was found in the endometrium of representatives of all studied groups. Herpes virus was detected in 31.0% of women with group 1, 26.8% of women with group 2 versus 12.5% of group 3 respondents ($p < 0.05$). Cytomegalovirus was detected in 12.1%, 11.3% vs. 3.1%, respectively ($p < 0.05$), and papilloma virus — in 24.1% and 26.8% vs. 6.3%. The high level of associated pathogenic microflora is noteworthy, especially in the group 2, where it is 66.2%, which is significantly higher than the indicator of the group 1 (39.6%, $p < 0.05$), and significantly higher than the group 3 indicators (9.4% $p < 0.001$). In the group 3, tests with a low titer of enterobacteria prevail (10^3 – 10^4) — 97.1%, which is significantly more than in the group 1 (10.3%) and women group 2 (0%), $p < 0.001$. In the group 1, the highest mean titer was 10^4 – 10^5 (89.7%), which was significantly higher than the group 2 (2.9%) and the group 3 (9.4%), $p < 0.001$. In the group 2, the highest rate of high titer according to PCR data ($> 10^6$) was 97.1%, which significantly exceeds the zero rates in both other groups.

Conclusions. In the group of women with a combination of hyperplastic and inflammatory processes, we observed a significant increase in associated infectious agents, both microorganisms and viruses. One hundred percent presence of enterobacteria among female respondents of all groups is noteworthy. The detection of representatives of the intestinal microbiota in the endometrium indicates the probable role of dysbiotic disorders of the gastrointestinal tract. In our opinion, the titer of enterobacteria according to the PCR test can be a marker of the inflammatory process and a diagnostic criterion for choosing a treatment method.

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: hyperproliferative endometritis, chronic endometritis, polymerase chain reaction.

Вступ

З наявності досить великих обсягів наукових досліджень щодо патогенезу хронічного ендометриту (ХЕ) і гіперплазії ендометрія (ГЕ) [2,3,5–12,14,15], патогенетичні аспекти їхньої сумісної дії, особливості виникнення ГЕ на тлі ХЕ висвітлені недостатньо. Немає єдиних поглядів на патогенетичні механізми такої взаємодії, на наш погляд, суперечливими є принципи лікування ГЕ на тлі хронічного запального процесу. Роль хронічного запального процесу ендометрія у виникненні гіперпластичних процесів будується на уявленні того, що окремі інфекційні агенти здатні втручатися в механізми апоптозу. Цю думку розділяють С.Л. Haggerty та співавт. (2016) і ряд інших авторів, які вказують на особливість окремих інфекційних агентів при ХЕ впливати на апоптоз [4,8,13]. Тривалі морфологічні та функціональні зміни при ХЕ викликають патологічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, спричиняючи вторинну гіпофункцію яєчників, ановуляцію, абсолютну або відносну гіперестрогенію і гіперпластичні процеси в ендометрії [3,10,14]. Схему впливу запалення на ГЕ наведено на рис. 1.

Мета дослідження — вивчити стан мікробіоценозу ендометрія в жінок із гіперпластичними процесами та хронічними запальними захворюваннями ендометрія.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 161 респондентку. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів. Групу № 1 становили 58 жінок з ознаками гіперпластичних процесів в ендометрії без ознак хронічного запального процесу ендометрія. Групу № 2 становила 71 жінка з поєднанням гіперпластичних процесів і хронічного запального процесу ендометрія. Групу № 3 (контролю) становили 32 жінки, які обстежувалися в гінекологічному відділенні та не мали верифікованого діагнозу ХЕ, ПЕ, ГЕ, а при діагностичному вишкрябуванні патологічних змін не знайдено.

Виявлення геному можливих збудників ХЕ проведено з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Жінок обстежено на виявлення специфічних ДНК-фрагментів нормобіоти (*Lactobacillus spp.*), аеробної флори (*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*), анаеробної флори (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Pophyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*,

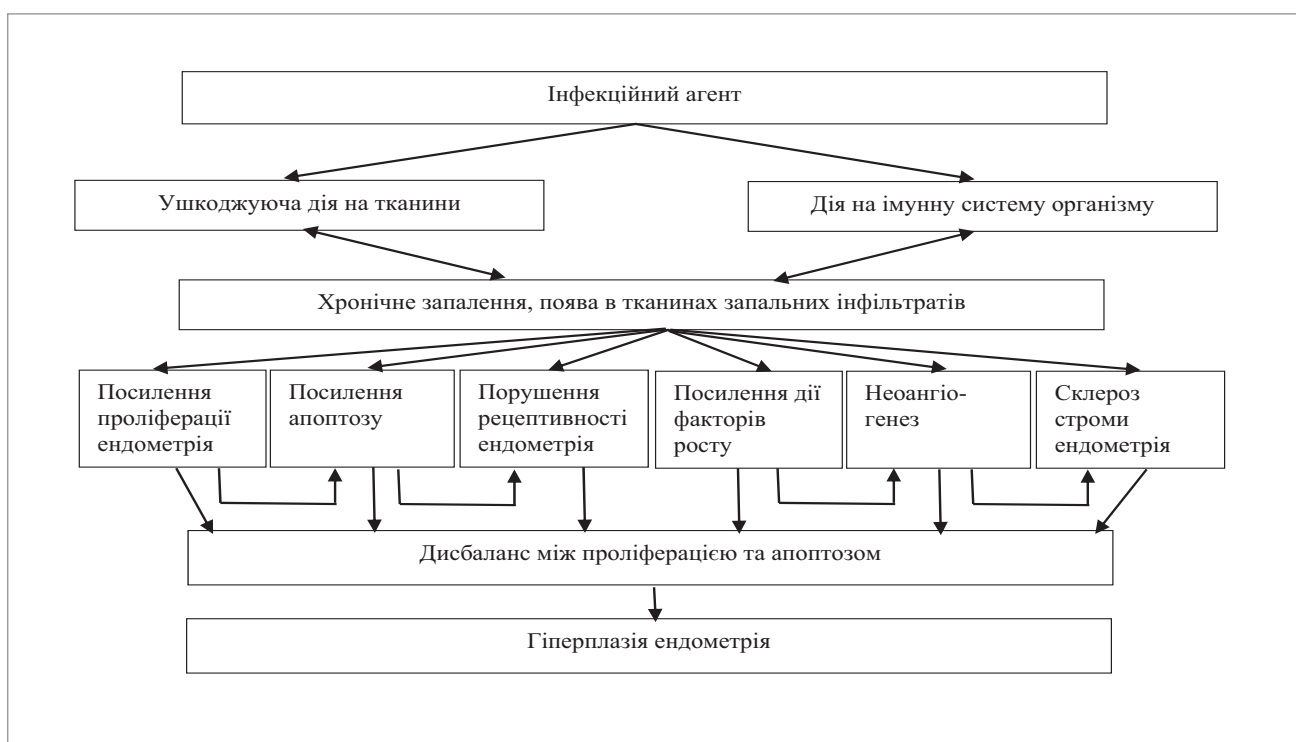


Рис. 1. Патогенетична схема виникнення гіперплазії ендометрія на тлі хронічного ендометриту

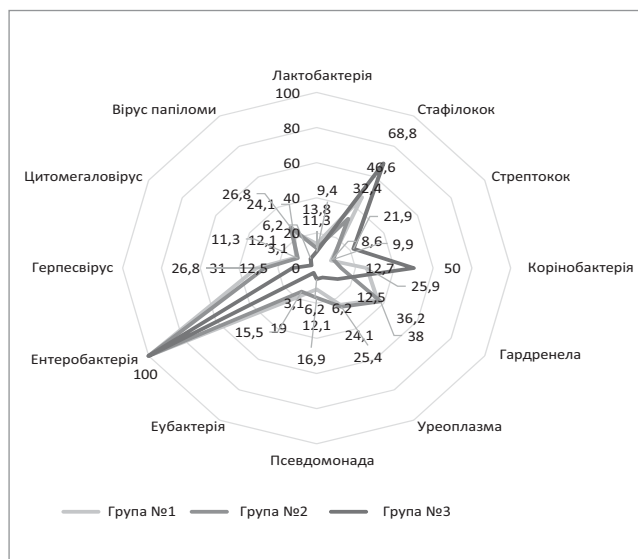


Рис. 2. Результати ПЛР-тесту в жінок досліджуваних груп, %

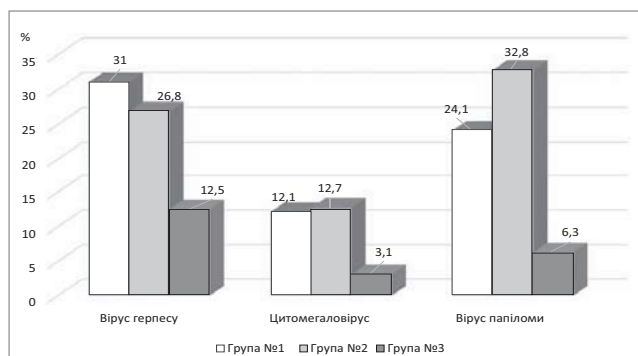


Рис. 3. Розподіл виявлених вірусних агентів у досліджуваних жінок залежно від груп порівняння за даними ПЛР-тесту

Ureaplasma parvum) і дріжджеподібних грибів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь.

Результати ПЛР-тесту в обстежуваних жінок наведено на рис. 2.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ПЛР-тесту, у групах порівняння рівень показників мікроорганізмів нормофлори значно різнився як у самих досліджуваних групах № 1 та № 2, так і щодо рівнів у групі № 3. Так, рівні стафілокока, стрептокока та корінобактерій були найбільшими в групі № 3 (68,8%, 21,9% і 50,0% відповідно), меншими — у групі № 1 (46,6%, 6,9% і 24,1% відповідно), а ще меншими — у групі № 2 (31,0%, 9,9% і 12,7% відповідно). Слід зазначити, що перевага показників у групі контролю була статистично вірогідною, з $p < 0,05$ та $p < 0,01$. Водночас перевага рівнів стафілокока та корінобактерій у групі

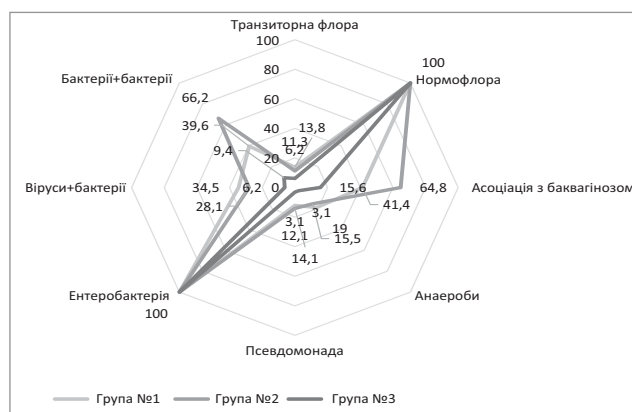


Рис. 4. Асоціації інфекційного агента за даними ПЛР-тесту, %

№ 1 над групою № 2 була також статистично значущою ($p < 0,05$). Привернула до себе увагу стовідсоткова присутність у тестах ентеробактеріальної мікрофлори в усіх досліджуваних групах. Взагалі відмічалось стовідсоткове інфікування порожнини матки в жінок досліджуваних груп, у тому числі й контролю, головними відмінностями став спектр мікроорганізмів, виявлених у біоценозі порожнини матки, так у всіх жінок відмічався ентерокок. Резидент мікробіоценозу товстої кишки — *Enterococcus faecalis* — виявлявся в ендометрії представниць усіх досліджуваних груп. Звертав на себе увагу досить високий відсоток серед показників факультативної нормофлори рівнів *Streptococcus spp.*, який зустрічався у 68,8% жінок групи № 3, менший (46,6%) відсоток у пацієнток групи № 1, а найменший — у жінок групи № 2. Слід зазначити, що факультативний мікробіоценоз був найбільш вираженим у групі № 3, дещо меншим — у групі № 1, а найменшим — у групі № 2. Результати дослідження вірусного агента наведено на рис. 3.

Показники наявності вірусного агента статистично не різнилися в досліджуваних групах (№ 1 та 2) та в обох із них показники були достовірно вищими за значення групи № 3. Так, вірус герпесу виявлений у 31,0% жінок групи № 1, 26,8% жінок групи № 2 проти 12,5% респонденток групи № 3 ($p < 0,05$). Цитомегаловірус виявлений у 12,1% та 12,7% проти 3,1% відповідно ($p < 0,05$), а вірус папіломи — у 24,1% групи № 1 та 26,8% групи № 2 проти 6,3% групи № 3 ($p < 0,01$). Спектр вірусів, виділених з ендометрія жінок, був малочисленим і значуще не відрізнявся від такого в групі № 3. Водночас нашу увагу привертали досить високі показники виявляємості вірусного агента в досліджуваних групах.

Результати вивчення комбінації агентів за результатами ПЛР-тесту наведено на рис. 4.

Виявлено, що в усіх трьох групах стовідсотково жінки мали як нормофлору, так і ентеробактеріальну флору, водночас відмічалися підвищені показники асоційованої патогенної мікрофлори, у тому числі з вірусним агентом. Так, асоціація вірусного та бактеріального агента була виявлена у 34,5% жінок групи № 1, 28,1% жінок групи № 2 проти 6,2% у групі № 3 ($p < 0,01$). Звертає на себе увагу високий рівень асоційованої патогенної мікрофлори, особливо в групі № 2, де він становив 66,2%, що значно було вище за показник групи № 1 (39,6%, $p < 0,05$) та значно вище за показник групи № 3 (9,4%, $p < 0,001$). Не виявлено грибової мікрофлори (ознак кандидозу) і специфічної урогенітальної інфекції (трихомонади, гонококу тощо).

Слід зазначити, що тест ПЛР вважався позитивним лише з показниками $>10^3$ КОЕ/мл. Водночас показники ПЛР 10^3 – 10^4 КОЕ/мл були варіантом латентного інфікування без активного запального процесу. Більш високий титр ПЛР 10^4 – 10^5 КОЕ/мл свідчив про запальний процес, а ще вищий титр — $>10^6$ КОЕ/мл — про активні вогнища запального процесу. З огляду на це вважалося можливим більш детально розглянути ситуацію з ПЛР-тестом на ентеробактеріальну флору (рис. 5).

Інтерпретуючи показники титрів до ентеробактерій, зверталася увага на показову картину: у групі № 3 переважали тести з невисоким титром бактерій (10^3 – 10^4 КОЕ/мл) — 97,1%, що достовірно більше, ніж у групі № 1 (10,3%) та групі № 2 (0%), $p < 0,001$. У групі № 1 найчастіше був виявлений середній титр 10^4 – 10^5 КОЕ/мл (89,7%), що достовірно більше, ніж у групі № 2 (2,9%) та у групі № 3 (9,4%), $p < 0,001$, що свідчить про тісний зв'язок гіперпластичних і запальних процесів. У групі жінок № 2 найбільшим був показник високого титру за даними ПЛР ($>10^6$ КОЕ/мл) — 97,1%, що значно перевищувало нульові показники в обох інших групах і свідчило про запальний процес.

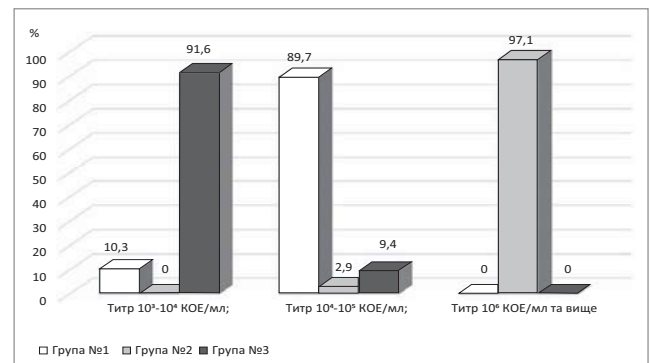


Рис. 5. Показники інфікованості ентеробактеріями залежно від титру за результатами ПЛР-тесту

Висновки

Встановлено, що в групі жінок із поєднанням гіперпластичного та запального процесів спостерігається значне збільшення асоційованих інфекційних агентів, як мікроорганізмів, так і вірусів. Звертає на себе увагу стовідсоткова присутність ентеробактерій у респонденток усіх груп. При чому у групі № 1 характерними є середні показники титрів до ентеробактерій, що свідчить про схильність до запального процесу або хронічний перебіг запалення, у групі № 2 титр виявлених ентеробактерій є високим, що свідчить про активніший хронічний запальний процес з імовірними вогнищами активного запалення. У групі № 3 цей показник є низьким і свідчить про інфекційний агент без ушкодження ендометрія. Виявлення представників кишкової мікробіоти в ендометрії вказує на ймовірну роль дисбіотичних порушень шлунково-кишкового тракту (наприклад, як наслідок некоректного застосування антибіотикотерапії) в інфікованості порожнини матки. На нашу думку, показник титру ентеробактерій за ПЛР-тестом може бути маркером запального процесу й діагностичним критерієм для обрання методу лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Agorastos T. (2015). Treatment of endometrial hyperplasias. *Gynecol Oncol.* 3 (65): 102–114.
2. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. (2019). Hiperplaziia endometrii — suchasnyi systemno-patohenetichnyi pohliad na problemu (ohliad literatury). *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 1: 67–72. [Бойчук АВ, Шадріна ВС, Верещачіна ТВ. (2019). Гіперплазія ендометрія — сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 1: 67–72].
3. Brunham RC, Gottlieb SL, Paavonen J. (2015). Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med.* 372 (21): 2039–2048.
4. Chaika HV, Yaremchuk LV, Karetna AO. (2017). Optymizatsiia likuvannia ta reabilitatsii reproduktyvnoi funktsii zhinok z hiperplaziei endometrii na tli zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho tazhu. *Visnyk Vinnytskoho natsi onalnoho medychnoho universytetu.* 1 (21): 302–306. [Чайка ГВ, Яремчук ЛВ, Каретна АО. (2017). Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів мало-

- го тазу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 1 (21): 302–306].
5. Donska YuV, Loskutova TO, Simonova NV, Petulko AP. (2018). Optimizatsiia likuvannia zhinkov z khronichnym endometritom yak rezerv pidvyshchennia fertylnosti. World Science. 10 (38): 28–32. [Донська ЮВ, Лоскутова ТО, Симонова НВ, Петулько АП. (2018). Оптимізація лікування жінок з хронічним ендометритом як резерв підвищення фертильності. World Science. 10 (38): 28–32].
 6. Fortner RT, Terry KL, Bender N et al. (2019). Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. Br J Cancer. 120: 855–860.
 7. Grigoriev E, Sytnik P, Dyakov A, Sytnik O. (2020). Analysis of the microbial spectrum in women with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs in the context of the provision of urgent surgical gynecological care, taking into account risk factors. Health of Woman. 3 (149): 38–41. [Григор'єв ЄО, Ситнік ПО, Дьяков АВ, Ситнік ОГ. (2020) Аналіз мікробного спектра у жінок з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику. Здоров'я жінчини. 3 (149): 38–41]. doi: 10.15574/HW.2020.149.38.
 8. Haggerty CL, Totten PA, Tang G, Astete SG et al. (2016). Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. Sex Transm Infect. 92: 441–446.
 9. Hryhorenko AM. (2017). Hiperplaziiia endometrii: zapytan bilshe, nizh vidpovidei. Zhinochyi likar. 6: 17–21. [Григоренко АМ. (2017). Гіперплазія ендометрія: запитань більше, ніж відповідей. Жіночий лікар. 6: 17–21].
 10. Ingerslev K, Hogdall E, Schnack TH, Skovrider—Ruminski W, Hogdall C, Blaakaer J. (2017). The potential role of infectious agents and pelvic inflammatory disease in ovarian carcinogenesis. Infect Agents Cancer. 12: 25.
 11. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. Fertility and Sterility. 110 (3): 344–350.
 12. Podolskyi VIV, Podolskyi WV. (2017). Modern options of outpatient treatment of chronic inflammatory diseases in fertile aged women caused. Health of Woman. 5 (121): 132–136. [Подольський ВІВ, Подольський ВВ. (2017). Сучасні можливості лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку. Здоров'я жінчини. 5: 132–136]. doi: 10.15574/HW.2017.121.132.
 13. Sadigov YuM. (2018). Role of an infectious pathogen in development of hyperplastic processes of uterus. Health of Woman. 2 (128): 53–55. [Садигов ЮМ. (2018). Роль інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки. Здоров'я жінчини. 2 (128): 53–55]. doi: 10.15574/HW.2018.128.53.
 14. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, Lazaros L, Rapani A, Pantou A et al. (2019). Successful implantation and live birth following autologous platelet-rich plasma treatment for a patient with recurrent implantation failure and chronic endometritis. In Vivo. 33: 515–521.
 15. Snopkova LV, Cherepova VI, Kandyba LI, Sykal IM. (2019). Suchasni mozhlyvosti diahnostyky khronichnoho endometrytu. Problemy bezperervnoi medychnoi osvity ta nauky. 3 (35): 68–72. [Снопкова ЛВ, Черепова ВІ, Кандиба ЛІ, Сикал ІМ. (2019). Сучасні можливості діагностики хронічного ендометриту. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 3 (35): 68–72].

Відомості про авторів:

Абдуллаєв Вагіф Етібар огли — аспірант каф. акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; зав. хірургічного відділення ТОВ «Інномед – центр ендокірургії». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96г. <https://orcid.org/0000-0002-6233-1898>.

Григоренко Андрій Миколайович — д. мед. н., проф. каф. акушерства і гінекології №2 Вінницького НМУ імені. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; медичний директор ТОВ «Інномед – центр ендокірургії». Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 96г. <https://orcid.org/0000-0002-8843-9995>.

Стаття надійшла до редакції 02.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 618.25-008:611.13/.16-037

О.М. Суліменко, Т.Г. Романенко

Маркери ангіогенезу та їх роль у прогнозуванні пreeкламсії при багатоплідній вагітності

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 9-15; doi 10.15574/HW.2022.160.9

For citation: Sulimenko OM, Romanenko TG. (2022). Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsia in multiple pregnancy. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 9-15; doi 10.15574/HW.2022.160.9.

Мета — виявити зміни біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції; визначити доклінічні прояви пreeкламсії в багатоплідних вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

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

Результати. У ході аналізу основної та контрольної груп спостереження відмічено зростання проангіогенного біомаркера PIGF до 28 тижнів (I група — 604,9 (83,4–814,5) пг/мл проти 568,6 (68,1–765,3) пг/мл у II групі). У терміні 26–28 тижнів в основній групі нами відзначено зниження рівня PIGF нижче 100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в контрольній — у 6 (22,2%), однак клінічних проявів пreeкламсії в пацієнток не виявлено. У терміні 32–34 тижні отримано результати PIGF нижче 100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок I групи проти 7 (25,9%) жінок II групи. У I групі нами встановлено 2 випадки помірної пreeкламсії в 32 та 33 тижні вагітності. У II групі встановлено 4 випадки пreeкламсії, 2 випадки помірної пreeкламсії, що клінічно проявилися в 30 тижнів.

Висновки. Антиангіогенний фактор sFlt-1 та проангіогенний фактор PIGF, а також їхнє співвідношення є перспективними маркерами в прогнозуванні та ранній діагностиці пreeкламсії при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій. На основі спостереження динаміки росту співвідношення sFlt-1/PIGF можна спрогнозувати ранній розвиток пreeкламсії навіть без клінічних симптомів та 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 пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, багатоплідна вагітність, пreeкламсія, циркулюючі біомаркери ангіогенезу sFlt-1 і PIGF.

Markers of angiogenesis and their role in prediction of preeclampsia in multiple pregnancy

O.M. Sulimenko, T.G. Romanenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to identify changes in biochemical markers of endothelial dysfunction, preclinical 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: 35 pregnant women with twins who were offered a developed monitoring algorithm (main (I) group) and 27 pregnant women who were monitored according to generally accepted methods of managing multiple pregnancies (control (II) group). Statistical processing of the research results was carried out using standard programs "Microsoft Excel 5.0" and "Statistica 6.0".

Results. During the analysis of the main and control observation groups, an increase in the pro-angiogenic biomarker PIGF was noted up to 28 weeks (I group 604.9 (83.4–814.5) pg/ml vs. 568.6 (68.1–765.3) pg/ml in the II group). In the term of 26–28 weeks, in the main group, we noted a decrease in the level of PIGF below 100 pg/ml in 4 (11.4%) women, and in the II group in 6 (22.2%), however, clinical manifestations of preeclampsia, in patients, it was not noted. In the period of 32–34 weeks, the results of PIGF below the level of 100 pg/ml were obtained in 6 (17.1%) women of the I group against 7 (25.9%) of the women of the II group. In the group I we found 2 cases of moderate preeclampsia at 32 and 33 weeks of pregnancy. In the II group 4 cases of preeclampsia were identified. Two cases of moderate preeclampsia, which clinically manifested at 30 weeks.

Conclusions. The anti-angiogenic factor, sFlt-1 and the pro-angiogenic factor PIGF, and their relationship are promising markers in the prediction and early diagnosis of preeclampsia in the multiple pregnancies after assisted reproductive technologies. Based on monitoring the growth dynamics of the sFlt-1/PIGF 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 authors.

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

Пreeкламсія (ПЕ) — специфічний для вагітності мультисистемний синдром, що посідає провідне місце в структурі материнської та перинатальної захворюваності та смертності, залишається однією з найважливіших світових проблем [1,5,13,18,31]. Саме тому більш поглиблене розуміння патогенезу

може сприяти можливості раннього оцінювання ризику розвитку ПЕ, що дасть змогу розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. На сьогодні встановлено, що система плацентарних факторів росту регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин розвитку

гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування факторів росту, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангіогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого — за допомогою аутокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [25]. Загальновідомо, що ендотеліальна судинна дисфункція є важливою ланкою патогенезу ПЕ, саме тому оцінка стану судинного ендотелію під час вагітності — доволі інформативний метод прогнозування розвитку цього захворювання. Виявлення доклінічних проявів захворювання сприяє розширенню уявлень про його патогенез та визначенню ролі ендотеліальної дисфункції як системного ураження судинної системи в розвитку клінічного симптомокомплексу ПЕ. Системне порушення ендотелію пов'язане з дією біологічно активних речовин, що синтезуються в плаценті. Порушення синтезу цих речовин починається в I триместрі вагітності на етапі васкуло- та ангіогенезу [2,3,9,22,26,30]. До плацентарних факторів, які змінюються ще до розвитку клінічних проявів ПЕ, належать: судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту плаценти (PlGF); антиангіогенні фактори, представлені розчинним рецептором FMS-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і ендогліном (sEng) [14,16,20].

Пошкоджена ішемізована плацента починає в надмірній кількості секретувати потужний антиангіогенний фактор — розчинний рецептор до васкулоендотеліального фактора росту (VEGF — vascular endothelial growth factor), ідентифікований як розчинна fms-подібна тирозинкіназа 1 (sFlt-1). Циркуюючи в крові матері, sFlt-1 може робити внесок у розвиток системної ендотеліальної дисфункції, що лежить в основі всіх клінічних проявів ПЕ. Білок sFlt-1 має потужну антиангіогенну дію, зв'язуючи та пригнічуючи такі ангіогенні фактори, як плацентарний фактор росту (PlGF — placental growth factor) і фактор росту ендотелію судин (VEGF). Кільком дослідницьким групам вдалося довести, що в крові вагітних пацієнток вже за кілька тижнів до появи перших клінічних симптомів значно підвищується концентрація sFlt-1 одночасно зі зниженням PlGF [3,14,16,20,27,28]. Фактор росту плаценти PlGF належить до сімейства судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) і є одним із найважливіших регуля-

торів формування плаценти та васкуляризації її ворсин. Під час фізіологічного перебігу вагітності продукція PlGF починається з 8–10-го тижня гестації, характеризується різким його наростанням із досягненням максимальних значень на 28–30-му тижнях вагітності, а потім незначним зниженням цього показника. У жінок із патологічним перебігом гестаційного процесу в 92,5% випадків порушується продукція PlGF з початку вагітності, що характеризується достовірно нижчими значеннями цього показника протягом усього періоду гестації, відсутністю крутого підйому кривої, що характеризує його наростання, протягом I–II триместру і вираженого піку максимальних значень на 28-му тижні. Порушення ангіогенезу супроводжується недостатністю першої та другої хвилі інвазії цитотрофобласта і призводить до формування плацентарної недостатності, передчасних пологів, розвитку ПЕ [16,20,28]. Доведено, що ПЕ виникає внаслідок дисбалансу ангіогенних і антиангіогенних білків. Неодноразово показано, що ангіогенез у формуванні плацентарної васкулярної системи є ключовим процесом. І тому дисбаланс ангіогенних і антиангіогенних білків займає основну ланку в патогенезі ПЕ [4,6,7,12,15,17,19,21,23,27]. В огляді 12-ї Бергмаєрської конференції, проведеної під егідою Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC), узагальнено дані про поведінку ангіогенних факторів при ПЕ:

- на момент виникнення клінічних проявів ПЕ рівні sFlt-1 підвищені порівняно з вагітними, які мають нормальний артеріальний тиск (АТ);
- у жінок, схильних до ПЕ, рівні sFlt-1, імовірно, підвищуються протягом усієї вагітності, але значна різниця вже визначається за 5–6 тижнів до виявлення гіпертензії та протеїнурії;
- на момент прояву ПЕ рівень сироваткового sFlt-1 підвищується в поєднанні зі зниженням у кровотоку PlGF;
- як показник антиангіогенної активності запропоновано використовувати співвідношення sFlt-1/PlGF, що відображає зміну обох біомаркерів при ПЕ більш виражено, ніж окреме визначення будь-якого з цих факторів;
- відносний ризик (ВР) при послідовній зміні маркерів є вищим, ніж при кожному окремому вимірюванні. Примітно, що поєднання найменшого квартиля зміни PlGF і найбільшого квартиля зміни sFlt-1 пов'язано з ВР 35,3 (95% ДІ: 7,6–164,2) при ранній ПЕ та ВР 3,2 (95% ДІ: 1,4–7,0) при пізній ПЕ;

Таблиця 1

Алгоритм менеджменту вагітних з гіпертензивними розладами

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

• рівні sFlt-1 прямо пропорційні тяжкості протеїнуриї, але знаходяться в зворотній залежності від кількості тромбоцитів, терміну вагітності та маси тіла новонародженого з поправкою на термін вагітності. Серед жінок з ПЕ вищі рівні sFlt-1 відзначаються при ранньому прояві хвороби (до 37 тижнів) з більш тяжкими клінічними проявами та гіпотрофією новонароджених;

• рівні sFlt-1 і PlGF також диференціюють жінок із суперпеекклампсією (тобто хронічною гіпертензією в поєднанні з ПЕ) від жінок із хронічною гіпертензією без ПЕ.

Н. Stepan та співавт. [20,27] провели порівняння показників співвідношення sFlt-1/PlGF, отриманих у рамках імуноаналізу Elecsys®, і значень PlGF, отриманих у рамках аналізу Triage® (у проспективному, багатоцентровому дослідженні методом «випадок-контроль»), для діагностики ПЕ/HELLP-синдрому. До дослідження залучено жінок з європейських центрів перинатальної допомоги з одноплідною вагітністю: у 178 випадках підтверджено ПЕ, у 391 контрольному випадку — нормальний результат. Пацієнток у групі ПЕ/HELLP-синдрому згруповано парами зі здоровими жінками

з контрольної групи (1:2) відповідно до гестаційного тижня. Зразки крові, отримані в матері, проаналізовано з використанням (а) повністю автоматизованого аналізу Elecsys для визначення PlGF та імуноаналізу Elecsys для визначення sFlt-1 з двома граничними значеннями співвідношення sFlt-1/PlGF (ранній початок ПЕ (<34 тижнів) 38–85; пізній початок ПЕ (\geq 34 тижні) 38–110), а також (б) імуноаналізу Triage для визначення PlGF (з одним граничним значенням – <100 пг/мл). Проведено оцінку діагностичної ефективності та значущості [28]. Відповідно у 83 і 95 жінок виявлено ПЕ/HELLP-синдром із раннім або пізнім початком. Загальна діагностична ефективність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках імуноаналізу Elecsys (площа під фармакокінетичною кривою – AUC:0,941) була вищою, ніж при визначенні PlGF у рамках аналізу Triage (AUC:0,917). Чутливість і специфічність визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках імуноаналізу Elecsys становили 94,0% (95% ДІ: 86,5–98,0) і 99,4% (95% ДІ: 96,8–99,9) для ПЕ з раннім початком та 89,5% (95% ДІ: 81,5–94,8) і 95,4% (95% ДІ: 91,7–97,8) для ПЕ з пізнім початком. Чутливість і специфічність аналізу Triage склали 96,4% (95% ДІ: 89,8–99,3) і 88,5% (95% ДІ: 82,8–92,8) (ранній початок) та 90,5% (95% ДІ: 83–96) і 64,5% (95% ДІ: 57,8–70,9) (пізній початок). Отже, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF у рамках повністю автоматизованого імуноаналізу Elecsys забезпечує вищу діагностичну значущість, ніж визначення PlGF у рамках аналізу Triage, з більш оптимальною специфічністю для клінічного ведення вагітних жінок із підозрою на ПЕ/HELLP-синдром.

Мета дослідження – виявити зміни біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції; визначити доклінічні прояви ПЕ в багатоплідних вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження серед вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. До I (основної) групи увійшло 35 вагітних двійнею, яким запропоновано розроблений алгоритм спостереження; до II (контрольної) – 27 вагітних, яким проведено спостереження згідно із загальноприйнятими методами ведення багатоплідної вагітності. Стати-

стичну обробку результатів дослідження виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0».

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

Алгоритм профілактичних заходів, запропонований жінкам основної групи, був таким. Антіагрегатна терапія:

Як зазначалося вище, нормальна динаміка показника PlGF під час вагітності полягає в його поступовому зростанні протягом I та II триместрів із піковими показниками у 29–32 тижні і з подальшим його зниженням, тоді як у жінок із ПЕ він знижується. У разі вагітності, ускладненої ПЕ, рівень PlGF значно знижений щодо рівня для відповідного гестаційного віку. І найголовніше, таке зниження відзначається вже з I триместру, що дає змогу використовувати рівень PlGF як прогностичний маркер I триместру стосовно розвитку ранньої ПЕ [21,23,27]. Їхнім антагоністом є розчинна тирозинкіназа sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase). У разі фізіологічної вагітності існує нормальний баланс між цими показниками – синтезується певна кількість PlGF, який зв'язується з розташованими на поверхні шару ендотеліальних клітин рецепторами Flt-1 і сприяє вазодилатації маткових артерій. Надлишок PlGF «утилізується» роботою sFlt-1. Однак процес може піти не так, і через певні причини (остаточно не визначені) починається посилений синтез sFlt-1 при звичайній кількості PlGF, що синтезується. В організмі виникає дисбаланс, який призводить до посиленого зв'язування фактора росту плаценти тирозинкіназою. Через дефіцит вільного PlGF рецептори Flt-1 не отримують необхідної кількості проангіогенного фактора, що зумовлює вазоконстрикцію, маточні артерії залишаються звуженими, а кровотік стає прискореним. Саме ця ситуація запускає каскад подальших патофізіологічних змін, що призводять до серйозних розладів здоров'я у вагітної жінки і до проблем із ростом плода. Як зазначено вище, sFLT-1 – розчинний рецептор судинних факторів росту (у тому числі PlGF), проте за рахунок того, що він вільно циркулює в плазмі крові, може зв'язувати ангіогенні білки, тим самим набуваючи антиангіогенних властивостей [21,22,27,28].

Таблиця 2

Порогові співвідношення sFlt-1/PIGF для прогнозування високого ризику розвитку прееклампсії (за H. Zeisler, 2016)

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

Таблиця 3

Порогові величини співвідношення sFlt-1/PLGF [28]

Значення	Прогноз
< 38	Низька імовірність розвитку ПЕ (плацентарної дисфункції)
38–110	Проміжний результат — імовірність наявності плацентарної дисфункції та ризик розвитку ПЕ протягом 3–4 тижнів, рекомендовано повторне дослідження через тиждень
≥ 110	Висока імовірність наявності або розвитку ПЕ (плацентарної дисфункції) протягом 1 тижня
≥ 655	Критичний результат — потрібно розглянути індукцію пологів

Таблиця 4

Показники PIGF у групах дослідження (пг/мл)

Термін вагітності	I група (N=35)	II група (N=27)	P ₁₋₂
12–14 тижнів	109,3 (30,1–207,7)	105,3 (35,7–198,1)	0,01
20–22 тижнів	435,5 (108,3–621,1)	368,2 (101,6–542,8)	0,32
26–28 тижнів	604,9 (83,4–814,5)	568,6 (68,1–765,3)	0,04
32–34 тижнів	510,2 (58,7–723,6)	428,4 (44,1–679,8)	0,05

Примітки: P₁₋₂ — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при $p < 0,05$.

S. Verlohren і співавт. підтверджено високу діагностичну цінність співвідношення sFlt-1/PIGF у період від 20 до 34 тижнів вагітності як маркера ПЕ з чутливістю 95% і специфічністю 94% [27,28]. Так, S. Verlohren і співавт. ще в 2014 р. проведено дослідження типу «випадок-контроль» за участю 1149 пацієнток і визначено порогові величини співвідношення sFlt-1/PIGF для високого ризику розвитку ПЕ — ≥ 85 на терміні 20–33 + 6 тижнів і ≥ 110 на терміні понад 34 тижні гестації [27,28]. У подальшому ці дані підтверджено на підставі проспективного багатоцентрового когортного дослідження (500 спостережень одноплідних вагітностей), проведеного H. Zeisler і співавт. (2016), у якому визначено граничне співвідношення мінімального ризику розвитку ПЕ sFlt-1/PIGF, що становило < 38 (табл. 2) [32].

Саме тому в наведеному нами дослідженні у вагітних обох груп спостереження в термінах 26–28 тижнів та 32–34 тижні в обов'язковому порядку визначено показники співвідношення sFlt-1/PLGF для оцінки динаміки показників протягом вагітності, порогові величини яких зазначено в таблиці 3.

Результати дослідження та їх обговорення

У двох групах вагітних дихоріальною діамніотичною двійнею після допоміжних репродуктивних технологій визначено концентрацію циркулюючого проангіогенного фактора PLGF та встановлено динаміку його змін протягом прогресування вагітності, починаючи з 12 до 34-й тижнів вагітності (табл. 4, рис.).

У жінок основної та контрольної груп спостереження відмічено зростання рівня PIGF

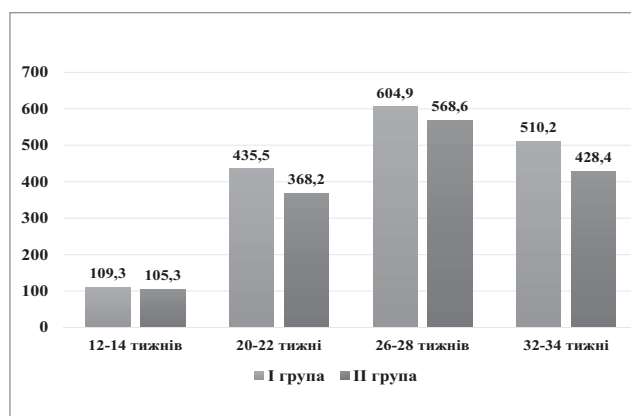


Рис. Динаміка змін рівня PIGF у групах дослідження (пг/мл)

Таблиця 5

Співвідношення sFlt-1/PlGF у групах дослідження

Термін	I група (N=35)	II група (N=27)	P ₁₋₂
26–28 тижнів	22,4 (4,8–37,2)	28,7 (6,6–40,8)	0,06
32–34 тижні	33,1 (22,9–66,3)	36,8 (23,6–130,1)	0,01

Примітки: P₁₋₂ — рівень значущості між групами I та II; статистично достовірно різниця при p<0,05.

до 28 тижнів — відповідно 604,9 (83,4–814,5) пг/мл та 568,6 (68,1–765,3) пг/мл. У терміні 26–28 тижнів в основній групі відзначено зниження рівня PlGF <100 пг/мл у 4 (11,4%) жінок, а в II групі — у 6 (22,2%), однак клінічних проявів ПЕ в пацієнток не виявлено. У терміні 32–34 тижні отримано результати PlGF <100 пг/мл у 6 (17,1%) жінок I групи проти 7 (25,9%) жінок II групи.

З аналізу визначення співвідношення sFlt-1/PlGF в терміні 26–28 тижнів основної та контрольної груп отримано такі дані — 22,4 (4,8–37,2) проти 28,7 (6,6–40,8);

У I групі встановлено 2 випадки помірної ПЕ в 32 та 33 тижні вагітності. У першому випадку отримано результат PlGF 63,2 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 51,7. У другому випадку виявлено такі результати PlGF — 58,7 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 66,3. У II групі встановлено 4 випадки ПЕ. Два випадки помірної ПЕ, що клінічно проявилися в 30 тижнів та мали такі дані лабораторних досліджень PlGF — 74,1 та 69,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 98,6 та 104,5. В 1 пацієнтки в терміні 32 тижні отримано дані лабораторних досліджень PlGF — 44,1 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 122,4 на тлі ознак гестаційної гіпертензії, але при подальшому динамічному моніторингу виявлено прогресування гіпертензії та через 6 днів встановлено діагноз тяжкої ПЕ з терміновим оперативним розродженням. Другий випадок тяжкої ПЕ, на тлі раніше встановленої гестаційної гіпертензії з 29 тижнів із мінімальною антигіпертензивною терапією, діагностовано в 34 тижні вагітності з рівнем PlGF

47,3 пг/мл, співвідношення sFlt-1/PlGF — 130,1. У цьому випадку варто зазначити, що при попередньому лабораторному дослідженні в 26 тижнів рівень PlGF був <100 (68,1) пг/мл, а співвідношення sFlt-1/PlGF — ≥38 (40,8). З аналізу отриманих результатів встановлено, що не у всіх випадках, в яких отримано рівень PlGF <100 пг/мл та співвідношення sFlt-1/PlGF ≥38, у подальшому діагностовано ПЕ, однак при подальшому спостереженні в цих пацієнток виявлено ознаки ендотеліальної дисфункції, які клінічно проявлялися синдромом затримки росту плода, дистресом одного або обох плодів, передчасними пологами.

Висновки

Антиангіогенний фактор sFlt-1 та проангіогенний фактор PlGF, а також їхнє співвідношення є перспективними маркерами в прогнозуванні та ранній діагностиці ПЕ при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій.

На основі простеження динаміки зростання співвідношення sFlt-1/PlGF можна спрогнозувати ранній розвиток ПЕ навіть без клінічних симптомів та прийняти рішення про можливість пролонгування вагітності або потребу термінового розродження.

Використання Triage PlGF та sFlt-1/PlGF слід широко впроваджувати у практику акушерів-гінекологів як прогностичного маркера для вчасного розпізнавання ПЕ для зменшення перинатальних ускладнень, як із боку матері, так і плода.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J, Souza J. (2014). Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology*. 121: 14–24.
- Alfaidy N et al. (2020). The Emerging Role of the Prokineticins and Homeobox Genes in the Vascularization of the Placenta: Physiological and Pathological Aspects. *Frontiers in Physiology*. 11: 591–850.
- Anil Kumar KV, Kavitha S, Sreekanth KS. (2021). Regulatory proteins in placental angiogenesis. *Biomedicine*. 41 (4): 694–700.
- Artomenko VV, Berlinska LI. (2018). Placentalnyy syndrom yak imovirnyi faktor ryzyku rozvytku preeklampsii (Ohliad literatury). *Zdorove zhenshchyny*. 6: 113–117. [Артьоменко ВВ, Берлінська ЛІ. (2018). Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку пreeклampsii (Огляд літератури). *Здоров'я жінки*. 6: 113–117].
- Belinda J, Ananth Karumanchi S. (2017). Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications. *Seminars in nephrology*. 37: 4.
- Binder J et al. (2021). Angiogenic markers and their longitudinal change for predicting adverse outcomes in pregnant women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 225 (3): 305-e1.

7. Boucoiran L, Thissier-Levy S, Wu Yr MD et al. (2013). Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies. *Am J Perinatol*. 30: 607–612.
8. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Vatish M. (2019). Randomized interventional study on prediction of preeclampsia / eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 74 (4): 983–990.
9. Cuffe JSM et al. (2017). Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 54: 104–110.
10. Deshpande JS et al. (2021). Unravelling the potential of angiogenic factors for the early prediction of preeclampsia. *Hypertension Research*. 44 (7): 756–769.
11. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Tuffnell D. (2019). Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. 393 (10183): 1807–1818.
12. Flint, Emma J et al. (2019). The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 98 (6): 700–707.
13. Ives, Christopher W et al. (2020). Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 76 (14): 1690–1702.
14. Jim B, Phipps E, Polsani S. (2013). Emerging New Biomarkers of Preeclampsia. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 20 (3): 271–279.
15. Kenny LC, Black MA, Poston L et al. (2014). Early pregnancy prediction of pre-eclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 64 (3): 644–652.
16. Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelszen P, Mol B, Pajkrt E. (2012). Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 119: 778–787.
17. Nzelu D et al. (2020). First trimester serum angiogenic and anti-angiogenic factors in women with chronic hypertension for the prediction of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 222 (4): 374-e1.
18. Poon, Lina C et al. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 145 (1): 1.
19. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. (2020). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
20. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H et al. (2008). A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 21 (1): 9–23.
21. Saleh Langeza et al. (2018). The predictive value of the sFlt-1 / PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertension*. 14: 222–227.
22. Stanca Melincovici C et al. (2018). Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 59 (2): 455–467.
23. Stepan H et al. (2015). Implementation of the sFlt-1 / PLGF ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 45 (3): 241–246.
24. Stepan H et al. (2016). A comparison of the diagnostic utility of the sFlt-1 / PlGF ratio versus PlGF alone for the detection of preeclampsia / HELLP syndrome. *Hypertension in pregnancy*. 35 (3): 295–305.
25. Thilaganathan B. (2017). Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49: 7–9. doi: 10.1002/uog.17378.
26. Umaphathy A, Chamley LW, James JL. (2020). Reconciling the distinct roles of angiogenic / anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*. 23 (2): 105–117.
27. Verlohren S et al. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1 / PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 27: 42–50.
28. Verlohren S, Dröge LA. (2020). The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
29. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. (2019). Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *Bmj*: 366.
30. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. (2019). The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Frontiers in Microbiology*. 10: 1924.
31. World Health Organization. (2021). WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia.
32. Zeisler H et al. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 374: 13–22.

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>.

Романенко Тамара Григорівна — д.мед.н., проф. кафедри акушерства та гінекології №1 НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1948-8387>.

Стаття надійшла до редакції 18.03.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 616.006.61+618.16

В.В. Дунаєвська¹, Т.Ф. Татарчук²

Оцінка ефективності клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії

¹Національний інститут раку, м. Київ, Україна²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 16-23; doi 10.15574/HW.2022.160.16

For citation: Dunaevskaya VV, Tatarchuk TF. (2022). Efficacy assessment of the clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 16-23; doi 10.15574/HW.2022.160.16.

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви високого ступеня злоякісності звичайного типу асоційовані з інфекцією, викликовою вірусом папіломи людини, тоді як диференційована інтраепітеліальна неоплазія вульви виникає найчастіше на тлі склерозуючого і атрофічного ліхена в жінок у менопаузі. Дослідити ці види інтраепітеліальної неоплазії можна за допомогою методів дерматоскопії та вульвоскопії.

Мета — оцінити ефективність клініко-дерматоскопічного та вульвоскопічного дослідження при вульварній інтраепітеліальній неоплазії.

Матеріали та методи. Застосовано дерматоскопічний та вульвоскопічний методи дослідження, проведено їх порівняння з гістологічним результатом та визначено найефективніший із них за умови вищої ймовірності запідозрити передрак вульви.

Результати. Залучено 170 пацієнток, які проходили обстеження в поліклінічному відділенні Національного інституту раку у 2017–2021 рр. У 100 (58,82%) жінок діагностовано вульварну інтраепітеліальну дисплазію звичайного типу, у 70 (41,17%) пацієнток — диференційованого типу.

Висновки. Встановлено, що вища ймовірність запідозрити передрак і більш точне взяття біопсії зафіксовані при дерматоскопії. У пацієнток, яким виконано дерматоскопію, виявлення HSIL становило 98%, а при вульвоскопії — 75% порівняно з гістологічним висновком.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви, дерматоскопія, вульвоскопія, вірус папіломи людини.

Efficacy assessment of the clinical dermoscopy and vulvoscopy examination in vulvar intraepithelial neoplasia

V.V. Dunaevskaya¹, T.F. Tatarchuk²¹National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine²Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine, Kyiv

High grade squamous intraepithelial lesions of the vulva of the usual type are associated with infection caused by human papillomavirus, while differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva develops most often on the background of vulvar lichen sclerosus et atrophicus in postmenopausal women. These types of intraepithelial neoplasia can be analyzed using dermoscopy and vulvoscopy methods.

Purpose — to evaluate the effectiveness of clinical dermoscopy and vulvoscopic examination in vulvar intraepithelial neoplasia.

Materials and methods. This research paper presents the results of using dermoscopy and vulvoscopy examination methods, their comparison with the histological result and determining the most effective of these methods taking into account a higher probability of suspected precancerous lesions of the vulva.

Results. The study involved 170 patients who were examined in the outpatient department of the National Cancer Institute in 2017–2021. 100 (58.82%) patients were diagnosed with the usual type vulvar intraepithelial neoplasia, 70 (41.17%) patients — of the differentiated type.

Conclusions. The study results proved that dermoscopy was more exact to suspect precancer and a more accurate biopsy taking was fixed. The detection of HSIL was 98% in patients who underwent dermoscopy and those who had vulvoscopy — 75%, compared with histological findings.

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 all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: squamous intraepithelial lesions of the vulva, dermoscopy, vulvoscopy, human papillomavirus.

Вступ

Етіологія диференційованої вульварної інтраепітеліальної неоплазії (ВІН) невідома. Вірус папіломи людини (ВПЛ) з осередків ураження виділяється вкрай рідко і в переважній більшості випадків не відіграє ролі в патогенезі ВІН.

Передбачається, що досить висока проліферативна активність клітин диференційова-

ної ВІН є фактором ризику їх трансформації в плоскоклітинну карциному [1,2,4]. Диференційована ВІН діагностується переважно на ділянках, прилеглих до плоскоклітинної карциноми вульви, або в пацієнток, оперованих раніше з приводу карциноми (до 40% випадків) [3,5,10].

Факторами ризику інтраепітеліального ураження вульви тяжкого ступеня (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL) вважають

прояв ВПЛ-інфекції у вигляді гострих кондилом, куріння, а також застосування імуномодулюючих препаратів для лікування хронічних аутоімунних захворювань [6–8].

Диференційована ВІН виникає найчастіше на тлі склерозуючого і атрофічного ліхена вульви в жінок у менопаузі [8].

Під час дерматоскопії при диференційованій ВІН визначаються множинні судини, найчастіше представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, рівномірно розподілених на рожевому або біло-рожевому тлі [9].

Зазначається, що малігнізація і прогресія пухлини характеризуються появою широкої різноманітності судин, у тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок [11,12,14,15].

Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні та множинні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки, де починаються інвазії [13,16,17].

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування методів дерматоскопічного або вульвоскопічного дослідження ВІН; порівняти ці методи та встановити, за допомогою якого з них існує вища ймовірність запідозрити передрак вульви; провести зіставлення із гістологічним висновком.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 170 жінок із ВІН, які спостерігалися в Національному інституті раку у 2017–2021 рр., серед яких 100 жінок були репродуктивного віку, 70 пацієнток — менопаузального віку. Перед біопсією усім пацієнткам виконано вульвоскопію та дерматоскопію з визначенням місць біопсії. У 100 (58,82%) пацієнток діагностовано ВІН звичайного типу, у 70 (41,17%) жінок — ВІН диференційованого типу. Клінічними проявами були мультифокальні або великі ураження. А також найчастішим суб'єктивним симптомом був свербіж, що спостерігався більш ніж у половини (60%) пацієнток. При прогресуванні захворювання діагностовано біль і дизурії.

Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження вульви високого ступеня злоякісності асоційовані з інфекцією, викликаною ВПЛ, переважно в жінок репродуктивного віку. У пацієнток ВІН високого ступеня ураження діагностовано у віці 32–55 років (середній вік — 43,5 року). У цій групі пацієнток визначено ВПЛ 16, 18, 31, 33 типів.

ВІН диференційованого типу діагностовано в пацієнток віком 55–77 (середній вік — 66 років) років.

Усім пацієнткам менопаузального та репродуктивного віку проведено біопсію після вульвоскопії та/або дерматоскопії. У біоптаті при ВІН високого ступеня ураження звичайного типу визначено клітинну атипію епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (1:1), нерівність контурів ядер із грубим хроматином, часту втрату полярності, ядра містять грубий хроматин.

Для диференційованої ВІН не характерне виражене порушення архітекτονіки тканин і наявність великої кількості клітин з атиповими і поліморфними ядрами. А також для діагностики диференційованої ВІН необхідна клітинна атипія в базальному шарі. Іншими ознаками є: гіперхромазія клітин базального шару, мітози в клітинах базального шару, великі кератиноцити з рясною еозинофільною цитоплазмою — експерти визнали додатковими. Єдиного підходу до вибору імуногістохімічних маркерів, які підвищують точність діагностики диференційованої ВІН, немає. Найчастіше використовують p53, Ki-67, p16.

Одним з основних неінвазивних методів дослідження шкіри і слизових оболонок *in vivo* є дерматоскопія, що дає змогу отримати додаткову інформацію про невидимі під час огляду неозброєним оком внутрішньошкірні структури, розташовані в межах епідермісу, дермо-епідермального з'єднання і сосочкового шару дерми [4,12,13]. Алгоритм дерматоскопічної діагностики передбачає: оцінку морфології судинних структур та їх розподілу, оцінку характеру лущення (колір і розташування лусочок), оцінку симптомів, пов'язаних зі змінами в межах волосяних фолікулів, опис додаткових дерматоскопічних ознак (у тому числі опис кольору і форми додаткових дерматоскопічних структур) і «специфічних» симптомів, характерних для окремих дерматозів. Дерматоскопічна картина може варіювати залежно від форми й стадії захворювання, локалізації висипань і характеризуватися не тільки набором специфічних ознак, але й поєднанням більш типових структур із неспецифічними симптомами.

Наш досвід діагностики дає змогу зробити висновок, що клінічна, вульвоскопічна і дерматоскопічна картина ВІН звичайного типу може бути представлена варіабельними ознаками. Дерматоскопічні характеристики включають: нерівномірно розташовані в межах висипань

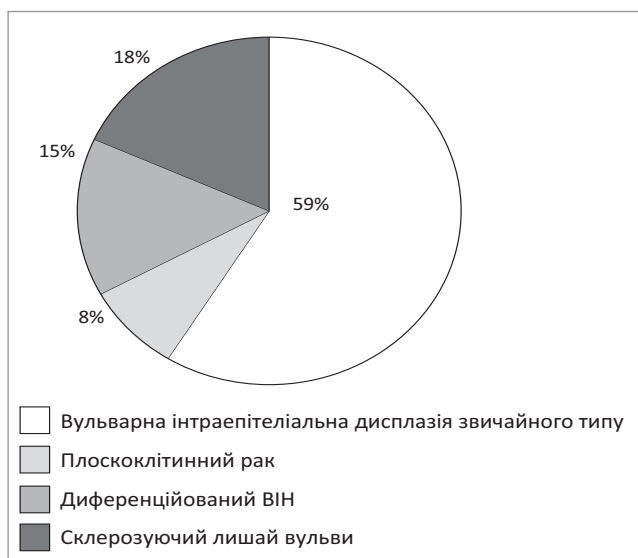


Рис. 1. Розподіл діагнозів пацієнток після дослідження

ділянки рожевого, рожево-червоного, молочно-рожевого і білого відтінків, безструктурні непрозорі білі ділянки різних форм (клінічно відповідні гіперкератотичні ділянки в межах висипань) і хаотично розкидані множинні судини, частіше представлені точковими судинами і судинами за типом клубочків, рідше — лінійними і лінійновигнутими структурами.

Основними цілями вульвоскопії є вивчення стану епітелію вульви, визначення локалізації й меж осередка ураження, змін, підозрілих щодо злоякісності. Слід пам'ятати, що не існує кореляції між вульвоскопічною і гістологічною картинами, однак прицільний забір матеріалу при вульвоскопії істотно підвищує інформативність гістологічного дослідження [2,3]. При вульвоскопії спочатку роблять візуальний огляд вульви з прилеглими до неї ділянками без кольпоскопа. Потім вульву оглядають у кольпоскоп без забарвлення (проста вульвоскопія) при 7,5-кратному збільшенні з метою оцінки загальної структури епітеліального покриву і виявлення аномальних ділянок. Наступним етапом є виконання розширеної вульвоскопії. При цьому застосовують традиційні кольпоскопічні розчини — 5-відсотковий розчин оцтової кислоти, 2-відсотковий водний розчин Люголя, 2-відсотковий розчин толуїдиновий синій.

Характерними ознаками є папули і бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпігментація, множинні ацетобілі ділянки, які дещо виступають над поверхнею. Патологічні осередки чергуються з нормальною шкірою. Якщо в осередку ураження немає гіперкератозу, то візуалізується патологічна судинна мережа, для

якої характерний горизонтальний ріст судин, і груба нерівномірна мозаїка і/або пунктація. Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні й множинні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки, де починаються інвазії.

Визначено низку клінічних характеристик 170 пацієнток, у тому числі вік, тривалість захворювання, наявність інфекції ВПЛ, кількість уражень і статус куріння.

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

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою «SPSS 18.0» для «Windows» (SPSS — пакет програм для обробки статистичних даних для загальних наук) («IBM Corp.», «Amunk», NY) і за допомогою t-тестів парної вибірки, а рівень значущості становив $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі гістологічного висновку серед досліджуваних 170 пацієнток у 100 (58,82%) жінок репродуктивного віку діагностовано вульварну інтраепітеліальну дисплазію звичайного типу; із 70 пацієнток менопаузального віку в 14 (8,24%) жінок — плоскоклітинний рак, у 25 (14,7%) жінок — диференційований ВІН, а в 31 (18,24%) пацієнтки — склерозуючий ліхен вульви (СЛВ) (рис. 1).

Клінічно ураження на вульві в 70 пацієнток менопаузального віку мали вигляд гіперкератотичного розростання, представлені матовими гомогенними структурними зонами білого кольору з хаотичним розташуванням, розмір яких варіював. На їхній поверхні і також у центральній еритематозній частині осередка ураження визначалися хаотично розташовані лусочки білого кольору. У цей час виділяють три основні патерни клінічних проявів диференційованої ВІН: білі бляшки; тонкі рожево-червоні бляшки; червона глазурована пляма.

Висипання складно відрізнити від фонових змін, викликаних склерозуючим і атрофічним ліхеном.

Оскільки диференційована ВІН виникає частіше на тлі склерозуючого й атрофічного ліхена, то в разі проведення вульвоскопії визначаються лише ознаки дерматозу: біла зморщена шкіра, нагадує цигарковий папір (рис. 2).

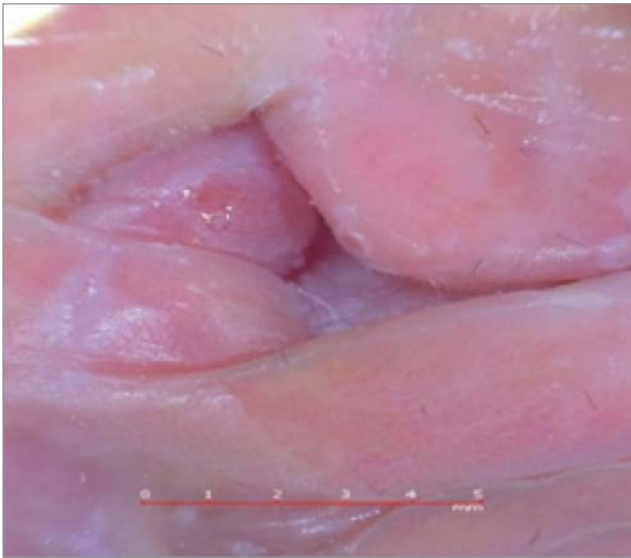


Рис. 2. Дерматоскопія диференційованої вульварної інтраепітеліальної неоплазії



Рис. 3. Вульварна інтраепітеліальна неоплазія диференційованого типу

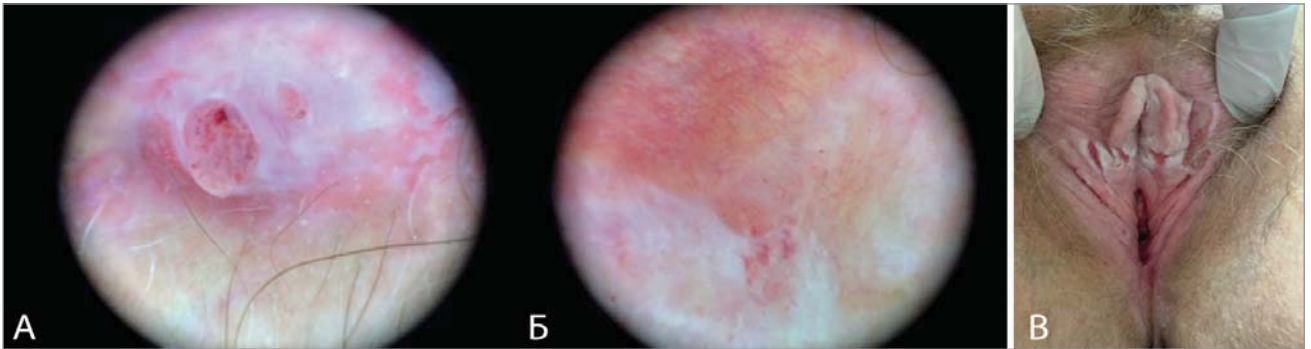


Рис. 4. Плоскоклітинний рак вульви: А, Б — дерматоскопія; В — вульвоскопія

Важливо, що візуалізація диференційованої ВІН не поліпшується при використанні тесту з оцтовою кислотою (рис. 3). На основі порівняльного аналізу дерматоскопічної картини СЛВ, диференційованої ВІН і плоскоклітинної карциноми вульви запропоновано розглянути в якості прогностично несприятливих симптомів появу поліморфізму судин, переважання фонових ділянок білого кольору і виразки. Відзначається, що малігнізація і прогресія пухлини характеризуються появою широкої різноманітності судин, у тому числі вигнутих, точкових, лінійно-звивистих і судин у вигляді шпильок.

За результатами дерматоскопії у 25 (14,7%) із 70 пацієток зі встановленим диференційованим ВІН визначалися множинні судини, найчастіше представлені у вигляді вигнутих або коротких звивистих (змієподібних) судинних структур, рівномірно розподілених на рожево-біло-рожевому тлі. У 14 (8,23%) пацієток, яким гістологічно підтверджений плоско-

клітинний рак (рис. 4), крім безструктурних ділянок білого відтінку, у межах утворень спостерігалися рожево-червоні зони, на тлі яких розташовувалися множинні судини різного діаметра у вигляді точок і клубочків. При СЛВ в 31 (18,23%) пацієтки (рис. 5) під час дерматоскопії візуалізувалися тонкі деревоподібні судини, що свідчить про доброякісну патологію, на відміну від плоскоклітинного раку вульви, де виявляються грубі, точкові судини, присутні у верхніх відділах епітелію.

Основним же методом діагностики вульварної патології є гістологічне дослідження вульви. Усі підозрілі ділянки піддаються біопсії. Біопсію виконують із найбільш змінених ділянок, при цьому кількість біоптатів має бути більше одного. Бажано, щоб хоча б в один біоптат потрапила незмінена поверхня вульви. Якщо об'єктом біопсії є виразкові ураження, то ця вимога стає обов'язковою. У біоптаті при ВІН визначається клітинна атипія епітелію з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням (1:1),

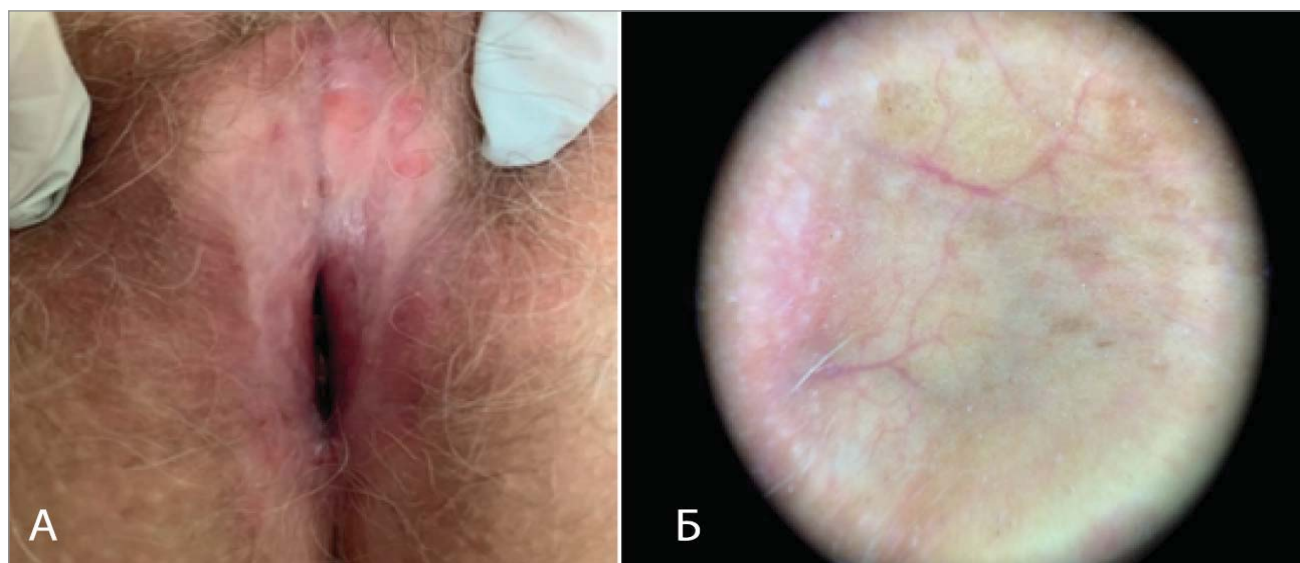


Рис. 5. А — склерозуючий ліхен вульви; Б — дерматоскопія склерозуючого ліхена вульви



Рис. 6. Фото тесту з оцтовою кислотою

нерівність контурів ядер із грубим хроматином, часта втрата полярності ядра містять грубий хроматин. Атипові клітини можуть виявлятися у всій товщі епітелію. Мітотичні фігури, у тому числі атипові.

У 80 (80%) зі 100 пацієнток репродуктивного віку під час проведення біопсії діагностовано ВІН звичайного типу, тоді як у 20 (20%) зі 100 пацієнток — пігментований ВІН. За результатами вульвоскопії для ВІН звичайного типу характерними ознаками були папули і бляшки з рівною або бородавчастою поверхнею, гіперпигментація, множинні ацетобілі ділянки, які дещо виступають над поверхнею.

Вульвоскопія дає змогу встановити межі осередка ураження, виявити сателітні і множин-

ні осередки, які не визначаються неозброєним оком, а також ділянки початкової інвазії.

Для поліпшення візуалізації змін слизової оболонки, у тому числі спричинених ВПЛ, застосували тест із розведеною оцтовою кислотою. На осередки ураження або на ділянку слизової оболонки наносили 5-відсотковий, а в пацієнток із вираженим больовим синдромом — 3-відсотковий розчин оцтової кислоти з часом експозиції 5 хв. При цьому уражена тканина набувала білого кольору (ацетобілі ділянки) [16]. Слід враховувати, що поява ацетобілого фарбування можлива в ділянці присінка піхви, у тому числі при папіломатозі присінка піхви, а також при запальних змінах вульви будь-якої природи або при травмі (рис. 6).

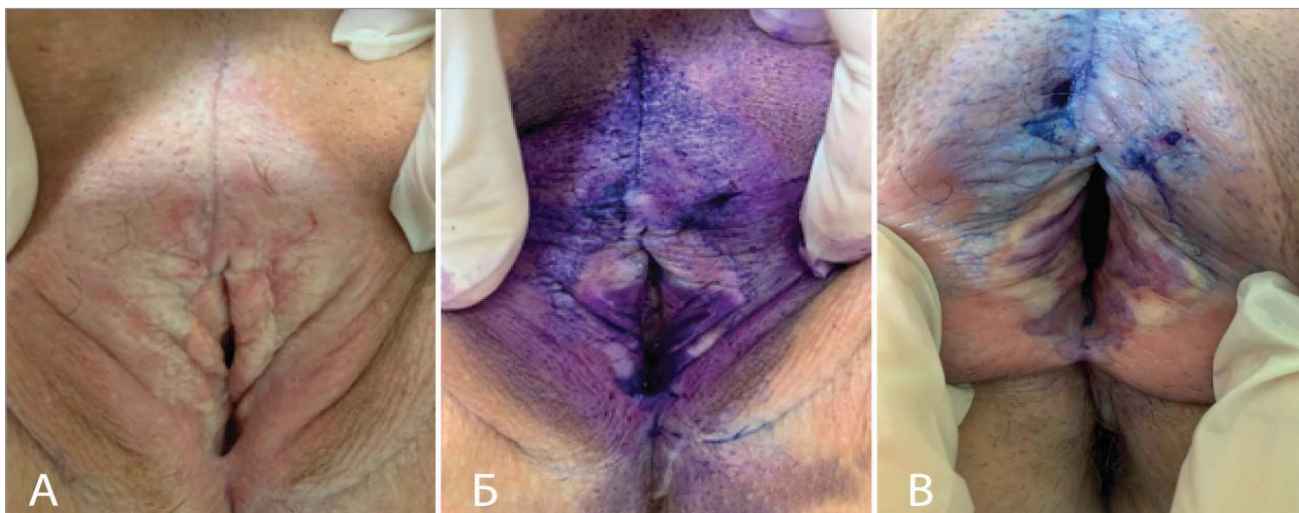


Рис. 7. Проба Колінза: А — до проведення; Б — після нанесення розчину толуїдинового синього; В — після проведення

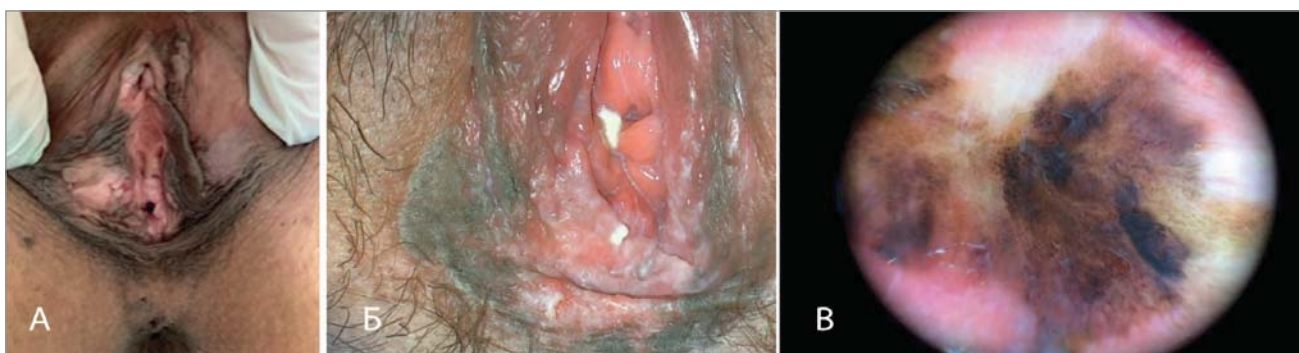


Рис. 8. А, Б — пігментований HSIL, В — дерматоскопія пігментованого HSIL

Також пацієнткам проводили тест Колінза. На осередки ураження наносили 1-відсотковий розчин толуїдиновий синій (час експозиції — 3–5 хв), а потім знебарвлювали розведеною 2–3-відсотк вою оцтовою кислотою (рис. 7). Усі ділянки епітелію, для яких характерна висока ядерна активність, зберігали синє забарвлення. Синє забарвлення характерне не тільки для атипового епітелію, але й для часткового пошкодження цілісності епітелію, а також паракератозу.

Виявити ряд патологічних змін дає змогу тест Шіллера. Під час проведення розширеної кольпоскопії шийку матки і вагіну обробляють препаратом із вмістом йоду. У нормі ділянка дослідження стає темно-коричневого кольору.

Пігментований варіант ВІН характеризувався світло-коричневого кольору висипного елемента, на тлі якої під час проведення дерматоскопії визначалися ділянки, що нагадують церебриформні структури і ділянки з паралельно розташованими множинними точками коричневих відтінків [16] (рис. 8).

Патологічні осередки чергуються з нормальною шкірою. Якщо в осередку ураження немає

гіперкератозу, то візуалізується патологічна судинна мережа, для якої характерний горизонтальний ріст судин, і груба нерівномірна мозаїка і/або пунктація.

Отже, у 100 (58,8%) пацієток діагностували при розширеній вульвоскопії ВІН, як пігментованого типу, так і непігментованого, що чітко візуалізувалося при пробі з оцтовою кислотою (різка поява щільного ацетобілого епітелію). У цих випадках дерматоскопія була не потрібна. А вульвоскопічний діагноз повністю підтвердився гістологічно (рис. 9 А, Б). На відміну від ВІН диференційованого типу, плоскоклітинного раку на тлі СЛВ і самого СЛВ, де вульвоскопії було недостатньо, проводили дерматоскопію в 70 (41,2%) жінок (рис. 9 Б).

При вульвоскопії біопсію взяли в 6 (8,6%) із 70 пацієток, як наслідок — недодіагнований рак вульви, тоді як при дерматоскопії краще візуалізувалися судинні ознаки, а прицільно взята біопсія дала змогу встановити рак у 14 (20,0%) із 70 пацієток. При дослідженні СЛВ, діагнованому в 31 (44,3%) пацієтки, різниці в діагнозі після вульвоскопії і дерматоскопії не виявили. Діагноз ВІН диференційо-

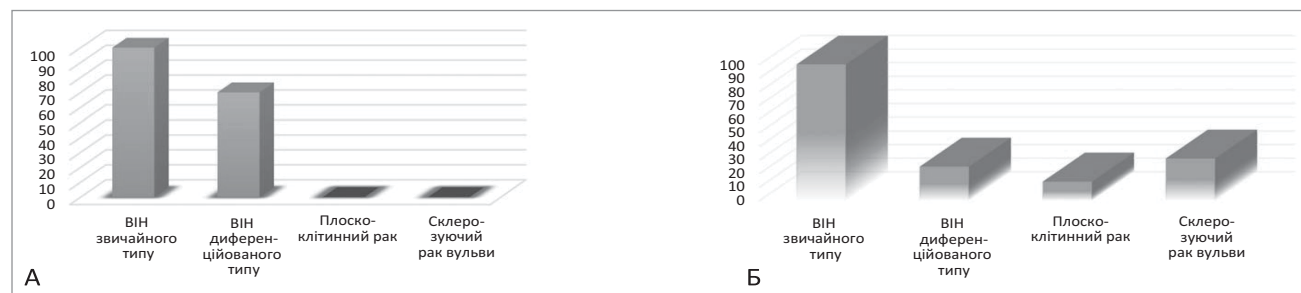


Рис. 9. Розподіл пацієнток до (А) і після (Б) дослідження

Таблиця

Результати діагностування вульварної інтраепітеліальної неоплазії, склерозуючого ліхена вульви й раку при вульвоскопії та дерматоскопії в пацієнток, абс. (%)

Діагноз	Метод діагностики	До дослідження	Після дослідження
ВІН звичайного типу	Вульвоскопія, біопсія	100 (58,8)	100 (58,8)
ВІН диференційованого типу	Вульвоскопія, біопсія	70 (41,2)	5 (2,9)
	Дерматоскопія, біопсія		25 (14,7)
Плоскоклітинний рак	Вульвоскопія, біопсія		6 (3,5)
	Дерматоскопія, біопсія		14 (8,2)
СЛВ	Вульвоскопія/ дерматоскопія, біопсія		31 (18,2)

ваного типу встановили лише в 5 (7,1%) із 70 пацієнток після вульвоскопії і в 25 (35,7%) пацієнток — після дерматоскопії, де провели мультифокусну біопсію, орієнтуючись на судинні ознаки (грубі точкові судини або у вигляді ком, «чудернацьких» фігур), що краще помітні при збільшенні (табл.).

Висновки

Під час порівняння результатів біопсії після вульвоскопії та після дерматоскопії встановлено, що виявлення передраку вульви є значно вищим після дерматоскопії, ніж після вульвоскопії. Під час вульвоскопії не так видно судинні мережі, як після дерматоскопії, а саме ці судини є характерною ознакою для ВІН тяжкого ступеня злоякісності та раку. Також слід

зазначити, що в пацієнток, яким проведено дерматоскопію, виявлення HSIL становить 98%, а під час вульвоскопії — лише 75% порівняно з гістологічним висновком. При вульвоскопії не видно судин у вигляді крапок, ком, саме тому є така похибка в результатах гістології. Крім того, при ВІН звичайного типу, яка чітко реагує на оцтову кислоту, імовірність запідозрити патологію і правильно взяти біопсію прирівнюється до 100%, а при плоскоклітинному раку на тлі атрофії вульви ймовірність пропустити передрак і рак сягає 45%. Тому дерматоскопія для діагностики передракових уражень і раку вульви є дуже перспективним та ефективним методом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Baliga SHA. (2012). Atlas of colposcopy. Moscow: GEOTAR-Media: 248.
- Barisani A, Dika E, Fanti PA, De Iaco P, Tosti G, Patrizi A et al. (2017). Dermoscopic findings of vulvar intraepithelial neoplasia: a series of four cases. Br J Dermatol. 176 (1): 227-230. doi: 10.1111/bjd.14796.
- Bornstein J, Sideri M, Tatti S, Walker P, Prendiville W, Haefner HK. (2012). Terminology of the vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. J Low Genit Tract Dis. 16 (3): 290-295. doi: 10.1097/LGT.0b013e31825934c7.
- Bowling J. (2013). Diagnostic dermatoscopy. Illustrated guide. trans. with English under ed. A.A. Kubanovoy. Moscow: Panfilov Publishing House: BINOM. Knowledge laboratory: 160.
- Dasgupta S, Ewing-Graham PC. (2018). Intraepithelial neoplasia (dVIN): the most herkeratins 13 and 17. Virchows Arch. 473 (6): 739-747. doi: 10.1007/s00428-018-2436-8.
- Errichetti E, Stinco G. (2015). The practical usefulness of dermatoscopy in general dermatology. G. Ital. Dermatol. Venereol. 150 (5): 533-546.
- Errichetti E, Stinco G. (2016). Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. Dermatol. Ther. (Heidelb). 6 (4): 471-507. doi: 10.1007/s13555-016-0141-6.
- Errichetti E, Zalaudek I, Kittler H, Apalla Z, Argenziano G, Bakos R et al. (2020). Standardization of dermoscopic

- terminology and basic dermoscopic parameters to evaluate in general dermatology (non-neoplastic dermatoses): an expert consensus on behalf of the International Dermoscopy Society. *Br. J. Dermatol.* 182 (2): 454–467. doi: 10.1111/bjd.18125.
9. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. (2016). Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology.* 48 (4): 291–302. doi: 10.1016/j.pathol.2016.02.015.
 10. Jin C, Liang S. (2019). Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med.* 143 (6): 768–771. doi: 10.5858/arpa.2018-0019-RS.
 11. Lewis N, Blanco LZ, Maniar KP. (2017). p16 Expression and biological behavior of flat vulvar low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). *Int J Gynecol Pathol.* 36 (5): 486–492. doi: 10.1097/PGP.0000000000000364.
 12. McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel Doeberitz M et al. (2017). HPV-independent differentiated vulvar intraepithelial b, neoplasia (dVIN) is associated with an aggressive clinical course. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 36 (6): 507–516. doi: 10.1097/pgp.0000000000000375.
 13. Ostergard S, Vorbeck CS, Meinert M. (2018). Vulvar intraepithelial neoplasia. *Ugeskr.Laeg.* 80 (20): V12170931.
 14. Swarts DRA, Voorham QJM, van Splunter AP, Wilting SM, Sieet D et al. (2018). Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med.* 7 (9): 4542–4553. doi: 10.1002/cam4.1633.
 15. Tosti G, Iacobone AD, Preti E, Vaccari S, Barisani A, Pennacchioli E et al. (2018). The role of photodynamic therapy in the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Biomedicines.* 6 (1): 13. doi: 10.3390/biomedicines6010013.
 16. Vaccari S, Barisani A, Preti EP, Dika E, Fanti PA, Patrizi A et al. (2018). Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar squamous cell carcinoma: differential dermoscopic features in a case series, and a progression model. *Clin Exp Dermatol.* 43 (4): 469–471. doi: 10.1111/ced.13380.
 17. Van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LFAG, Grefte JMM, Bult P, Wiersma A et al. (2013). Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 26 (6): 874–880. doi: 10.1038/modpathol.2012.235.

Відомості про авторів:

Дунаєвська Вікторія Вікторівна — к.мед.н., лікар вищої категорії, ст.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України»; онкогінеколог Національного інституту раку. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43. <https://orcid.org/0000-0003-2949-7623>.

Татарчук Тетяна Феофанівна — д.мед.н., проф., чл.-кор. НАМН України, гол.н.с. відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-5498-4143>.

Стаття надійшла до редакції 6.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 618.177-089.888.11:618.3-022.36-071.1:612.017:612.115

О.І. Кротік

Стан імунної та гемокоагуляційної систем у динаміці вагітності після ДРТ у жінок 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. 3(160): 24-30; doi 10.15574/HW.2022.160.24

For citation: Krotik OI. (2022). The state of the immune and haemocoagulation systems in the dynamics of pregnancy after ART in women with a history of sexually transmitted infections. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 24-30; doi 10.15574/HW.2022.160.24.

Мета — проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом, (ІПСШ) в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проаналізовано функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у 200 вагітних з ІПСШ в анамнезі після ДРТ. I (основна) група — 100 вагітних із прегравідарною підготовкою перед циклом ДРТ, акушерським та перинатальним супроводженням і розродженням відповідно до розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичної методики та лікувально-профілактичних схем; II (основна) група — 100 вагітних, які одержували загальноприйняті прогностичні та лікувально-профілактичні заходи. Контрольна група — 100 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Жінкам проведено поглиблене імунологічне обстеження. Статистичну обробку результатів досліджень здійснено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0».

Результати. Показано зниження рівнів лімфоцитів із властивостями природних кілерів (CD56+) протягом гестаційного періоду у вагітних I групи проти II групи; рівень загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплементу (CH50) у I групі вагітних повільно зростав зі збільшенням гестаційного терміну; наприкінці II триместру відбувалося зниження рівня CH50; у III триместрі вагітності рівень CH50 у II групі становив $123 \pm 6,7$ у.о., але в I групі цей показник залишався вищим. Протягом II та III триместрів гестації в I групі вагітних спостерігалось зменшення імунорегуляторного коефіцієнта внаслідок адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи. У період остаточного формування плацентарного бар'єру у вагітних I групи повільно подовжувався активований частковий тромбопластиновий час зі збільшенням гестаційного терміну і відрізнявся від показників у II групі; відбувалося повільне скорочення активованого часу рекальцифікації протягом II та III триместрів гестації у вагітних I групи; поступове зменшення рівня продуктів деградації фібрину та фібриногену, на відміну від аналогічного показника в II групі, у якій відмічалось поступове його збільшення. Рівень стабільного метаболіту тромбосану (TxB₂) у II триместрі зменшувався в 2 рази та був нижчим, ніж у II групі; рівень стабільного метаболіту простагліну (6-кето-ПГF_{1α}) підвищувався і в III триместрі. Це призводило до зростання в I групі балансу Pgl₂/TxA₂, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності.

Висновки. Розроблення та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі, а також медикаментозне коригування протягом вагітності сприяють підвищенню адаптаційного компенсаторно-приспосувального потенціалу в імунному та гемокоагуляційному гомеостазі матері та перинатальній охороні плода. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, система «мати–плацента–плід», імунний гомеостаз, гемокоагуляційний гомеостаз.

The state of the immune and haemocoagulation systems in the dynamics of pregnancy after ART in women with a history of sexually transmitted infections

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to analyze the dynamics of laboratory parameters of functioning of the immune and haemocoagulation systems in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pregravid preparation before cycles of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. The functioning analysis of the immune and hemocoagulation systems of 200 pregnant women with a history of STIs after ART has been conducted. Group I (main) consisted of 100 pregnant women with pregravid preparation before the ART cycle, obstetric and perinatal support and delivery in accordance with the medical and organizational algorithms developed by our team, prognostic methods and treatment and preventive schemes; Group II (main) — 100 pregnant women who were treated using generally accepted prognostic, therapeutic and preventive measures. The control group is 100 practically healthy pregnant women with a favorable reproductive history and an uncomplicated course of pregnancy. The women underwent an in-depth immunological examination. Statistical processing of research results was carried out with the use of programs «Microsoft Excel 5.0» and «Statistica 8.0».

Results. It is demonstrated a significant decrease ($p < 0.05$) in lymphocyte levels with properties of natural killers (CD56+) during the gestational period in pregnant women of Group I against Group II; the level of total hemolytic activity of the classical complement activation pathway (CH₅₀) in Group I of pregnant women increased steadily with increasing gestational age; at the end of the II trimester, there was a significant decrease in CH₅₀; in the III trimester of pregnancy, the level of CH₅₀ in Group II was 123 ± 6.7 , but in the Group I this figure remained higher. Throughout the II and III trimesters of gestation, there was a probable decrease ($p < 0.05$) of the immunoregulatory coefficient in Group I of pregnant women, due to adequate correction of derivative immunological disorders, compared with pregnant women of Group II.

During the residual formation of the placental barrier in Group I pregnant women the active partial thromboplastin time increased significantly during the gestational period and differed significantly from the indicators of Group II; there was a general decrease in the active recalcification

time during the II and III trimesters of pregnancy in women of the Group I; a gradual decrease in the level of fibrin and fibrinogen degradation products, unlike the analogous indicator in the Group II, which showed a gradual increase. The level of stable thromboxane metabolite (TxB₂) in the II trimester decreased twofold and was lower than in Group II; the level of stable prostacyclin metabolite (6-keto-PGF_{1α}) increased in the III trimester. This led to an increase of Pgl₂/TxA₂ balance in Group I, which corresponded to the physiological requirements of systemic and organ hemodynamics during pregnancy.

Conclusions. Development and implementation of effective pregravid preparation before ART cycles in women with a history of STIs and medical correction during pregnancy helps to increase an adaptive compensatory and an adaptive potential in the immune and haemocoagulatory homeostasis of the mother and perinatal protection of the fetus.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution specified in the article. The study received informed consent from the women.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: sexually transmitted infections, pregravid preparation, mother–placenta–fetus system, immune homeostasis, haemocoagulatory homeostasis.

На сьогодні добре відомим є вплив наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом, (ІПСШ) у збереженні вагітності, так само, як і те, що чільне місце в порушенні імунологічної толерантності і рівноваги належить ушкоджувальним інфекційним факторам [3,11,21,25]. З розвитком інфекційної імунології з'ясувалося, що саме з нормалізацією імунних взаємовідносин пов'язане вирішення проблем, зумовлених несприятливою дією на організм вагітної ІПСШ. Однією з чисельних причин альтеративного впливу на систему «мати—плацента—плід», безсумнівно, можуть бути ІПСШ в анамнезі у вагітних. Інфекційне ураження імункомпетентних клітин призводить до формування вторинного імунodefіциту, структура та ступінь вираженості якого залежить від характеру збудника, а також від похідного фізіологічного стану [6,8,9,26]. Доведений взаємозв'язок імунних і соматичних компонентів діяльності організму дає змогу судити про загальний стан здоров'я вагітної жінки, спираючись на зміни показників її імунного статусу. Порушення імунологічної рівноваги в системі «мати—плацента—плід» призводить до збільшення репродуктивних невдач, акушерської та перинатальної патології. Це відбувається не лише через імунну дисфункцію, але також унаслідок порушень функціонального стану та компенсаторної неспроможності інших гомеостатичних систем (нервової, ендокринної, гемокоагуляційної), щільно пов'язаних у своєму функціонуванні з імунною [1,15,20,24]. ІПСШ є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, затримки росту плода, внутрішньоутробного інфікування плода. Частота внутрішньоутробного інфікування плода становить 6–53,6%, серед недоношених дітей — до 70%. У структурі перинатальної смертності питома вага інфекції дорівнює 2–65%. Глибокі гормональні зрушення під час вагітності, змінені імунологічна реактивність можуть позначатися

на клінічній картині захворювання, активувати інфекцію, чинити несприятливий вплив на перебіг, результат вагітності, а також на плід і новонародженого [3,6,9]. Різноманіття відповідей макроорганізму (порушення взаємозв'язків у системі «мати—плацента—плід», збільшення ускладнень перебігу вагітності і пологів, відхилення в лактаційній функції), зокрема процесів адаптації різних систем життєзабезпечення, свідчить про хронічний вплив на організм жінки шкідливих факторів, починаючи вже з періоду внутрішньоутробного розвитку [2,19]. У доступній літературі практично немає даних про адаптацію вагітних і зміни компенсаторно-приспосувальних реакцій в імунній та гемокоагуляційній системах в умовах хронічної дії інфекційних факторів, з одного боку, немає єдиної точки зору на механізми її дії на організм вагітної, плода і немовляти, а наявні наукові публікації носять дискусійний характер [4,7,15,22,24]. Тому актуальності набуває проблема вивчення патогенетичних механізмів дизадаптаційних порушень в імунній та гемокоагуляційній системах у вагітних із ІПСШ в анамнезі на тлі прегравідарної комплексної підготовки та медикаментозної корекції перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) для посилення адаптаційних механізмів, які дадуть змогу зменшити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у цій групі вагітних.

Мета дослідження — проаналізувати динаміку лабораторних показників функціонування імунної та гемокоагуляційної систем у вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 200 жінок, які мали в анамнезі ІПСШ: 100 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами

лікувально-профілактичні заходи; 100 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, які увійшли до II групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Контрольну групу становили 100 жінок, які не мали в анамнезі ІПСШ та ознак цих захворювань без значної соматичної патології. У всіх жінок вагітність настала за допомогою ДРТ. Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності проведено відповідно до рекомендацій та наказів МОЗ України для терапії у вагітних II групи, що передбачали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів і, за показаннями, антибактеріальних і протівірусних препаратів. Відмінною рисою запропонованої нами методики є комплексний етіопатогенетичний підхід. Лікування в передконцепційний період підготовки до програми ДРТ за наявності ІПСШ призначено згідно з останніми рекомендаціями Європейського Союзу спеціалістів з інфекцій, що передаються статевим шляхом (IUSTI, 2018) [10]. Під час вагітності проведено профілактику та медикаментозну корекцію плацентарної дисфункції та лікування супутньої екстрагенітальної патології. Вагітним жінкам у виявленні порушень кровообігу в системі «мати—плацента—плід» призначено корекцію виявлених порушень.

Поглиблене імунологічне обстеження включало визначення абсолютної ($\times 10^9/\text{л}$) та відносної (%) кількості субпопуляцій лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD4+ (хелпери-індуктори), CD8+ (супресори-цитотоксини), CD56+ (природні кілери), CD19+ (В-лімфоцити), яку встановлювали шляхом зафарбування клітин в імуофлюоресцентному тесті з використанням комерційного набору моноклональних антитіл до мембранних кластерів диференціювання лімфоцитів фірми «Becton Dickinson» (США), згідно з доданою інструкцією. Загальну гемолітичну активність класичного шляху активації комплементу (CH50) оцінено за модифікованим методом Л.В. Козлова та співавт.

Для оцінки стану системи гемостазу, зокрема її ендотеліально-тромбоцитарної ланки та загального коагуляційного потенціалу крові, визначено концентрацію фібриногену (Фг) за методом Р.А. Рутберга; активований час рекальцифікації (АЧР), який відображає сумарну активність факторів внутрішнього шляху гемостазу (II, V, VIII, IX, X, XI, XII) і III фак-

тора тромбоцитів [14,16], оцінено за тривалістю згортання насиченої тромбоцитами цитратної плазми оптимальною кількістю іонів кальцію (Ca^{2+}) в умовах стандартизації каоліном контактної фази процесу згортання. Визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) проведено за методом M.J. Larrieu, C. Weiland в умовах стандартизації контактної та фосфоліпідної активації згортання. Підрахування протромбінового індексу (ПТІ) за A.J. Quick, тобто часу рекальцифікації плазми при додаванні до неї надлишку тромбопластину і оптимальної кількості кальцію, виражене у відсотках, характеризує сумарну активність факторів зовнішньої ланки гемостазу, активність протромбіну і прискорювачів його перетворення — факторів протромбінового комплексу (V, VII, X) і гепариноподібних речовин [18]. Для більш повної характеристики структурної і хронометричної коагуляції та властивостей фібринового згустку використано інтегративний показник «індекс тромбодинамічного потенціалу» (ІТП), який обчислювали за формулою Rabi: $\text{ІТП} = \text{Em}/(\text{r} + \text{k})$, де «Em» — максимальна еластичність тромбу, що підраховували таким чином: $\text{Em} = (100 \times \text{ma}) / (100 - \text{ma})$. За наявності гіперкоагуляції «r+k» зменшується, ma та ІТП — підвищуються. У разі гіпокоагуляції «r+k» збільшується, ma та ІТП — знижуються [14].

Для визначення концентрації продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФФ) використано «латекс-тест» (FDP-Test) виробництва фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Метод дає змогу встановити концентрацію пізніх низькомолекулярних «Д» і «Е» фрагментів продуктів деградації фібрину та фібриногену, з кількісною оцінкою результатів дослідження в еквівалентах фібриногену ($\times 10^{-3}$ г/л) [13,23]. У фізіологічних умовах модуляція агрегації тромбоцитів і відновлення цілісності судинної стінки, тобто судинно-тромбоцитарна взаємодія, контролюється балансом простагландину I_2 (Pgl_2 , простаглілін) і його ендогенного антагоністу тромбоксану A_2 (TxA_2). Визначальним фактором біосинтезу цих ейкозаноїдів є наявність неестерифікованої арахідонової кислоти, джерелом якої може бути ферментний синтез з есенціальних жирних кислот (лінолевої та ліноленової), так само, як її вивільнення з естерифікованих депо (ефірів фосфоліпідів) завдяки ферментній дії фосфоліпази A_2 . Далі внаслідок впливу циклооксигенази відбувається утворення про-

Таблиця 1

Динаміка імунологічних показників протягом вагітності

Показник/термін		Група жінок		
		I (n=100)	контрольна (n=100)	II (n=100)
CD4+/ CD8+	I триместр	2,17*	1,86	2,20*
	II триместр	1,91°	1,79	2,32
	III триместр	1,87°	1,60	2,19
CD56+ (%)	I триместр	12,1±1,4*	8,6±1,4	12,3±1,7*
	II триместр	11,2±1,4	8,1±1,2	15,1±1,74
	III триместр	8,9±1,3°	7,2±0,9	13,9±1,9
CH50 (y.o.)	I триместр	101±4,3	69±6,2	117±5,8
	II триместр	104±3,2	101±4,3	93±6,3
	III триместр	134±5,2°	139±6,8	123±6,7

Примітки: * — достовірність $p < 0,05$ щодо контрольної групи; ° — достовірність $p < 0,05$ щодо II групи.

стагландину G_2 (PgG_2), який під дією простациклінсинтетази перетворюється на PgI_2 , а під впливом тромбосансинтетази — на TxA_2 відповідно. І простагландин, і тромбосан швидко гідролізуються у водних розчинах з утворенням їх більш стабільних, але менш біологічно активних метаболітів — 6-кето- $PGF_{1\alpha}$ та TxB_2 , концентрацію яких у сироватці крові досліджено радіоімунним методом із використанням реактивів виробництва фірми «Amersham» (Велика Британія) і супровідних рекомендацій [23].

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0». Статистично значущими прийнято розбіжності при $p < 0,05$ [5,12,17].

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

Результати дослідження та їх обговорення

Враховуючи запропоновану нами систему прегравідарної підготовки для профілактики раннього розвитку дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних із ІПСШ в анамнезі, було цікавим дослідити зміни основних прогностичних імунологічних і гемокоагуляційних показників у динаміці вагітності залежно від прегравідарної підготовки та медикаментозної корекції.

Отримані результати моніторингу функціонального стану імунної системи в I та II групах, порівняних між собою та з контрольною групою, протягом вагітності наведено в таблиці 1. При оцінці похідного стану клітинного

імунітету на початку гестації (I триместр) імунорегуляторний коефіцієнт (співвідношення $CD4+/CD8+$) у вагітних із ІПСШ в анамнезі (I та II група) дорівнював 2,20–2,17 і був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Рівень $CD56+$ -клітин у периферичному кровообігу в I групі становив $12,1 \pm 1,4\%$, у II групі — $12,3 \pm 1,7\%$, а в контрольній групі — $8,6 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Загальна гемолітична активність класичного шляху активації комплементу в жінок із зони радіаційного контролю на початку гестації (5–8 тижнів) у II групі становила $117 \pm 5,8$ у.о., у I групі — $101 \pm 4,3$ у.о., що в 1,7 рази і 1,4 рази перевищувало аналогічні показники вагітних контрольної групи.

Протягом II та III триместрів гестації в групі вагітних, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку, спостерігалось вірогідне зменшення ($p < 0,05$) імунорегуляторного коефіцієнта з 2,17 до 1,87 у результаті адекватної корекції похідних імунологічних розладів порівняно з вагітними II групи — 2,20–2,19 (рис.).

Звертало на себе увагу достовірне зниження ($p < 0,05$) рівнів лімфоцитів із властивостями природних кілерів ($CD56+$) протягом геста-

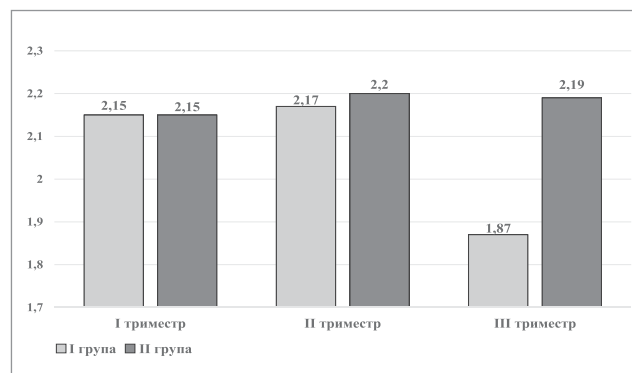


Рис. Імунорегуляторний коефіцієнт у динаміці гестації

Таблиця 2

Динаміка змін показників гемокоагуляційної системи в динаміці гестації

Показник/термін		Група жінок		
		I (n=100)	контрольна (n=100)	II (n=100)
АЧТЧ (с)	I триместр	28,9±2,1*	36,4±2,4	29,6±2,2*
	II триместр	31,3±1,6°	38,6±2,6	27,6±3,0
	III триместр	34,3±2,9°	35,4±2,8	30,2±1,7
АЧР (с)	I триместр	73,1±3,4	64,2±4,3	74,6±3,4
	II триместр	63,1±2,8	61,4±3,8	54,2±2,7
	III триместр	59,3±2,8	56,8±4,8	50,2±3,4
ПДФФ (×10 ⁻³ г/л)	I триместр	6,6±0,12	1,8±0,02	6,8±0,08
	II триместр	5,8±0,27°°	2,4±0,17	9,4±0,17
	III триместр	5,1±0,22°°	4,7±0,31	11,6±0,27
ІТП (у.о.)	I триместр	28,3±1,5	12,6±1,8	26,4±1,6
	II триместр	18,7±1,4	17,6±2,2	35,2±1,8
	III триместр	21,1±2,4°	22,4±1,6	33,4±1,7
РgI ₂ /ІХА ₂	I триместр	0,34±0,02	1,18±0,08	0,36±0,02
	II триместр	0,98±0,3	1,13±0,07	0,31±0,03
	III триместр	1,16±0,04	1,10±0,06	0,30±0,01

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

ційного періоду у вагітних I групи (11,2±1,4% і 8,9±1,3%) проти даних у вагітних II групи (15,1±1,7% і 13,9±1,7%).

Рівень СН50 у I групі вагітних повільно зростав зі збільшенням гестаційного терміну (104±3,2 у.о. і 134±5,2 у.о. відповідно). Серед вагітних, які отримували загальнозживану медикаментозну терапію, наприкінці II триместру відбувалося достовірне зниження рівня СН50 з 117±5,8 у.о. до 93±6,3 у.о. У III триместрі вагітності рівень СН50 у II групі знову зростав і становив 23±6,7 у.о., але в I групі цей показник залишався вірогідно вищим — 134±5,2 ($p < 0,05$).

Отримані нами результати свідчать про безпосередню участь імунної системи в регуляції материнсько-плодових взаємозв'язків, забезпеченні адекватного функціонування фетоплацентарного комплексу, тому прегравідарна підготовка та корекція дисбалансу протягом гестації між окремими ланками імунітету нормалізує механізми фізіологічної адаптації та запобігає передчасному виснаженню компенсаторних можливостей системи «мати-плацента-плід».

У динаміці гестації на тлі застосованої у вагітних I групи комплексної прегравідарної підготовки та коригуючої терапії показники гемокоагуляційної системи мали явні розбіжності порівняно з даними II групи, в якій вагітні отримували загальнозживані методи лікування. Так, АЧТЧ у період остаточного формування плацентарного бар'єру у вагітних I групи

повільно подовжувався (31,3±1,6 с — у II триместрі, 34,3±2,9 с — у III триместрі) зі збільшенням гестаційного терміну і вірогідно відрізнявся від показників у II групі (27,6±3,0 с і 30,2±1,7 с відповідно, $p < 0,05$), що могло бути відображенням адаптаційних компенсаторно-приспосувальних реакцій організму вагітної при збільшенні площі материнсько-плацентарної взаємодії та зменшенні периферичного судинного опору для забезпечення адекватної плацентарної гемоперфузії та задоволення зростаючих метаболічних потреб плода. Повільне скорочення АЧР протягом II та III триместрів гестації у вагітних I групи (63,1±2,8 с, 59,3±2,8 с) також свідчило про компенсацію змін у плазменній ланці гемостазу при проведенні відповідної корекції похідних гемокоагуляційних розладів, вже з ранніх термінів гестації. Нормалізацію структурної та хронометричної коагуляції у вагітних I групи підтверджували дані тромбоеластограми. ІТП серед жінок I групи в II триместрі становив 18,7±1,4 у.о., у III триместрі — 21,1±2,4 у.о. проти відповідно 35,2±1,8 у.о. та 33,4±1,7 у.о. у II досліджуваній групі, тобто був більш ніж в 1,5 раза нижчим ($p < 0,05$). У проведенні коригувальної терапії дизадаптаційних порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних I групи з ранніх термінів гестації вже з початку II триместру відбувалося поступове зменшення рівня ПДФФ ($5,8 \pm 0,27 \times 10^{-2}$ г/л, $5,1 \pm 0,22 \times 10^{-2}$ г/л),

на відміну від рівня ПДФФ у II групі, де спостерігалось поступове збільшення цього показника ($9,4 \pm 0,17 \times 10^{-2}$ г/л, $11,6 \pm 0,27 \times 10^{-2}$ г/л). Це свідчило про нормалізацію функціонального стану згортальної системи крові та її фізіологічне пристосування в умовах гемодилуції та загального підвищення коагуляційного потенціалу плазми. Відмінності між групами були достовірними ($p < 0,01$).

Під час прогресування вагітності у вагітних I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку та коригувальну терапію, рівень стабільного метаболіту тромбоксану (TxV₂) у II триместрі зменшувався майже в 2 рази і виявлявся нижчим ($p < 0,05$), ніж у II досліджуваній групі. Рівень стабільного метаболіту простагліну (6-кето-ПГФ_{1α}) підвищувався, і в III триместрі це підвищення набувало вірогідності ($p < 0,05$). Це, своєю чергою, призводило до зростання в I групі балансу PGI₂/TxV₂ від $0,34 \pm 0,02$ до $1,16 \pm 0,03$, що відповідало фізіологічним потребам системної й органної гемодинаміки під час вагітності та забезпечувало повноцінну плацентарну перфузію, що показано при доплерометричному дослідженні у вагітних I групи.

Висновки

У вагітних, які мають ІПСШ в анамнезі, спостерігається імунна дизадаптація, що прогресивно збільшується в динаміці гестації і про-

являється надмірною активацією природних кілерів (CD56+), збільшенням імунорегulatorного коефіцієнта (CD4+/CD8+), підвищенням відсоткового вмісту В-лімфоцитів (CD19+), дизімуноглобулінемією, яка супроводжується високими показниками загальної гемолітичної активності класичного шляху активації комплексу (CH50).

Наявність дизрегуляторних змін у гемокоагуляційній системі, зокрема, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці та збільшення загального коагуляційного потенціалу крові характеризується підвищенням ІТП, відносним подовженням АЧР на тлі помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбоксану та продуктів його метаболізму, порушенням балансу між простагліном і тромбоксаном, що в цілому є ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі «мати—плацента—плід».

Розроблення та впровадження ефективної прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ у жінок із ІПСШ в анамнезі, а також медикamentозна корекція протягом вагітності сприяють підвищенню адаптаційного компенсаторно-пристосувального потенціалу в імунному та гемокоагуляційному гомеостазі матері та в перинатальній охороні плода.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ancheva IA. (2016). Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiyi sovremennogo akusherstva (obzor literatury). Bukovinskiy medichniy visnik. 20 (77): 196–199.
- Chen L, Liu J, Cao Zh. (2019). Seasonal influence on TORCH infection and analysis of multi-positive samples with indirect immunofluorescence assay. J Clin Lab Anal. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528586/>.
- Chernyak MM, Korchynska OO. (2015). Suchasnyy stan problemy platsentarnoy disfunktsiyi u zhink z obtyazhenym akusherskym anamnezom. Probl klin pediatriyi. 4 (30): 42–48.
- Evarista OO, Ezimokhai TP, Airiagbonbu B. (2020). Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on some specific clotting profile in Human Immunodeficiency Virus-(HIV) positive pregnant women. Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS. 41 (1): 83.
- Glants S. (1998). Mediko-biologicheskaya statistika. Per. s angl. Moskva: Praktika: 459.
- Holovachuk OK, Kalinovska IV. (2014). Klinichna otsinka platsentarnoy disfunktsiyi u vahitnykh iz henitalnymy infektsiyamy. Perynatol pedyatr. 4: 31–33.
- Kim C et al. (2022). Recommendations for managing sexually transmitted infections: Incorporating the 2021 guidelines. The Nurse Practitioner. 47 (4): 10–18.
- 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.
- Kolomiitseva AH, Didenko LV, Chernenko S. (2008). Rohnozuvannya i profilaktyka uskladnen vahitnosti. Pediatriya, akusherstvo ta hinekol. 1: 52–53.
- 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]

- зі. Український журнал Здоров'я жінки. 1 (158): 25–33]. doi: 10.15574/HW.2022.158.25.
11. Kulakov VI, Ordzhonikidze NV, Tyutyunik VI. (2004). Platsentarnaya nedostatochnost i infektsiya. Moskva: 494.
 12. Lang TA, Sesik M. (2011). Kak opisyivat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480.
 13. Lowe GDO, Rumley A. (2019). Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thrombosis and Haemostasis J.* 2: 667–673.
 14. Makarov VA, Kozinets GI. (1997). Issledovanie sistemyi krovi v klinicheskoy praktike. Moskva: Triada-H: 480. [Макаров ВА, Козинец ГИ. (1997). Исследование системы крови в клинической практике. Москва: Триада-Х: 480].
 15. Makatsaryia AD et al. (2021). Vnekletochnye lovushki neitrofilov uchastye v protsessakh vospaleniya y dyzrehuliatsyy hemostaza, v tom chysle u patsyentov stiazheloi akusherskoi patolohyei. *Akusherstvo, hynekolohiya y reproduksiya.* 15 (4): 335–350. [Макацарія АД і др. (2021). Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с тяжелой акушерской патологией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 15 (4): 335–350].
 16. Melnik AA. (2000). Referentnyie znacheniya laboratornyih pokazateley u detey i vzroslyih. *Spravochnik vracha-laboranta.* Kiev: Kniga plyus: 118. [Мельник АА. (2000). Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. *Справочник врача-лаборанта.* Киев: Книга плюс: 118].
 17. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metodyi issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina.* 3: 41–45.
 18. Nazarenko GI, Kishkun AA. (2020). Klinicheskaya otsenka rezultatov laboratornyih issledovaniy. Moskva: Meditsina: 544. [Назаренко ГИ, Кишкун АА. (2020). Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина: 544].
 19. Offer E. (2017). Disseminated intravascular coagulation in pregnancy — Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thrombosis research.* 151: S56–S60.
 20. Rabinovich A et al. (2019). DIC in obstetrics: Diagnostic score, highlights in management, and international registry-communication from the DIC and Women's Health SSCs of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 17 (9): 1562–1566.
 21. Rischuk SV, Kahiani EI, Tatarova NA, Mirskiy VE, Dudnichenko TA, Melnikova SE. (2016). Infektsionno-vospalitelnyie zabolevaniya zhenskih polovoyih organov: obshchie i chastnyie voprosy infektsionnogo protsessa: uchebnoe posobie. St. Petersburg: Izd-vo SZGMU imeni II Mechnikova: 84.
 22. Şahin Ba, Şahin Bu, Şahin GC. (2021). Sexually Transmitted Infections in Pregnancy, Screening and Treatment. *Current Obstetrics and Gynecology Reports.* 11: 34–43.
 23. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. (1997). Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 6: 541–546.
 24. Suhii GT et al. (2018). Profilaktika venoznyih tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii. *Problemy reproduksii.* 24 (6): 169–190. [Сухих ГТ и др. (2018). Профилактика венозных тромбоземболических осложнений в акушерстве и гинекологии. *Проблемы репродукции.* 24 (6): 169–190].
 25. World Health Organization. (2016). Global health sector strategy on sexually transmitted infections. Geneva: WHO: 64. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246296>.
 26. Yakovleva EA, Demyna OV, Babadzhanyan EN, Yakovenko EA. (2017). Platsentarnaya dysfunktsiya. *Mizhnar med zhurn.* 23 (2): 47–51.

Відомості про авторів:

Кротик Олена Ігорівна — 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 28.03.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 618.344-031.22-06:618.36:612.621.31

С.В. Печеряга, І.М. Маринчина

Гормональна функція фетоплацентарного комплексу у вагітних при низькому розміщенні хоріона

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 31-35; doi 10.15574/HW.2022.160.31

For citation: Pecheriaha SV, Marynychyna IM. (2022). Hormonal function of the fetoplacental complex in pregnant women with low-lying chorion. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 31-35; doi 10.15574/HW.2022.160.31.

Мета — проаналізувати гормональну функцію фетоплацентарного комплексу у вагітних із нормальним і низьким розміщенням хоріона.

Матеріали та методи. До лабораторного обстеження залучено 50 вагітних із низьким розташуванням хоріона (основна група) і 50 вагітних із розташуванням хоріона в тілі та дні матки (контрольна група). Усіх обстежених жінок основної групи поділено на 2 підгрупи залежно від терміну гестації (25 жінок у терміні 5–8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9–12 тижнів гестації). Відповідно до цих термінів поділено і контрольну групу (25 жінок у терміні 5–8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9–12 тижнів гестації). Під час вагітності в I триместрі гестації в сироватці крові визначено вміст гормонів — естрадіолу, хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону.

Результати. Проведені дослідження рівня гормонів у сироватці крові вагітних показали, що концентрація естрадіолу в основній групі була зниженою протягом усього I триместру гестації. Зокрема, вміст цього гормону був нижчим порівняно з контролем на 7,2% у 5–8 тижнів гестації ($p < 0,05$) і на 23,9% — у 9–12 тижнів ($p < 0,05$). Вміст прогестерону у вагітних із низьким розміщенням хоріона в середньому був нижчим порівняно із контрольною групою на 10,9% у терміні 5–8 тижнів вагітності ($p < 0,05$) і на 21,0% у терміні 9–12 тижнів ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень плацентарного лактогену в плазмі крові вагітних у 9–12 тижнів гестації в основній групі був вірогідно нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Аналізуючи вміст хоріонічного гонадотропіну, виявлено його достовірне зниження протягом усього раннього періоду гестації в основній групі порівняно з контролем, відповідно: у 5–8 тижнів гестації — $36990,0 \pm 210,0$ мг/л і $43270,0 \pm 226,0$ мг/л ($p < 0,05$); у 9–12 тижнів — $37194,0 \pm 395,0$ мг/л і $54700,55 \pm 525,0$ мг/л ($p < 0,05$).

Висновки. Отже, у вагітних із низьким розміщенням хоріона в ранні терміни гестації спостерігається значно повільніше підвищення рівнів гормонів і відставання кількісних показників порівняно з вагітними, у яких хоріон розміщений у тілі та дні матки. Це є свідченням гормональної дисфункції плаценти, а отже, маркером розвитку плацентарної дисфункції. Зниження рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із низькою плацентацією виявляється клінічними ознаками ранньої плацентарної дисфункції у вигляді загрози переривання вагітності, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільного викидня та призводить до подальшого прогресування плацентарної дисфункції.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Буковинського державного медичного університету. Отримано письмові інформовані згоди пацієнтів на проведення досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гормони, плацентарна дисфункція, низьке розміщення хоріона, трофобласт.

Hormonal function of the fetoplacental complex in pregnant women with low-lying chorion

S.V. Pecheriaha, I.M. Marynychyna

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose — to analyze the hormonal function of the fetoplacental complex in pregnant women with normal and low-lying chorion.

Materials and methods. 50 pregnant women with a low-lying chorion (main group) and 50 pregnant women with a position of the chorion in the body and fundus of the uterus (control group) were involved in the laboratory examination. All examined women of the main group were divided into 2 subgroups, depending on the period of gestation (25 women at 5–8 weeks of gestation and 25 women at 9–12 weeks of gestation). According to these terms, the control group was also divided (25 women at 5–8 weeks of gestation and 25 women at 9–12 weeks of gestation). During pregnancy in the I trimester of pregnancy, the content of hormones in blood serum was determined: estradiol, chorionic gonadotropin, placental lactogen, progesterone.

Results. Conducted research on the level of hormones in the blood serum of pregnant women showed that the concentration of estradiol in the main group was reduced throughout the I trimester of pregnancy. In particular, the content of this hormone was lower compared to the control by 7.2% in 5–8 weeks of gestation ($p < 0.05$), and by 23.9% — in 9–12 weeks ($p < 0.05$). The content of progesterone in pregnant women with low-lying chorion, on average, was lower compared to the control group by 10.9% in the period of 5–8 weeks of pregnancy ($p < 0.05$) and by 21.0% in the period of 9–12 weeks ($p < 0.05$). It was also established that the level of placental lactogen in the blood serum of pregnant women at 9–12 weeks of gestation in the main group was probably lower compared to the control ($p < 0.05$). Analyzing the content of chorionic gonadotropin, it is noted its significant decrease during the entire early period of gestation in the main group compared to the control, respectively: at 5–8 weeks of gestation — 36990.0 ± 210.0 mg/l and 43270.0 ± 226.0 mg/l ($p < 0.05$); at 9–12 weeks — 37194.0 ± 395.0 mg/l and 54700.55 ± 525.0 mg/l ($p < 0.05$).

Conclusions. Pregnant women with low-lying chorion in the early stages of gestation had a much slower increase in hormone levels and lag in quantitative indicators was observed compared to pregnant women in which the chorion was located in the fundus and body of the uterus. This is evidence of hormonal dysfunction of the placenta, and therefore, a marker of the developing of placental dysfunction. A decrease in the levels of hormones of the fetoplacental complex in pregnant women with low placentation is manifested by clinical signs of early placental dysfunction in the form of a threat of termination of pregnancy, partial detachment of the chorion in the early term, spontaneous miscarriage and lead to further progression of placental dysfunction.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethic Committee of Bukovinian State Medical University. The informed consent of the patients was obtained for the conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hormones, placental dysfunction, low-lying chorion, trophoblast.

Вступ

Одним із найважливіших завдань сучасного акушерства є своєчасна діагностика і профілактика перинатальної патології. Дані літератури стверджують [2,7,11], що ускладнення вагітності, які обумовлюють високі рівні перинатальної захворюваності та смертності, супроводжуються патологічними змінами в плаценті, зокрема плацентарною дисфункцією (ПД). Особливе значення у формуванні ПД має розташування хоріона та плаценти в порожнині матки, зокрема, розміщення його в нижньому сегменті матки — низька плацентація [9].

До тепер остаточно не з'ясовані фактори, які обумовлюють вибір бластоцистою місця імплантації. На думку більшості вчених, процеси імплантації тісно пов'язані зі станом ендометрія та ступенем зрілості елементів трофобласта [16].

Формування плаценти починається вже з моменту імплантації, на цій фазі відбувається прикріплення та інвазія трофобласта [6,17]. Саме під час цієї фази виникають аномалії розташування плаценти.

У разі аномального розміщення плаценти тонка стінка нижнього сегмента матки не забезпечує необхідних умов для достатньої васкуляризації плацентарного ложа, гестаційної перебудови міометральних сегментів спіральних артерій, унаслідок чого спостерігається зниження артеріального кровопостачання плаценти і плода [4]. Це призводить до обмеження газообміну та метаболізму у фетоплацентарному комплексі, порушення процесу дозрівання плаценти, зниження синтезу і дисбалансу гормонів плаценти та їх попередників материнського та плодового походження. Ці зміни знижують компенсаторно-приспосувальні можливості системи «маті—плацента—плід», спричиняють розвиток первинної ПД, сповільнюють ріст і розвиток плода, обумовлюючи ускладнений перебіг вагітності та пологів [6,8].

У зв'язку з цим значну увагу дослідники останніми роками надають пошуку і вивченню показників, які можуть бути використані для раннього прогнозування ризику розвитку ПД, зокрема гормонам плаценти, які продукуються комплексом «маті—плацента—плід».

Гормони трофобласта хоріальних ворсин плаценти відіграють значну роль у процесах формування структур та функцій плода, у то-

му числі в імплантації, плацентації, ремоделюванні судин, імуномодуляції, грудному вигодовуванні та пологах. Аномальне вироблення цих гормонів може означати істотні зміни в цих процесах і негативно впливає на перебіг вагітності та розвиток плода. Кількісна оцінка продукції плацентарних гормонів може слугувати важливим критерієм розвитку ПД [21]. Порушення гормональної функції плаценти, які оцінюють за зміною рівня продукованих нею гормонів, лежать в основі патогенезу різноманітних акушерських ускладнень [19].

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) є першим гормональним сигналом від плаценти до матері. Дійсно, він виявляється в крові матері вже за два дні після імплантації (приблизно за тиждень після запліднення) і використовується для діагностики вагітності. Окрім підтримки вироблення прогестерону, поки плацента не виробляє його сама, ХГ також відіграє роль у стані спокою міометрія та місцевій імунній толерантності. Він стимулює процеси інвазії трофобласта та ангиогенезу. При неповноцінній функції трофобласта порушуються процеси синтезу й секреції ХГ, унаслідок чого зменшується його вміст у крові [3,12].

Для діагностики ПД часто використовують визначення в організмі вагітної плацентарного лактогену (ПЛ). У I половині вагітності ПЛ секретується переважно в кровообіг матері, хоча він також присутній в кровообігу плода, що безпосередньо визначає темпи росту плода в цей період [15]. Продукція синцитіотрофобластичними клітинами плаценти білкового гормону досить чітко помітна в 5–6 тижнів вагітності, коли концентрація його в крові вагітної досягає 30–40 нг/моль. У пізні терміни вагітності ПЛ виробляється синцитіотрофобластом хоріальних ворсин [15,18], який виконує багато специфічних і неспецифічних плацентарних функцій. Фактично, виробництво ПЛ відображає збільшення маси плаценти, зокрема маси синцитіотрофобласта [3].

Одним з основних гормонів, що продукуються під час вагітності, є прогестерон. Він є імуномодулюючою молекулою, що виробляється жовтим тілом на початку вагітності, і відіграє важливу роль у підтримці вагітності, допомагаючи заплідненій яйцеклітині успішно імплантуватися в матку [5,13]. Роль трофобласта в синтезі прогестерону починає проявлятися з 5–6-го тижня вагітності. Прогестерон сироватки крові на

12–13-му тижні гестації вже майже вироблений у синцитіотрофобласті, тоді як функція жовтого тіла зазостається з остаточним виключенням ближче до 16-го тижня вагітності [11,14]. Зменшення концентрації цього гормону може бути ознакою ПД і причиною розвитку клініки загрози переривання вагітності в I триместрі [10].

Комплексну оцінку функціонування фетоплацентарного комплексу відображають естрогени — естрон, естрадіол та естріол. Вони забезпечують ріст, дозрівання й овуляцію яйцеклітини, беруть участь у регуляції біосинтезу прогестерону, впливають на імункомпетентні клітини, підвищують рівень матково-плацентарного кровотоку і обсяг циркулюючої крові, підготовлюють організм вагітної до пологів. Найбільшою біологічною активністю з естрогенів володіє естрадіол [1,20].

Мета дослідження — проаналізувати гормональну функцію фетоплацентарного комплексу у вагітних із нормальним і низьким розміщенням хоріона.

Матеріали та методи дослідження

До лабораторного обстеження залучено 50 вагітних із низьким розташуванням хоріона (основна група) і 50 вагітних із розташуванням хоріона в тілі та дні матки (контрольна група). Усіх обстежених жінок основної групи поділено на 2 підгрупи залежно від терміну гестації (25 жінок у терміні 5–8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9–12 тижнів гестації). Відповідно до цих термінів поділено і контрольну групу (25 жінок у терміні 5–8 тижнів гестації та 25 жінок у терміні 9–12 тижнів гестації).

Досліджувані групи були репрезентативними за віком, зросто-ваговими показниками та соціальною зайнятістю.

Під час вагітності в I триместрі гестації в сироватці крові визначено вміст гормонів — естрадіолу, ХГ, ПЛ, прогестерону — методом твердофазового імуноферментного аналізу. Використано такі набори реактивів: «Естрадіол ИФА» виробництва ООО «Хема-Медика», «Стероид ИФА-прогестерон», «Гонадотропин ИФА-ХГч» виробництва «Алкор Био», «ПЛЧ-ИФА» виробництва DRG, на основі моноклональних антитіл до вказаних гормонів. Дослідження проведено на імуноферментному аналізаторі згідно з інструкцією до наборів реактивів.

Статистичну обробку отриманих показників проведено шляхом визначення достовірного критерію Стьюдента. Різницю прийнято достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етнічним комітетом Буковинського державного медичного університету. Отримано письмові інформовані згоди пацієнтів на проведення досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення

За отриманими даними, уже в I триместрі вагітності відмічалася значна різниця концентрацій вивчених гормонів між вагітними з низьким розміщенням хоріона та вагітними з розташуванням хоріона в тілі та дні матки. Аналіз динаміки змін рівня естрадіолу в сироватці крові вагітних основної групи виявив зниження цього гормону протягом всього I триместру вагітності, зокрема, на ранніх етапах формування плацентарного комплексу. Вміст даного гормону був нижчим порівняно з контрольною групою на 7,2% у 5–8 тижнів ($p > 0,05$) і на 23,9% — у 9–12 тижнів гестації ($p < 0,05$). Це, своєю чергою, призводило до клінічних проявів ознак ранньої ПД у вагітних із низькою плацентациєю у вигляді загрози переривання вагітності, кров'янистих виділень, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільного викидня.

Відомо, що дефіцит естрогенів у малих термінах гестації призводить до гальмування синтезу і зниження активності ферментних систем, а також до гальмування енергетичного обміну, накопичення глікогену та АТФ у клітинах, підвищує скоротливу діяльність матки. Також рівень естрогенів характеризує не тільки функціональний стан плаценти, але й стан плода.

За результатами аналізу, рівень прогестерону в плазмі крові вагітних із низькою плацентациєю був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою на 10,9% у терміні 5–8 тижнів вагітності та на 21,0% у терміні 9–12 тижнів ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про недостатність гормональної функції як жовтого тіла, так і децидуально-трофобластичного комплексу, що формується. Відомо, що прогестерон є основним гормоном, який забезпечує збереження вагітності, сприяє гіперполяризуючій дії на мембрани клітин

міометрія, гальмує скоротливу активність м'язів матки. Зниження рівня цього гормону протягом раннього періоду гестації свідчить про недостатність плацентарного стероїдогенезу і є ознакою первинної ПД.

З гормонів плаценти білкового походження визначають ХГ та ПЛ, які продукуються з ранніх термінів вагітності клітинами синцитіотрофобласта. У ранні терміни вагітності стероїдна функція жовтого тіла підтримується саме цими плацентарними гормонами. У разі низької плацентації порушується процес синтезу та секреції ХГ, унаслідок чого зменшується його вміст у крові [19]. Рівень ХГ у вагітних із низьким розміщенням хоріона був достовірно нижчим, ніж у вагітних із розташуванням хоріона в тілі та дні матки. Вміст ХГ у крові жінок із низькою плацентацією в І триместрі становив $36990,0 \pm 210,0$ мг/л у 5–8 тижнів гестації, у контрольній групі — $43270,0 \pm 226,0$ мг/л ($p < 0,05$); у 9–12 тижнів — $37194,0 \pm 395,0$ мг/л, у контрольній групі — $54700,55 \pm 525,0$ мг/л ($p < 0,05$). Такі зміни, на нашу думку, пов'язані з тим, що при низькому розміщенні хоріона на ранніх термінах гестації відсутня повноцінна гестаційна перебудова спіральних артерій, виникають тяжкі реологічні зсуви в міжворсинчастому просторі, утворюються, так звані, афункційні зони та псевдоінфаркти. Це, своєю чергою, призводить до різкого звуження просвіту судин та повної їх облітерації. Наслідком цього є недостатнє кровопостачання плаценти, що призводить до подальшого прогресування ПД.

Отримані показники вмісту ПЛ, який протягом І триместру гестації мав тенденцію до зниження, підтверджують його вплив на масу плода та регуляцію ліпідного, білкового та вуглеводного обміну плода. Проведені дослідження показали, що вміст ПЛ у плазмі крові вагітних з аномальним розташуванням хоріона в 9–12 тижнів вагітності був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою. Концентрація ПЛ у плазмі крові вагітних основної групи

в 5–8 тижнів становила $0,10 \pm 0,014$ мг/л, у контрольній групі — $0,13 \pm 0,017$ мг/л ($p > 0,05$); у терміні 9–12 тижнів — $1,16 \pm 0,040$ мг/л, у контрольній групі — $1,38 \pm 0,024$ мг/л ($p < 0,05$), що призводило до уповільнення метаболічних процесів в організмі матері та порушувало транспортну функцію плацентарного бар'єру. Це, своєю чергою, проявлялося загрозами самовільних викиднів, відшаруванням хоріона. Згодом низький рівень ПЛ призводив до відставання маси плода від гестаційного віку, тобто до синдрому затримки росту плода та прогресування ПД.

Висновки

Отже, у вагітних із низьким розміщенням хоріона в ранні терміни гестації спостерігається значно повільніше підвищення рівнів гормонів і відставання кількісних показників порівняно з вагітними, у яких хоріон розміщений у дні та тілі матки. Це є свідченням гормональної дисфункції плаценти, а отже, — маркером розвитку ПД. Зниження рівня прогестерону та естрадіолу свідчить про недостатність плацентарного стероїдогенезу. Низький рівень ХГ на ранніх термінах гестації призводить до морфологічних змін і недостатнього кровопостачання плаценти. Низький вміст ПЛ впливає на уповільнення метаболічних процесів в організмі матері та погіршує транспортування плацентарного бар'єру. Зниження рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних із низькою плацентацією проявляється клінічними ознаками ранньої ПД у вигляді загрози переривання вагітності, часткового відшарування хоріона в малому терміні, самовільного викидня та призводить до подальшого прогресування ПД.

Вагітні з низьким розміщенням хоріона в ранні терміни гестації потребують визначення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу, що дасть змогу прогнозувати розвиток первинної ПД і вчасно проводити профілактику та лікування цієї патології.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Bai J, Qi QR, Li Y et al. (2020). Estrogen receptors and estrogen-induced uterine vasodilation in pregnancy. *Int J Mol Sci.* 21 (12): 43–49. doi: 10.3390/ijms21124349.
2. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM et al. (2007). Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 109 (2;1): 253–261. doi: 10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
3. Costa MA. (2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online.* 32 (1): 14–43. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
4. Fournier T. (2016). Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Ann Endocrinol.* 77 (2): 75–81. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.012.

5. Halasz M, Szekeres-Bartho J. (2013). The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 97 (1): 43–50. doi: org/10.1016/j.jri.2012.10.011.
6. Hough A, Chandra SB. (2019). Normal Placental Development and the Triad of Placental Dysfunction: The Maternal and Fetal Complications. *J Contemp Med.* 9 (2): 183–190. doi: 10.16899/jcm.562662.
7. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. (2016). Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 205:146–149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.
8. Jansen CHJR, Kastelein AW, Kleinrouweler CE et al. (2020). Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 99 (8): 983–993. doi: 10.1111/aogs.13834.
9. Jansen CHJR, Kleinrouweler CE, Leeuwen L et al. (2019). Final outcome of a second trimester low-positioned placenta: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 240: 197–204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.020.
10. Ku CW, Zhang X, Zhang VRY et al. (2021). Gestational age-specific normative values and determinants of serum progesterone through the first trimester of pregnancy. *Scientific Reports.* 11: 41–61. doi: org/10.1038/s41598-021-83805-w.
11. Lazurenko VV, Borzenko IB, Lyashchenko OA et al. (2021). Modern diagnosis of placental dysfunction and its complications. *Inter Collegas.* 8 (3): 182–187. doi: org/10.35339/ic.8.3.182-187.
12. Lee CL, Chiu PCN, Hautala L et al. (2013). Human chorionic gonadotropin and its free β -subunit stimulate trophoblast invasion independent of LH/hCG receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 375 (1–2): 43–52. doi: 10.1016/j.mce.2013.05.009.
13. Robinson DP, Klein SL. (2012). Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav.* 62 (3): 263–271. doi: org/10.1016/j.yhbeh.2012.02.023.
14. Schock H, Zeleniuch-Jacquotte A, Lundin E et al. (2016). Hormone concentrations throughout uncomplicated pregnancies: a longitudinal study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 16: 146. doi: 10.1186/s12884-016-0937-5.
15. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak PE. (2020). Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 9 (4): 1142. doi: 10.3390/jcm9041142.
16. Sood R, Arora P, Cheema HK, Nagpal M. (2019). Outcome of Abnormal Placental Attachments in Pregnancies with a Review of Literature. *Curr Trends Diagn Treat.* 3 (1): 1–7. doi: 10.5005/jp-journals-10055-0057.
17. Taylor T, Quinton A, Hyett J. (2017). The developmental origins of placental function. *Austral J Ultras Med.* 20 (4): 141–146. doi: org/10.1002/ajum.12071.
18. Varas-Godoy M, Monteiro LJ, Correa P et al. (2016). Addition of human placental lactogen cell free fetal rna as a marker of placental dysfunction may improves prediction of preeclampsia during first trimester: Risk factors, prediction of preeclampsia. *Pregn Hypert: An Intern J Women's Cardio-vasc Health.* 6 (3): 167. doi: 10.1016/j.preghy.2016.08.064.
19. Vdovichenko JP, Kuritsina SA, Ursaki NO. (2014). Diagnostics and preventive maintenance of perinatal pathologies at abnormal placentation. *Health of woman.* 2: 157–158. [Вдовиченко ЮП, Курицина СА, Урсаки НО. (2014). Діагностика і профілактика перинатальної патології при аномальній плацентації. *Здоровье женщины.* 2: 157–158].
20. Wan J, Hu Z, Zeng K et al. (2018). The reduction in circulating levels of estrogen and progesterone in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 11: 18–25. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.003.
21. Zavlanos A, Tsakiridis I, Chatzikalogiannis I et al. (2021). Early- and Late-onset Intrauterine Growth Retardation. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 15 (1): 97–108. doi: org/10.5005/jp-journals-10009-1686.

Відомості про авторів:

Печеряга Світлана Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Рівенська, 8; тел.: (0372) 44401. <http://orcid.org/0000-0003-3884-9109>.

Маринчина Ірина Миколаївна — к.мед.н., асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Рівенська, 8; тел.: (0372) 44401. <http://orcid.org/0000-0002-8972-1378>.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 618.3-06:618.33-059-07:612.014.24

Н.Ю. Леміш

Комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності як прогностичний маркер розвитку «великих акушерських синдромів»

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 36-41; doi 10.15574/HW.2022.160.36

For citation: Lemish NY. (2022). Combined prenatal screening of trimester I of pregnancy as a prognostic marker of Great obstetrical syndromes development. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 36-41; doi 10.15574/HW.2022.160.36.

Мета — проаналізувати комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності в жінок, які мали ускладнення з групи «великих акушерських синдромів».

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний статистичний аналіз комбінованого пренатального скринінгу I триместру. Із 239 вагітних жінок (I група — основна), які мали ускладнення з групи «великих акушерських синдромів», за даними обмінних карт спостереження за вагітністю, комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено 65,3% вагітних, що становило 156 вагітних, поділених на три підгрупи: Ia (n=74) — вагітні з тяжкою преєклампсією, Ib (n=40) — вагітні з плацентарною недостатністю, клінічно верифікованою затримкою росту плода; Ic (n=42) — вагітні зі спонтанними передчасними пологамі в терміні гестації 22–36 тижнів. Контрольна група — 56 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 6.0».

Результати. У I групі середній термін проведення скринінгу I триместру становив 12 тижнів 3 ± 4 дні, у контрольній — 12 тижнів 1 ± 3 дні, різниця в терміні проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру статистично не значуща. Найнижчий рівень PAPP-A визначено в підгрупах Ia та Ic. У I групі він у середньому становив 2,16 (1,35–3,24) МО/л та 0,836 (0,571–1,14) МоМ, а в контрольній — 2,62 (1,82–4,12) МО/л та 1,16 (0,786–1,7) МоМ. За відносною кількістю пацієнток із рівнем PAPP-A $< 0,5$ МоМ значущих відмінностей між I та контрольною групами не виявлено, але в підгрупі Ib відсоток таких пацієнток виявився найвищим і суттєво вищим, ніж у контрольній групі. Більш значущі відмінності виявлено при рівні PAPP-A $< 0,3$ МоМ: у I групі — 11 (7,05%) пацієнток, у контрольній — 1 (1,78%). Кількість пацієнток із рівнем PAPP-A $> 1,5$ МоМ, навпаки, була найбільшою в контрольній групі — 15 (26,8%) жінок порівняно з 23 (14,7%) жінками I групи та 9 (12,2%) жінками підгрупи Ia. Рівень β -ХГЛ у досліджуваних групах був статистично не значущим. За величиною товщини комірцевого простору статистично достовірної різниці не отримано, але в I групі цей показник був дещо вищим порівняно з контрольною. Найбільша величина товщини комірцевого простору була в підгрупі Ib. За частотою відсутності візуалізації носової кістки при УЗД-скринінгу статистично достовірних відмінностей не отримано. За частотою виявлення реверсного кровотоку у венозній протоці не вдалося виявити статистично достовірних відмінностей. Ця ознака була лише в 3 (1,92%) пацієнток I групи (по 1 пацієнтці в кожній підгрупі) та в 1 (1,78%) пацієнтки контрольної групи.

Висновки. У пацієнток, в яких у подальшому розвивалися ускладнення перебігу вагітності, що належать до групи «великих акушерських синдромів», у I триместрі ряд показників пренатального скринінгу відрізнявся від таких у пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики найбільш значущі відмінності виявлено за рівнем PAPP-A (МоМ). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, були перспективними з позицій використання цього параметра як елемента прогностичної моделі «великих акушерських синдромів» для сприятливого завершення вагітності і народження дитини з нормальною масою тіла. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: комбінований пренатальний скринінг I триместру, ультразвукове дослідження, біохімічні маркери, великі акушерські синдроми.

Combined prenatal screening of trimester I of pregnancy as a prognostic marker of Great obstetrical syndromes development

N. Yu. Lemish

SHEI «Uzhgorod National University», Ukraine

Purpose — to conduct an analysis of the combined prenatal screening of the trimester I of pregnancy in women who had complications from the group of great obstetric syndromes.

Materials and methods. A retrospective statistical analysis of the combined prenatal screening of the trimester I was carried out. Of the 239 pregnant women (Group I — main) who had complications from the group of great obstetric syndromes, according to the data of the pregnancy monitoring exchange cards, combined prenatal screening of the trimester I was carried out in 65.3% of pregnant women, which amounted to 156 pregnant women who were divided into three subgroups: Ia (n=74) pregnant women with severe preeclampsia, Ib (n=40) pregnant women with placental insufficiency, clinically verified fetal growth retardation; Ic (n=42) of pregnant women with spontaneous premature birth in the gestation period of 22–36 weeks. The control group (CG) was 56 practically healthy pregnant women with a healthy reproductive history and an uncomplicated course of this pregnancy. Statistical processing of the research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 programs.

Results. In the Group I, the average term of trimester I screening was 12 weeks 3 ± 4 days, in the CG — 12 weeks 1 ± 3 days, the difference in the gestational term of the trimester I combined screening was statistically insignificant. The lowest level of PAPP-A was determined in subgroups Ia and subgroup Ic. In the Group I, the level of PAPP-A was on average 2.16 (1.35–3.24) IU/l and 0.836 (0.571–1.14) MoM, and in CG — 2.62 (1.82–4.12) MO/l and 1.16 (0.786–1.7) MoM. According to the relative number of patients with a level of PAPP-A < 0.5 MoM, no significant differences were found between the Group I and CG, but in subgroup Ib the percent of such patients was the highest, which

is significantly more than in CG. More significant differences were found at the level of PAPP-A <0.3 MoM: in Group I there were 11 (7.05%) patients with a level of PAPP-A <0.3 MoM, in CG — 1 (1.78%). The number of patients with a level of PAPP-A >1.5 MoM, on the contrary, turned out to be the largest in CG — 15 (26.8%) compared to 23 (14.7%) in the Group I and with subgroup Ia — 9 (12.2%). The level of β -hCG in the studied groups was not statistically significant. There was no statistically significant difference in the thickness of the nuchal translucency, but in the Group I this indicator was slightly higher. The largest nuchal translucency value was in subgroup 1b. There were no statistically significant differences in the frequency of the absence of imaging of the nasal bone during ultrasound screening. According to the frequency of detection of reverse blood flow in the ductus venosus, it was not possible to detect statistically significant differences. This sign occurred only in 3 (1.92%) patients of the Group I (1 patient in each subgroup) and in 1 (1.78%) patient of CG.

Conclusions. In patients who later developed pregnancy complications belonging to the group of great obstetric syndromes, in the trimester I, a number of prenatal screening indicators differ from those in patients with a physiological course of pregnancy. When conducting a standard set of prenatal diagnostics, the most significant differences were found in the level of PAPP-A (MoM). The results obtained during the analysis of PAPP-A are promising from the point of view of using this parameter as an element of the prognostic model of great obstetric syndromes for the successful course of pregnancy and the birth of a child with a normal body weight.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Women's informed consent was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: combined prenatal screening of the first trimester, ultrasound examination, biochemical markers, great obstetric syndromes.

Ще на початку 2000-х років виявлено, що низькі величини маркерних сироваткових білків — PAPP-A (англ. *Pregnancy associated plasma protein-A*, асоційований з вагітністю протеїн-A плазми) та низькі/високі значення бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), що виявляються у крові вагітної на термінах 11^{+0} – 13^{+6} тижнів гестації, з імовірністю до 72% визначають наявність хромосомних патологій плода та ускладнень вагітності [3,4,21]. Пренатальний скринінг I триместру включає як ультразвукове дослідження (УЗД), так і оцінювання PAPP-A і β -ХГЛ. Зростання та розвиток плаценти залежить від інсуліноподібного фактора, біологічна активність якого підвищується за рахунок відкріплення білкових фрагментів PAPP-A, і дуже впливає на формування імунної відповіді вагітної. Рівень PAPP-A підвищується протягом усієї вагітності та різко знижується після пологів [13]. Низькі рівні PAPP-A пов'язані не тільки з такими хромосомними патологіями, як трисомії по 21, 18, 13 хромосомах, синдромом Корнелії де Ланге, але і з такими ускладненнями вагітності, як вагітність, що не розвивається, затримка росту плода, прееклампсія, ускладнення вагітності, які становлять групу так званих «великих акушерських синдромів» [16]. Зниження PAPP-A на ранніх термінах до 50% може бути предиктором спонтанного абортів, але рівень ХГЛ має вищу прогностичну значущість [1]. Екстремально низькі значення PAPP-A визначаються також при позаматковій вагітності [19]. Оцінка цих маркерних білків наприкінці I триместру втрачає прогностичну цінність, оскільки визначається їх нормальна кількість навіть при вагітності, ускладненій хромосомною патологією [13]. β -ХГЛ — вільна бета-субодиниця ХГЛ, синтез якої відбувається у синцитіотрофобласті та становить приблизно

1–3% від його загального вмісту. Збільшення рівня ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких станів, як цукровий діабет або неправильно встановлений термін вагітності, трисомії 21 хромосоми, резус-конфлікт, багатоплідність, прееклампсія, трофобластична хвороба, також вищі рівні визначаються при екстракорпоральному заплідненні. Зниження ХГЛ при біохімічному скринінгу характерне для таких синдромів, як Едвардса і Патау у плода, при ектопічній вагітності, загрози переривання вагітності, вагітності, що не розвивається, плацентарній дисфункції, синдромі затримки росту плода [13]. Результати маркерів пренатального скринінгу виражаються в абсолютних числах, а МоМ (англ. *multiples of median*) — значення, кратне медіані, тобто показник того, наскільки індивідуальний результат тесту відхиляється від медіани. Для цього введено відносну величину рівня маркера, що дорівнює виміряній концентрації маркера, поділеній на медіану (норму) для цього терміну вагітності. Орієнтовними референсними значеннями для медіан є показники від 0.5 до 2.0 МоМ. Відповідно до практичних рекомендацій Міжнародного товариства ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології (ISUOG), проведення комбінованого скринінгу має лімітований період 11^{+0} – 13^{+6} тижнів гестації. При цьому згідно з рекомендаціями Фонду медицини плода (Fetal Medicine Foundation, Велика Британія) враховуються показники УЗД, вік матері, спосіб зачаття, етнічні та анамнестичні дані [9,10]. У цей час пренатальна діагностика є областю медичної науки, що бурхливо розвивається. Сучасні особливості пренатальної діагностики — це акцент на I триместрі вагітності. Прогнозування несприятливого перебігу вагітності за результатами ранніх скринінгових обстежень є актуальною та складною проблемою перина-

тального періоду. Впровадження в практику специфічних і чутливих методів, одним з яких є перший комбінований біохімічний скринінг, дають змогу прогнозувати розвиток деяких ускладнень під час вагітності [22,23]. Згідно з рекомендаціями Міністерства охорони здоров'я України, у термін вагітності 11⁺⁰–13⁺⁶ тижнів доцільно проводити пренатальний скринінг куприково-тім'яного розміру (КТР) плода, забір венозної крові вагітної для дослідження рівнів біохімічних маркерів (вільного β -ХГЛ, РАРР-А, фактора росту плаценти) для розрахунку індивідуального ризику жінки щодо виявлення наявності поширеної хромосомної патології плода (трисомії 21, 18, 13 хромосом) і прогнозування ризику прееклампсії.

На сьогодні чутливість і специфічність комплексу пренатальної діагностики 1 триместру в Україні становлять відповідно 85–90% і 95%. За дотримання всієї методології скринінгу він є досить ефективним. Існуючі методи діагностики та лікування кардинально не знижують частоту акушерських і перинатальних ускладнень, що розвинулися. Важливим напрямом є розроблення та впровадження в практику специфічних і чутливих методів, що дають змогу прогнозувати ризики розвитку плацентарної дисфункції, прееклампсії, передчасних пологів, затримки росту плода [2,8,20,24,25]. Тому доцільно провести дослідження щодо вивчення прогностичної значущості маркерів скринінгу на формування груп ризику під час вагітності. Важливо вирішити, як впливають високі ризики розвитку хромосомних аномалій, прееклампсії, затримки росту плода, передчасних пологів, розраховані при пренатальному скринінгу I триместру, на реальний перебіг вагітності, а також на можливості зниження частоти і вираженості ускладнень. Кореляції цих показників із можливими ускладненнями вагітності вже описані в літературі [11,15,17,20]. З аналізу наукової літератури виявлено, що результати комбінованого пренатального скринінгу I триместру можуть різнитися між собою в різних популяціях, а кількість якісних досліджень, присвячених взаємозв'язку показників комплексу пренатальної діагностики I триместру з ризиком ускладнень вагітності та проведених в українській популяції, украй обмежена. Тому вважаємо за доцільне оцінити взаємозв'язок біохімічних і ультразвукових показників комплексу пренатальної діагностики

I триместру з ризиком ускладнень вагітності з групи «великих акушерських синдромів».

Мета дослідження — проаналізувати комбінований пренатальний скринінг I триместру вагітності в жінок, які мали ускладнення з групи «великих акушерських синдромів».

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2017–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») проведено ретроспективний статистичний аналіз пренатального скринінгу I триместру. Із 239 вагітних жінок (I група — основна), які мали ускладнення з групи «великих акушерських синдромів», за даними обмінних карт спостереження за вагітністю, комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено 65,3% вагітних, що становило 156 вагітних, поділених на три підгрупи: Ia (n=74) — вагітні з тяжкою прееклампсією; Ib (n=40) — вагітні з плацентарною недостатністю, клінічно верифікованою затримкою росту плода; Iv (n=42) — вагітні зі спонтанними передчасними пологами в терміні гестації 22–36 тижнів. Контрольну групу (КГ) становили 56 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Комбінований пренатальний скринінг складається зі специфічного математичного алгоритму визначення ризику найбільш відомих анеуплоїдій, який включає оцінку ультразвукових показників (у тому числі вимірювання товщини комірцевого простору (ТКП) та візуалізацію носової кістки (НК)), характеристику акушерського анамнезу (кількість вагітностей, пологів, абортів і викиднів), а також біохімічних змінних — РАРР-А, β -ХГЛ [5,6].

Комбінований пренатальний скринінг I триместру проведено в кабінетах пренатальної діагностики КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради, які мають сертифікат Фонду медицини плода (англ. *Fetal Medicine Foundation*, Велика Британія), аналіз біохімічних показників проведено в лабораторіях «Астра-Діа», «Гемомедика», «Діла». Ризик хромосомних анеуплоїдій у плода визначено як високий при рівні ризику 1:100 та більше, розрахунок ризику здійснено за допомогою програми «Astraya».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом

Таблиця 1

Біохімічні показники комбінованого пренатального скринінгу I триместру в обстежених вагітних

Показник	I група (n=156)	Підгрупа Ia (n=74)	Підгрупа Iб (n=40)	Підгрупа Iв (n=42)	Контрольна група (n=56)	P ₁₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅	P ₄₋₅
	1	2	3	4	5				
PAPP-A, МО/л	2,16 (1,35–3,24)	1,85 (1,32–3,56)	2,18 (1,27–3,3)	2,12 (1,38–3,41)	2,62 (1,82–4,12)	0,01	0,275	0,285	–
PAPP-A, МоМ	0,836 (0,571–1,14)	0,782 (0,564–1,12)	0,621 (0,50–1,32)	0,968 (0,728–1,28)	1,16 (0,786–1,7)	<0,001	0,002	0,026	0,483
β-ХГЛ, МО/л	43,28 (25,1–75,98)	42,62 (28,1–83,74)	49,12 (31,52–77,77)	42,56 (21,62–63,16)	47,68 (27,56–78,53)	0,486	0,781	0,802	0,425
β-ХГЛ, МоМ	1,18 (0,69–1,98)	1,12 (0,761–2,06)	1,24 (0,699–1,91)	1,26 (0,708–1,83)	1,09 (0,778–1,88)	0,562	0,521	0,346	0,39
Кількість з PAPP-A <0,5 МоМ, абс. (%)	24 (15,4)	10 (13,5)	8 (20,0)	6 (14,2)	4 (7,14)	0,06	0,11	0,01	0,6
PAPP-A <0,3 МоМ, абс. (%)	11 (7,05)	1 (1,35)	6 (15,0)	2 (4,76)	1 (1,78)	0,01	0,51	<0,01	0,11
PAPP-A >1,5 МоМ, абс. (%)	23 (14,7)	9 (12,2)	7 (17,5)	6 (14,2)	15 (26,8)	<0,01	<0,01	0,37	0,11
β-ХГЛ <0,5 МоМ, абс. (%)	14 (8,9)	10 (13,5)	2 (5,0)	5 (11,9)	5 (8,9)	0,84	0,39	0,14	0,11
β-ХГЛ >1,5 МоМ абс. (%)	58(37,2)	28 (37,8)	18 (45,0)	14 (33,3)	21 (37,5)	0,96	0,97	0,24	0,15

Примітки: P₁₋₅ — рівень значущості між групами I та контрольною; P₂₋₅ — між Ia та контрольною; P₃₋₅ — між Ib та контрольною; P₄₋₅ — між Iв та контрольною, статистично достовірно різниця при p<0,05.

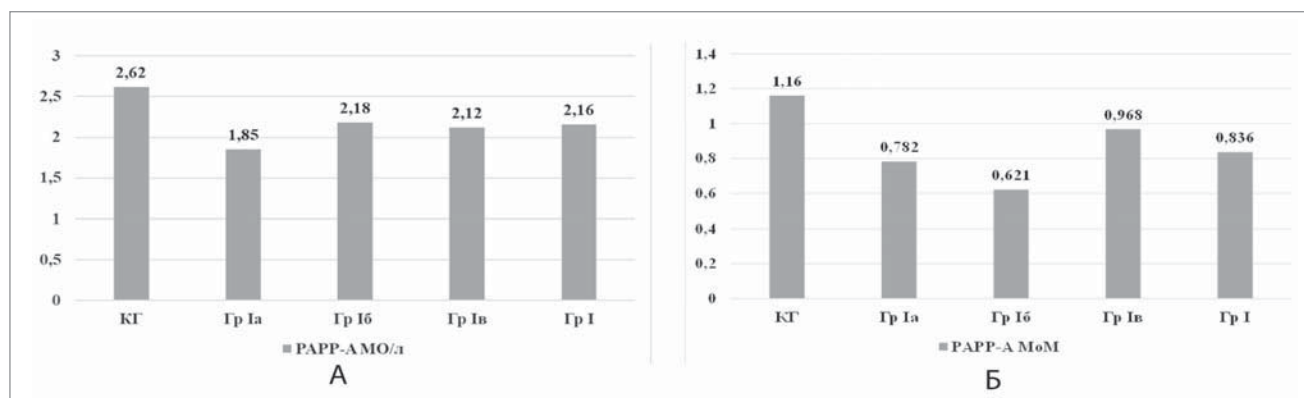


Рис. Рівень PAPP-A у досліджуваних групах: А — у МО/л; Б — у МоМ

зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0» [7,12,14].

Результати дослідження та їх обговорення

На I етапі дослідження оцінено показники комбінованого пренатального скринінгу ретроспективно у вагітних I та контрольної груп. У I групі середній термін проведення скринінгу становив 12 тижнів 3 ± 4 дні, у КГ — 12 тижнів 1 ± 3 дні, різниця в терміні проведення скринінгу I триместру статистично не значуща. Біохімічні показники комбінованого пренатального

скринінгу I триместру в обстежених вагітних наведено в таблиці 1.

Достовірні відмінності між I групою та КГ отримано за рівнем PAPP-A. У I групі рівень PAPP-A в середньому становив 2,16 (1,35–3,24) МО/л і 0,836 (0,571–1,14) МоМ, а у КГ — 2,62 (1,82–4,12) МО/л та 1,16 (0,786–1,7) МоМ ($p=0,01/p<0,001$).

Найнижчий рівень PAPP-A визначено в підгрупах Ia та Ib. У підгрупі Ia він становив 1,85 (1,32–3,56) МО/л та 0,782 (0,564–1,12) МоМ, у підгрупі Ib — 2,12 (1,38–3,41) МО/л та 0,968 (0,728–1,28) МоМ. Отримано статистично значущі відмінності за рівнем PAPP-A. На рисунку графічно зображено рівень PAPP-A у досліджуваних групах.

Таблиця 2

Ультразвукові показники комбінованого пренатального скринінгу I триместру в обстежених вагітних

Показник	I група (n=156)	Підгрупа Ia (n=74)	Підгрупа Iб (n=40)	Підгрупа Iв (n=42)	Контрольна група (n=56)	P ₁₋₅	P ₂₋₅	P ₃₋₅	P ₄₋₅
	1	2	3	4	5				
КТР, мм	62,4 (56,9–67,4)	63,2 (56,6–69,3)	61,2 (54,5–67,8)	62,6 (57,6–66)	63,6 (56,1–66,4)	0,066	0,163	0,872	0,149
ТКП, мм	1,69 (1,6–2,2)	1,62 (1,4–2,1)	1,76 (1,3–2,2)	1,74 (1,5–1,9)	1,52 (1,4–2,1)	0,183	0,884	0,659	0,353
Відсутність візуалізації НК, абс. (%)	5 (3,02)	1 (1,35)	2 (5,0)	1 (2,38)	1 (1,78)	0,54	0,611	0,13	0,78
Реверсний кровообіг у ВП, абс. (%)	3 (1,92)	1 (1,35)	1 (2,5)	1 (2,38)	1 (1,78)	0,658	0,953	0,712	0,444

Примітки: P₁₋₅ — рівень значущості між групами I та контрольною; P₂₋₅ — між Ia та контрольною; P₃₋₅ — між Iб та контрольною; P₄₋₅ — між Iв та контрольною; статистично достовірні різниці при p<0,05.

Також проаналізовано частку пацієнток із рівнем РАРР-А, нижчим або вищим за визначені порогові значення. За відносною кількістю пацієнток із рівнем РАРР-А <0,5 МоМ значущих відмінностей між I групою та КГ не виявлено, але в підгрупі Iб відсоток таких пацієнток був найвищим — 8 (20,0%), що суттєво вище, ніж у КГ — лише 4 (7,14%), (p=0,01; $\chi^2=6,19$; ВШ=3,02; 95% ДІ: 1,23–7,44). Більш значущі відмінності виявлено, якщо пороговим значенням вважати рівень РАРР-А <0,3 МоМ. В I групі було 11 (7,05%) пацієнток із рівнем РАРР-А <0,3 МоМ, а у КГ — тільки 1 (1,78%) (p<0,01; $\chi^2=6,19$; ВШ=8,57; 95% ДІ: 1,14–64,7). Виявлено достовірні відмінності порівняно з КГ — 1 (1,78%) проти 6 (15,0%) у підгрупі Iб (p<0,01; $\chi^2=6,19$; ВШ=6,42; 95% ДІ: 1,21–54,7). Кількість пацієнток із рівнем РАРР-А >1,5 МоМ, навпаки, була найбільшою у КГ — 15 (26,8%) порівняно з 23 (14,7%) у I групі (p<0,01; $\chi^2=8,39$; ВШ=0,46; 95% ДІ: 0,270,79). Статистично значущі відмінності за цим параметром встановлено також із підгрупою Ia — 9 (12,2%) жінок проти 15 (26,8%) вагітних КГ (p<0,01).

Що стосується рівня β -ХГЛ у досліджуваних групах, то статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами й підгрупами не виявлено.

Далі проаналізовано ультразвукові показники комбінованого пренатального скринінгу I триместру (табл. 2).

За КТР достовірних відмінностей між досліджуваними групами і підгрупами не встановлено. Це свідчить про те, що термін проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру в досліджуваних групах був порівнюваним. За величиною ТКП статистично достовірної різниці не отримано, але в I групі цей

показник був дещо вищим — 1,69 (1,6–2,2) мм порівняно з 1,52 (1,4–2,1) мм у КГ (p=0,183). Найбільша величина ТКП була в підгрупі Iб — 1,76 (1,3–2,2) мм.

Під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру обов'язковою оцінці підлягає візуалізація НК. За частотою відсутності візуалізації НК при УЗД-скринінгу в I триместрі статистично достовірних відмінностей не отримано. Але не візуалізовано НК також у підгрупі Iб — у 2 (5,0%) випадках, а у КГ — лише в 1 випадку, що становило 1,78% випадків.

За частотою виявлення реверсного кровотоку у венозній протоці (ВП) також не виявлено статистично достовірних відмінностей. Ця ознака була лише в 3 (1,92%) пацієнток I групи (по 1 пацієнтці в кожній підгрупі) та в 1 (1,78%) пацієнтки КГ.

Отже, під час проведення комбінованого пренатального скринінгу I триместру показник РАРР-А можна використовувати не тільки для оцінки ризику хромосомних аномалій у плода. Цей показник може бути прогностичним маркером для оцінки ризику розвитку ускладнень вагітності, зокрема, з групи «великих акушерських синдромів». За рівнем β -ХГЛ значущих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено. Під час оцінювання УЗД-маркерів комбінованого пренатального скринінгу I триместру не встановлено значущих розбіжностей у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності порівняно з фізіологічним перебігом.

Таким чином, у пацієнток, в яких у подальшому розвивалися ускладнення перебігу вагітності, що належать до групи «великих акушерських синдромів», у I триместрі ряд показників пренатального скринінгу різнився від таких

у пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності. Під час проведення стандартного комплексу пренатальної діагностики найбільш значущі відмінності відмічалися за рівнем PAPP-A (MoM). Результати, отримані при аналізі PAPP-A, є перспективними з позицій використання цього

параметра як елемента прогностичної моделі «великих акушерських синдромів» для сприятливого завершення вагітності і народження дитини з нормальною масою тіла.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bersinger NA, Keller PJ, Naiem A et al. (1987). Pregnancy-specific and pregnancy-associated proteins in threatened abortion. *Gynecol Endocrinol.* 1 (4): 379–384. doi: 10.3109/09513598709082711.
- Bilagi A. (2017). Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenatal Diagnosis.* 37(7): 705–711.
- Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW et al. (2001). First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 18 (6): 652–655. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x.
- Cuckle H. (2001). Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet.* 358 (9294): 1658–1659. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06724-1.
- De Jong A. (2015). Prenatal screening: current practice, new developments, ethical challenges *Bioethics.* 29 (1): 1–8.
- Edwards L. (2018). First and second trimester screening for fetal structural anomalies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 23 (2): 102–111.
- Glants S. (1998). *Mediko-biologicheskaya statistika: per. s angl. Moskva: Praktika: 459.* [Гланц С. (1998). *Медико-біологічна статистика: пер. с англ. Москва: Практика: 459.*
- Kaijoma M. (2016). The risk of adverse pregnancy outcome among pregnancies with extremely low maternal PAPP-A. *Prenat Diagn.* 36 (12): 1115–1120.
- Khalil A, Rodgers M, Baschat A et al. (2016). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47 (2): 247–263. doi: 10.1002/uog.15821.
- Khalil A, Rodgers M, Baschat A et al. (2017). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2: 70–103.
- Krauskopf AL. (2015). Predicting SGA neonates using first-trimester screening: influence of previous pregnancy's birthweight and PAPP-A MoM. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 29 (18): 1–19.
- 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.*
- Markelova AN, Muradyan MM, Pavlenko KI. (2019). Possibility of using biochemical screening parameters to diagnose pregnancy complications. *VII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya «Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovaniya (APMNO2019)»: sbornik statej. Penza: Izd-vo PGU: 309–313.* URL: https://i_med.pnzgu.ru/files/i_med.pnzgu.ru/sbornik_19_apmno.pdf.
- 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].
- Morris RK. (2017). Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis.* 37 (3): 253–265.
- Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW et al. (1998). Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 18 (2): 147–152. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199802)18:2<147::w-1097-0223(199802)18:23.0.co;2-w.
- Nicolaides KH. (2011). A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 31: 3–6.
- Poon LC. (2009). First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 53: 812e8.
- Poulsen HK, Westergaard JG, Teisner B et al. (1987). Measurements of hCG and PAPP-A in uncommon types of ectopic gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 26 (1): 33–37. doi: 10.1016/0028-2243(87)90007-4.
- Quibel T. (2018). What are the real purpose and scope of screening for aneuploidy? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 46 (2): 124–129.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 123 (3): A12–13.
- Samchuk PM, Azoeva EL, Ischenko AI, Rozaliev YuYu. (2020). Prenatalniy skrinig kak prediktor gestatsionnykh oslozheniy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 19 (6): 5–11. [Самчук ПМ, Азоева ЭЛ, Ищенко АИ, Розалиева ЮЮ. (2020). Пренатальный скрининг как предиктор гестационных осложнений. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 19 (6): 5–11]. doi: 10.20953/1726-1678-2020-6-5-11.
- Samchuk PM, Azoeva EL, Oveshnikova TZ. (2020). Platsentarnaya nedostatochnost v gruppe vysokogo riska po prenatalnomu skriningu. *Materialy 13-go regionalnogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma i plenuma pravleniya rossiyskogo obshchestva akusherov i ginekologov «Mat i Ditya» — 29–30 iyunya 2020 goda. Kazan, M.: 75–76.* [Самчук ПМ, Азоева ЭЛ, Овешникова ТЗ. (2020). Плацентарная недостаточность в группе высокого риска по пренатальному скринингу. *Материалы 13-го регионального научно-образовательного форума и пленума правления российского общества акушеров и гинекологов «Мать и Дитя» — 29–30 июня 2020 года. Казань, М.: 75–76.*
- Sokol J. (2018). Glycoprotein VI Gene Variants Affect Pregnancy Loss in Patients With Platelet Hyperaggregability. *Clin Appl Thromb Hemost.* 24 (9): 202–208.
- Suzumori N. (2018). Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 224: 165–169.

Відомості про авторів:

Леміш Наталія Юріївна — к. мед. н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Адреса: м. Ужгород, пл. Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0893-8565>.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 618.2/3:618.177- 071.1-071.1-092

О.В. Коломієць

Роль етіопатогенетичних факторів безплідності у морфофункціональних змінах в організмі жінок під час вагітності (огляд літератури)

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 42-54; doi 10.15574/HW.2022.160.42

For citation: Kolomiets OV. (2022). The role of etiopathogenetic factors of infertility in morphological and functional changes in the body of women during pregnancy (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 42-54; doi 10.15574/HW.2022.160.42.

Вагітні, які мали безплідність ендокринного і трубно-перитонеального генезу в анамнезі, на сьогодні становлять значний сегмент у загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція щодо зростання чисельності таких жінок.

Беручи до уваги, що головними ускладненнями перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, ми намагалися з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер перебігу вагітності.

Аналіз сучасного стану проблеми перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності після лікування безплідності дає змогу їх попередити.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: етіопатогенетичні фактори безплідності, вагітність.

The role of etiopathogenetic factors of infertility in morphological and functional changes in the body of women during pregnancy (literature review)

O.V. Kolomiets

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

Pregnant with a history of endocrine and tube-peritoneal genesis today make up a significant segment in the total number of pregnant women, and there is a clear trend in the growth of the number of such women.

Considering that the main complications of pregnancy in women with infertility are miscarriage, hypertensive and metabolic disorders, we tried to find out those pathophysiological mechanisms that determine the nature of the course of pregnancy from the early stages of the gestational process until delivery.

Analysis of the current state of the problem of perinatal losses and obstetric complications during pregnancy after fertility treatment helps to prevent them.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: etiopathogenetic factors of infertility, pregnancy.

Стан репродуктивного здоров'я населення має бути пріоритетним питанням не тільки медичної практики, але і всього суспільства, оскільки він безпосередньо пов'язаний зі здоров'ям дітей, а отже — з майбутнім держави та нації [13,20].

Вагітні, які мали безплідність ендокринного і трубно-перитонеального генезу в анамнезі, на сьогодні становлять значний сегмент у загальній кількості вагітних, і простежується чітка тенденція щодо зростання чисельності таких жінок. Частота безплідності подружніх пар зростає з кожним роком, негативно впливає на генофонд України і залишається однією з найбільш вагомих медичних, соціальних і державних проблем.

Актуальність проблеми безплідного шлюбу не викликає сумніву. Його частота коливається в межах від 8% до 29% і не має тенденції до зниження в усіх країнах світу. В Європі безплідними є близько 15% подружніх пар, у США — 10–15%, у Канаді — близько 17%.

За даними Державної служби статистики України, частота безплідності в країні становить 17–19,5% загальної популяції сімейних пар. Серед країн світу Україна посідає 211-те місце з 222 за показником фертильності. В окремих регіонах України цей показник наближається до 20% — рівня, визнаного як критичний і такий, що негативно впливає на демографічні показники [1,11].

Нездатність зрілого організму в репродуктивному віці народжувати потомство визначається як безплідність та є тяжким станом, що порушує соціальну і психологічну адаптацію людини, впливає на її здоров'я і якість життя.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), безплідним вважається шлюб, у якому в дружини протягом одного року не настає вагітність при регулярному статевому житті без застосування будь-яких засобів контрацепції за умови, що подружжя дітородного віку.

За рекомендаціями ВООЗ, обстеження з приводу безплідності слід починати:

- у жінок віком до 35 років протягом одного року регулярного статевого життя без застосування контрацепції,
- у жінок віком від 35 років протягом 6 місяців регулярного статевого життя без контрацепції [5,10].

За даними міжнародних наукових досліджень, лікування безплідності слід проводити в межах 2–3 років після встановлення діагнозу.

У людини розрізняють: абсолютну безплідність, яка визначається невиліковними змінами в статевому апараті чоловіка або жінки (дефекти розвитку, оперативне видалення статевих залоз, травми тощо); і відносну, причини якої можна усунути.

Безплідність називають первинною, якщо вагітності ніколи не було; і вторинною — якщо раніше в жінки була хоча б одна вагітність, чим би вона не закінчилася (пологами, позаматковою вагітністю, викиднем тощо), але на даний момент вагітність не настає протягом року статевого життя без засобів контрацепції.

За статистикою, жіноча безплідність є причиною 45% безплідних шлюбів. Жіноча безплідність є більш багатогранною за чоловічу. Адже жіночий організм має не тільки продукувати повноцінну яйцеклітину, але й створювати умови для зачаття й перебігу нормальної вагітності.

Щоб вилікувати безплідність, надважливо швидко і правильно визначити її причину. Причиною безплідного шлюбу в 40–50% є патологія репродуктивної системи в одного з подружжя, у 25–30% — в обох, а 15–20% випадків припадає на безплідність невідомого генезу [9,13]. У 50–82% випадків у жінок відмічається поєднана безплідність. При поєднаній безплідності перше місце серед жіночих факторів посідає трубно-перитонеальний (43%), друге — ендокринний (до 30%), третє — ендометріоз (25%) [8,12].

За класифікацією ВООЗ, існує 22 фактори жіночої та 16 — чоловічої безплідності. Багаторічні дослідження, проведені в ДУ «Інституті педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», показали, що безплідність у більшості випадків пов'язана з перенесеними запальними захворюваннями геніталій, імунними та гормональними розладами [6,15].

За даними власних досліджень, найпоширенішою формою безплідності є трубно-пе-

ритонеальна патологія — 35%, у тому числі сактосальпінгси — 23,7%; безплідність, пов'язана із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), тобто ендокринна, — 32%, з ендометріозом — 21%, з лейоміомою матки — 9,4%, з аномаліями розвитку матки — 4,6%. Також це дає змогу визначити, що тільки в 25% жінок із безплідністю трубно-перитонеального генезу гормональна функція відповідає такій у здорових жінок, а в переважній більшості (75%) вона порушена. Менструальні цикли перебігають за типом недостатності обох фаз (32%) або другої фази (44%). Відмічаються зміни циркадних ритмів і фолікулогенезу. Розбалансованість циркадних ритмів гормонів спостерігається частіше в жінок із безплідністю, що триває понад 5 років. Найчастіше (72%) виявляються поєднані форми безплідності [4,16].

Існують такі методи діагностики безплідності в жінок:

- гінекологічний огляд під контролем ультразвукового дослідження (УЗД);
- обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом (ІПСШ), та TORCH-комплекс;
- аналіз крові на: гіпоталамо-гіпофізарні, статеві гормони та гормони щитоподібної залози;
- кольпоцитологія;
- вимірювання базальної температури з побудовою графіку;
- метросальпінгографія (рентгенологічна) та ехогістеросальпінгоскопія;
- ультразвуковий моніторинг процесу дозрівання фолікула та овуляції;
- поскоїтальний тест, антиспермальні антитіла;
- гістероскопія;
- лапароскопія.

Жіночу безплідність лікують консервативними та оперативними методами. До перших належать: стимуляція овуляції, заплановані зносини, лікування ІПСШ, гормональна терапія; до других: гістероскопія (видалення: поліпів, субмукозних вузлів, перетинки порожнини матки; роз'єднання внутрішньоматкових синехій), лапароскопія (усі види пластичних операцій на додатках матки, видалення та коагуляція вогнищ ендометріозу, видалення невеликих субсерозних лейоміом), лапаротомна консервативна міомектомія при великих розмірах лейоміом.

Ефективність консервативного та оперативного лікування трубно-перитонеальної

безплідності сягає 21–47%, тому більшості пацієнток показане застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Найефективнішими сучасними методами лікування практично всіх видів жіночої і чоловічої безплідності на сьогодні є методи ДРТ [3,18].

Перелік сучасних методик ДРТ:

- інсемінація (спермою чоловіка або кріо-консервованою спермою донора);
- IVF — *In Vitro Fertilization*, або ЗІВ — запліднення *in vitro*;
- ICSI — *Intacytoplasmic Sperm Injection*, або ІКСІ — ін'єкція одного спермія в цитоплазму ооцита;
- OD — *oocyte donation*, або ДО — донція ооцитів;
- ED — *embryo donation*, або ДЕ — донція ембріонів;
- SM — *surrogate mother*, або СМ — сурогатне материнство;
- ET — *Embryo Transfer*, або ЕТ — ембріотрансфер (перенос ембріонів до порожнини матки), у тому числі кріоконсервованих ембріонів;
- АН — *Assisted Hatching (Zona Cutting; Zona Drilling; Partial Zona Dessection)*, або ДХ — допоміжний хетчинг (розсічення блискучої оболонки);
- PGD — *Preimplantation Genetic Diagnosis*, або ПГД — преімплантаційна генетична діагностика.

Можливі такі ускладнення після проведення ЗІВ:

- синдром гіперстимуляції яєчників;
- алергічні реакції, пов'язані з введенням препаратів для контрольованої супероуляції і підтримки лютеїнової фази стимульованого менструального циклу;
- зовнішня та внутрішня кровотеча;
- гостре запалення або загострення хронічного запалення органів жіночої статеві сфери;
- багатоплідна маткова вагітність;
- гетеротопічна вагітність.

Ефективність ДРТ становить:

- середня ефективність ДРТ на один цикл — 30–55%;
- сприятливий перебіг вагітності після ДРТ — 77,4%;
- переривання вагітності в термін до 18–20 тиж — 21% жінок.

У країнах Європи і Північної Америки на 1 млн населення припадає 1,5–2 млн

циклів ЗІВ, тоді як в Україні ця цифра становить усього 357 циклів. Ізраїль посідає перше місце у світі за кількістю проведених циклів ДРТ [2,17].

Відновлення репродуктивної функції в жінок, які страждають на безплідність, є актуальною медичною й соціальною проблемою, у вирішенні якої настання зачаття є лише першим кроком, за яким постають завдання забезпечення виношування і народження здорової дитини.

Загальновідомо, що будь-яка вагітність, навіть у здорової жінки, супроводжується значними гормональними перетвореннями [14,22]. А вагітність, яка наступила у результаті лікування безплідності, як ендокринного, так і трубно-перитонеального генезу, відрізняється великим відсотком акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема, ранніми та пізніми викиднями, істміко-цервікальною недостатністю, передчасними пологам, багато- і маловоддям, передчасним розривом плодових оболонок, внутрішньоутробним інфікуванням плода, низькою плацентациєю та передлежанням плаценти, плацентарною дисфункцією, затримкою внутрішньоутробного розвитку та дистресом плода, слабкістю пологової діяльності, які розвиваються у 21–55% пацієнток [19,21].

Так, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок із безплідністю трубно-перитонеального, ендокринного та поєданого генезу, а також своєчасної діагностики та лікування невиношування вагітності в цієї категорії пацієнток.

Невиношування вагітності після лікування безплідності відмічається у 55% жінок, і показник не має тенденції до зниження, незважаючи на наявність численних методів діагностики та лікування [4,20]. Однією з основних причин безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ.

Так, останніми десятиліттями неухильно зростає частота урогенітальних інфекцій, які відрізняються поліетіологічністю, нетиповою клінічною симптоматикою, формуванням хронічних форм захворювання.

Спектр збудників урогенітальних інфекцій надзвичайно великий - від специфічних патогенних мікроорганізмів TORCH-комплексу до умовно-патогенної флори. Досить поширеними є ІПСШ: гонорея, хламідіоз, уреаплаз-

моз, генітальний мікоплазмоз, гарднерельоз, трихомоніаз, герпесвірусна та папіломавірусна інфекція, кандидоз. У певних соціально-економічних групах поширеність ІПСШ може сягати 90%. Саме ІПСШ і є причиною безплідності трубно-перитонеального генезу: гострих і хронічних сальпінгоофоритів, хронічних метритів; а потім — ранніх і пізніх викиднів, ускладнень післяабортного періоду. Не завжди існує прямий специфічний вплив інфекційних агентів на плід; часто попередня їх персистенція в ендометрії, що призводить до розвитку хронічного ендометриту, а також супутні ендокринопатії й аутоімунні порушення призводять до порушення розвитку ембріона/плода і до переривання вагітності [3,14].

У разі зміни гормонального фону і зниження імунного захисту під час вагітності в мікроекосистемі піхви складаються умови для кількісних та якісних мікробних відхилень, і чим значніші гормональні та імунні порушення, тим більш виражені порушення дисбіотичні.

Хронічні інфекції здатні викликати соматичні мутації клітин, пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, дефекти формування первинної імунної відповіді, зменшення фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів [9,19].

Для невиношування вагітності після лікування безплідності трубно-перитонеального генезу характерна наявність в організмі матері персистентних форм бактеріальної та вірусної інфекції. В анамнезі таких жінок є переривання вагітності з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або пологів; гострими або хронічними запальними процесами геніталій.

Однією з основних причин трубно-перитонеальної безплідності та невиношування вагітності є ІПСШ і TORCH-комплекс.

TORCH — один із найвідоміших у медицині акронімів. Він об'єднує патогени, які при переважно асимптомному перебігу у вагітної можуть призводити до розвитку перинатальної інфекції плода. Остання може бути причиною внутрішньоутробної або постнатальної загибелі дитини, затримки розвитку, вроджених вад або відтермінованих порушень психомоторного розвитку [20,21].

Первинно акронім TORCH, запропонований у 1971 р. А. Nahmias, включав тільки чотири інфекції: токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловірус та вірус простого герпесу — *Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus*. У подальшому, в міру розширення знань про пренатальні інфекції і зміни їхньої епідеміології, склад аббревіатури змінився: у 1975 р. Н. Fuerst запропонував комбінацію STORCH для підкреслення важливості сифілісу та інших інфекцій (О — *Other* — інші), наступного року R. Brumback наполіг на збереженні акроніму TORCHES (*Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, HErpes, Syphilis*) як більш звичного за звучанням та ідентичного за змістом.

Зміни епідеміологічної ситуації в різних частинах світу, елімінація певних інфекцій, поява нових або повернення старих патогенів зумовлюють продовження еволюції наповнення TORCH-комплексу. Так, сьогодні в Європі знову гостро постає питання підвищення уваги до профілактики вродженого сифілісу, продемонстрована більша клінічна значущість таких пренатальних інфекцій, як цитомегаловірус і вітряна віспа перед токсоплазмозом [9,14]. У зв'язку з цим у журналі «British Medical Journal» група британських вчених запропонувала адаптацію нового підходу до профілактики і менеджменту пренатальних інфекцій, яка розкривається в акронімі SCORTCH (*Syphilis, Cytomegalovirus, Other, Rubella, Toxoplasmosis, Chickenpox, Herpes simplex virus*) — сифіліс, цитомегаловірус, інші інфекції, краснуха, токсоплазмоз, вітряна віспа, вірус простого герпесу [10,18].

У 1997 р. на 27-му Міжнародному медичному конгресі в Іспанії до групи TORCH-інфекцій включили: Т — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), О — інші інфекції (*Others infections*), R — краснуху (*Rubella*), С — цитомегаловірус (*Cytomegalovirus*) і Н — герпес (*Herpes simplex virus I–II*). Літера «О» (*others* — інші) включає такі інфекції, як кір, вітряна віспа, гепатити В і С, хламідіоз, мікоплазмоз, сифіліс, ВІЛ-інфекція, лістеріоз [6,18]. Усі TORCH-інфекції можна об'єднати в поняття «внутрішньоклітинні паразити». Вони являють собою одну з форм облігатного співіснування двох організмів, при якому має місце крайня екологічна спеціалізація і метаболічна залежність паразита від хазяїна [5,10].

Саме TORCH-інфекції вагомо впливають на репродуктивну функцію чоловіків і жінок

[3,11]. Вони характеризуються значним рівнем поширеності, відсутністю чітко вираженої клінічної картини з переважанням латентних форм захворювання, які можуть переходити в гострі або підгострі форми на тлі імунodefіцитних станів, викликаних як фізіологічними (вагітність), так і патологічними причинами. Інфекція негативно впливає на імунологічний та гормональний гомеостаз. Як при первинному інфікуванні, так і при реактивації латентної інфекції під час вагітності може відбуватися внутрішньоутробне інфікування, яке призводить до переривання вагітності, формування вад розвитку плода, інвалідизації дитини після народження, мертвонародження або ранньої неонатальної смерті малюка [9,13].

На сьогодні встановлено, що віруси можуть передаватися плоду декількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний [10,12]. На ранніх етапах вагітності, коли формується трофобласт, і його клітини, що швидко діляться та мають високий рівень обмінних процесів, саме і є чудовим середовищем для реплікації вірусів. Очевидно, тому Європейським регіональним бюро ВООЗ герпетична та цитомегаловірусна інфекції включені до групи хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології. Вірусна інфекція призводить до порушення системи імунітету і гемостазу, індукуючи процеси відторгнення плідного яйця [15,20]. За фізіологічної вагітності клітини цитотрофобласта не експресують антиген головного комплексу гістосумісності та є імуноіндиферентними. Якщо ж на цих клітинах експресується вірус, то вони стають пусковим механізмом активації імунних клітин і мішенню для імунної агресії [2,11].

Вірусні (вірус простого герпесу 1/2, цитомегаловірус) захворювання під час вагітності можуть призводити до: анембріонії, завормерлої вагітності, самовільного викидня, антенатальної загибелі плода, вад його розвитку (сумісних і несумісних із життям), внутрішньоутробної інфекції, яка проявляється в постнатальному періоді [9,12]. Важливе значення в характері порушень, викликаних вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому відбулося внутрішньоутробне інфікування. Чим менший термін вагітності, тим вища ймовірність зупинки розвитку плода і формування в нього вад розвитку. Інфікування плода в більш пізні терміни не призводить, як правило, до формування грубих вад розвитку,

але може порушити функціональні механізми диференціювання клітин і тканин [6,19].

На особливу увагу заслуговують вірусні інфекції (герпес, цитомегаловірусна і аденовірусна інфекції, краснуха, паротит, грип), збудники яких проникають через плацентарний бар'єр і активно розмножуються в плаценті, ушкоджуючи її і викликаючи внутрішньоутробне інфікування плода [9,22]. Дослідження останніх років показали, що в більшості жінок із повторними викиднями є змішана персистуюча вірусна інфекція (віруси Коксаки А і В, деякі інші ентеровіруси, цитомегаловірус, вірус герпесу) [9,10].

Для невиношування вагітності після лікування трубно-перитонеальної безплідності та в поєднанні з ендокринною характерною є наявність в організмі матері персистентних форм бактеріальної та вірусної інфекції.

Також для невиношування вагітності після лікування безплідності не є характерною моноінфекція, частіше виявляються мікробні асоціації, у тому числі TORCH-комплексу (бактеріально-вірусні, вірусно-протозойні, бактеріально-дріжджові); і часто така поєднана інфекція перебігає в субклінічній формі, що ускладнює її виявлення [10,21].

Персистуюча TORCH-інфекція при невиношуванні вагітності, яка досить часто залишається після лікування безплідності, потребує подальшого всебічного вивчення.

На думку багатьох авторів, саме поєднання збудників хронічної TORCH-інфекції, що тяжко піддаються лікуванню (хламідіоз, мікоплазмоз, патогенні віруси), і зниження імунного захисту робить можливою тривалу персистенцію як вірусів, так і бактерій в організмі пацієнтки з безплідністю та періодичними загостреннями і формуванням серйозних змін в яєчниках, трубах і самій матці, що перешкоджає настанню вагітності, а в разі настання — нормальному її перебігу [7,14,20].

Крім вірусної, у перериванні вагітності відіграє суттєву роль бактеріальна інфекція і бактеріально-вірусні асоціації; вони є одним з основних факторів звичного невиношування у вагітних із трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Для ефективного використання мікробіологічних досліджень в акушерській практиці передусім необхідно чітко уявлення про мікроекологію піхви в нормі, тобто про мікробіоценоз піхви [10,17,18].

Порушення рівноваги в мікроекосистемі піхви проявляються якісними і кількісними змінами мікрофлори, причому ці зміни зазвичай вторинні щодо змін у макроорганізмі [8,15].

Вагінальний рН — це показник кислотно-лужного балансу середовища піхви, який залежить від життєдіяльності нормальної (лактобактерій) чи патогенної мікрофлори вагіни. Визначення рН вагінальних виділень — скринінговий метод діагностики бактеріального вагінозу [6,13]. У процесі метаболізму лактобактерій при розщепленні глікогену епітелію піхви утворюється молочна кислота, тому вагінальне середовище має кислу реакцію. Мікрофлора піхви зазвичай знаходиться у збалансованому стані: переважають лактобактерії, які створюють кислу рН (нормальні значення рН знаходяться між 3,8 і 4,5) [9,12,16].

У разі порушення цього механізму відбувається загибель лактобацил, які виконують певну бар'єрну функцію, а також зрушення рН у бік лужної реакції, яка призводить до зростання анаеробів. Зміна рН вагінального середовища також може бути пов'язана з грибовою, трихомонадною або бактеріальною інфекцією [10,15].

Усе більшого значення у формуванні хронічної урогенітальної інфекції набувають і такі групи мікроорганізмів, як умовно-патогенна мікрофлора та найпростіші.

Нові дослідження свідчать, що зміни в мікробній екосистемі нижніх пологових шляхів часто приводять до розвитку бактеріального вагінозу і аеробного вагініту, які також є факторами ризику спонтанних абортів і передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків. При спорадичному перериванні така інфекція є провідною причиною втрат, особливо у II і III триместрах вагітності. Хоріонамніоніт зазвичай є результатом висхідної інфекції, що більш характерно для II триместру вагітності. Інфекція прямо уражує плід, що можливо за рахунок активації прозапальних цитокінів, які мають цитотоксичний ефект. Втрата вагітності проявляється гіпертермією, підвищеним рівнем простагландинів, передчасним розривом плідного міхура за рахунок мікробних протеаз.

Бактеріальний вагіноз знаходять у половини жінок зі звичним невиношуванням інфекційного генезу [12,20].

Інфікування стрептококом групи В часто пов'язане із затримкою росту плода; збудник періодично визначається в засівах із шийки матки у 15–40% вагітних. Після інфікування можливий передчасний вилив навколоплодових вод, передчасні пологи, хоріонамніоніт, бактеріальний післяпологовий ендометрит. Захворювання новонароджених зустрічаються в 1–2% інфікованих матерів. У новонародженого, особливо недоношеного, захворювання, викликані стрептококом групи В (пневмонія, менінгіт, сепсис), перебігають дуже тяжко [6,15].

Особливо звертають на себе увагу питання персистуючої інфекції при невиношуванні вагітності, яке досить часто зустрічається після лікування безплідності, та потребують подальшого всебічного вивчення. Персистенція патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів у піхві та ендометрії викликає морфологічно функціональні порушення репродуктивної системи з формуванням хронічного вогнища запалення. Частота морфологічно верифікованого, безсимптомного запального процесу в ендометрії в пацієнток зі звичним невиношуванням становить 64% незалежно від клінічної картини переривання вагітності [8,16].

При невиношуванні вагітності після лікування безплідності, яке супроводжується передчасним злиттям навколоплідних вод, частіше за все виділяють умовно-патогенні мікроорганізми: уреаплазму уреалітікум, мікоплазми, фузобактерії. Ймовірно, що саме ці мікроорганізми можуть бути тригером 1/3 передчасних пологів і передчасного розриву плідних оболонок при недоношеній вагітності. При цьому клінічний або субклінічний хоріонамніоніт зустрічається в 50% передчасних пологів у терміні вагітності до 30 тижнів. Умовно-патогенні мікроорганізми, у тому числі уреаплазма уреалітікум і мікоплазми — це мікроорганізми, реалізація патогенних властивостей яких відбувається за певних умов: високого рівня бактеріальної заселеності та імуносупресії макроорганізму. Інфекційний процес може бути підтверджений наявністю активованих макрофагів і лейкоцитів із підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-а та інші) [4,17].

Хламідійна інфекція виявлена в 7,1–15,1% жінок із невиношуванням вагітності, які мали безплідність запального генезу. В анамнезі таких жінок відмічається переривання вагіт-

ності з різними проявами інфекції: високою температурою, передчасним розривом плодових оболонок, ендометритом після викидня або передчасних пологів.

Мікроорганізми також синтезують і звільнюють фосфоліпазу А₂, яка бере участь у синтезі простагландинів, що викликають передчасне скорочення матки, наслідком чого є невиношування вагітності [2,14].

Тепер розглянемо морфофункціональні зміни під час вагітності, яка настала після лікування ендокринної безплідності. Загальновідомо, що проблеми ендокринології вагітності в нормі і при патології упродовж багатьох років остаються актуальними, оскільки їх порушення пов'язані нерідко з тяжкими ускладненнями вагітності, безплідністю, звичним невиношуванням.

Серед розмаїття ендокринних порушень, які зустрічаються у вагітних, найбільше наукове і практичне значення мають синдроми гіперпролактинемії та гіперандрогенії яєчникового та наднирникового генезу.

Причиною останньої найчастіше бувають СПКЯ, гіперпролактинемії, рідше — неklasична форма вродженої гіперплазії кори наднирників, акромегалія тощо. Зупинимось на особливостях вагітності на тлі гіперпролактинемії та гіперандрогенії або їх поєднання [17,18].

Загальновідомо, що найчастіше причиною ендокринної безплідності в жінок є СПКЯ. Це дуже поширене ендокринне порушення серед жінок репродуктивного віку. За даними різних авторів, СПКЯ в загальній популяції спостерігається в 6–15% жінок [8,10]. У 30% СПКЯ поєднується із гіперпролактинемією.

Синдром полікістозних яєчників як ендокринопатія асоційований з гіперандрогенією, ановуляторною безплідністю, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки — від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. У жінок з СПКЯ гормональні та обмінно-метаболічні порушення є досить вагомими. Серед них чільне місце посідають порушення центральної регуляції функції яєчників, гіперандрогенія, гіпопрогестеронемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія на тлі порушеної адреналової реакції на зміни. Саме СПКЯ є причиною понад половини випадків безплідності ендокринного генезу (50–75%), і втрати вагітності в жінок із цією патологією є вищими за середньопопуляційні.

Національний консенсус [18] щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016) свідчить, що зазвичай СПКЯ виявляється вже в ранньому репродуктивному періоді, а його клінічні прояви вкрай варіабельні й можуть включати:

- порушення менструального циклу на тлі оліго-/ановуляції;
- безплідність;
- полікістозні яєчники за даними УЗД;
- дерматопатії (акне, гірсутизм, зменшення росту волосся на голові в ділянці «скальпа»);
- метаболічні порушення: ожиріння, інсулінорезистентність і, як наслідок, метаболічний синдром.

Більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ. Робоча група експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop) рекомендує виділяти чотири фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви [9,18]:

- фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);

За критеріями, запропонованими Національним інститутом здоров'я США у 2012 р., діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікареві оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень. Так, гіперандрогенія частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення менструального циклу і полікістозні яєчники за даними УЗД — із безплідністю [8,18].

Жінки з СПКЯ являють собою групу ризику щодо розвитку несприятливих результатів вагітності. Ризик ускладненого перебігу вагітності є вищим у жінок із класичним фенотипом СПКЯ (гіперандрогенія +

ановуляція + полікістозні яєчники, за даними УЗД) [10,18].

На сьогодні залишаються відкритими питання етіопатогенезу, своєчасної діагностики й лікування невиношування вагітності при гіперандрогенії. У зв'язку з великою частотою в цих жінок низького розташування або передлежання хоріону, а потім і плаценти, значний інтерес становить вивчення можливості і термінів їх міграції. І також цікавим є взаємозалежність локалізації плаценти і розвитку різноманітних гестаційних ускладнень: загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції, істміко-цервікальної недостатності [6,18].

У разі настання вагітності, частіше за все, після стимуляції овуляції або в результаті екстракорпорального запліднення [10,17] спостерігається ряд ускладнень:

- загроза переривання вагітності в різних термінах, обумовлена формуванням недостатності лютеїнової фази в поєднанні з гіперандрогенією та розвитком функціональної істміко-цервікальної недостатності в кожній третій вагітній;
- ранній розвиток гестаційної гіпертензії та прееклампсії за рахунок дисфункції ендотелію та оксидантного стресу;
- тромбофілічні ускладнення;
- гестаційний діабет.

Ці порушення визначають стан плода: фетальну макросомію або затримку внутрішньоутробного росту та появу дистресу плода під час вагітності, які потребують дострокового оперативного розродження. З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки, особливо в плодів жіночої статі, в яких існує ймовірність порушення епігенетичних програм, що регулюють репродукцію та метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності. Небажаним наслідком гіперандрогенії під час вагітності можуть бути поведінкові та нейроендокринні прояви порушень статевої диференціації мозку в потімства жіночої статі [6,18].

Проведені в динаміці вагітності гормональні дослідження у вагітних з СПКЯ показали такі результати: пік рівня хоріонічного гонадотропіну людини відмічається в 10–11 тижнів вагітності; більш пізня поява піку хоріонічного гонадотропіну людини вказує на деяку гор-

мональну недостатність трофобласта. Рівень естрогенів і прогестерону в ранні терміни вагітності був вищим, ніж у контрольній групі, що обумовлено стимуляцією овуляції на етапі підготовки до вагітності.

На сьогодні вивчення гормональної функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти є дуже доцільним. Стероїдогенез під час вагітності не може розглядатись як похідне одного якогось органа — це ціла система, в якій беруть участь: мати, плацента і плід. Періоди плацентарної й органогенезу є найбільш відповідальними в розвитку вагітності. Плацента повинна забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів і інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить весь перебіг вагітності [8,18].

Як відомо, основним гормоном для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом цього гормону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності рівень прогестерону знаходиться на рівні II фази менструального циклу [6,16].

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість цього гормону утворюється в плаценті із холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи до кори наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17 α -гідроксипрогестерон і кортизол [9,16].

З 5 по 7-й тиждень вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента на цей час ще морфологічно і функціонально не зріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються частіше за все саме в 5–7 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тижнів, а при недостатності лютеїнової фази — раніше за цей термін; необхідний для підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує в більш пізні терміни (10–12 тижнів) [10,18].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7–9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його вироблення в ці терміни. Це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня зазна-

ченого гормону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається в 7–8 тижнів гестації. У ці терміни концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вище, ніж у плазмі крові матері. Після 10-го тижня його рівень починає підвищуватися, і гормон потрапляє до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура також синтезується і метаболізується цей гормон. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 тижнів до 12 тижнів [9,16].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї падіння продукції гормону називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю у 2 рази вищий, у тканинах матки — у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних та ядерних фракціях значно вищий, ніж при невиношуванні [8,18].

Під час вагітності утворюється велика кількість естрогенів, після 5–7 тижнів вагітності більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода потрапляли попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 ароматазної системи [3,16].

Основним естрогеном під час вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол. Якщо під час вагітності рівні естрону і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу — у 1000 разів.

Андрогени матері руйнуються здебільшого в плаценті, і до плода потрапляє лише незначна їх частка. Питання, чи впливає надлишок тестостерону, який має вагітна із СПКЯ, на плід і його подальше життя, поки що залишається відкритим, хоча ця проблема широко обговорюється в літературі.

Метаболічні розлади при СПКЯ мають складну природу. Гіперандрогенія зустрічається в 65–75% пацієнток із СПКЯ та має місце в 3 із 4 фенотипів. Вона пов'язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагландулярною (у тому числі в шкірі) продукцією андрогенів. Крім того,

ключову роль у патогенезі синдрому відіграє інсулінорезистентність. Гіперандрогенія та інсулінорезистентність — дві ключові ланки патогенезу цього захворювання — утворюють патологічне «замкнене коло» [3,18]:

- високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та інсулінорезистентності;
- інсулінорезистентність призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, що, своєю чергою, сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників;
- гіперінсулінемія пригнічує утворення в печінці глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а це спричиняє підвищення в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону).

Відомо, що інсулінорезистентність — це стійкість до метаболічних ефектів інсуліну, включаючи супресивний його ефект на ендогенну продукцію глюкози; стимулююча дія на поглинання глюкози периферією і синтез глікогену [3,18].

Основною ознакою інсулінорезистентності, що розвивається, є абдомінальне ожиріння; при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в ділянці живота і верхній частині тулуба. Особливо небезпечне внутрішнє абдомінальне ожиріння, коли жирова тканина накопичується навколо органів і заважає їх правильній роботі. Жирова тканина в ділянці живота дуже активна. Із неї утворюється велика кількість біологічно активних речовин, які спричиняють розвиток атеросклерозу, онкологічних захворювань, артеріальної гіпертензії, захворювань суглобів, тромбозів, дисфункції яєчників [6,18].

Слід зазначити про метаболічні порушення в жінок з ендокринною безплідністю, спричинені СПКЯ. Основним його проявом є метаболічний синдром.

На сьогодні існують загальні критерії МС за багатьма міжнародними рекомендаціями. Так, згідно з Американським доказовим клінічним керівництвом Adult Treatment Panel (АТР), 2001 р., у жінок має бути понад три нижчезазначені критерії:

- окружність талії >88 см;
- рівень тригліцеридів $\geq 1,7$ ммоль/л;
- вміст ліпопротеїдів високої щільності $<1,29$ ммоль/л;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ – $6,1$ ммоль/л.

Доведено, що поліпшення обміну речовин у жінок з СПКЯ сприяє нормалізації менструальної функції, відновленню овуляції та підвищенню фертильності.

За даними серії досліджень, одним із факторів, що призводять до виникнення метаболічних порушень, є дефіцит в організмі вітаміну D [14,22]. Цей вітамін впливає одразу на декілька ланок патогенезу СПКЯ [9,18].

Дефіцит вітаміну D особливо часто відзначається в жінок, у яких СПКЯ поєднується з ожирінням і метаболічним синдромом. Існує думка, що ожиріння може призводити до зниження рівня циркулюючого у крові вітаміну D через затримку його в жировій тканині. А зв'язок цього мікроелемента з розвитком інсулінорезистентності ще більше погіршує прогноз у таких пацієнток.

- дефіцит вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну та атрезії фолікулів;
- через нестачу вітаміну D в організмі знижується рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, й одночасно зростає рівень андрогенів;
- зниження концентрації вітаміну D викликає зменшення рівня кальцитріолу, унаслідок чого порушується секреція інсуліну й виникає інсулінорезистентність (фактор ризику СПКЯ) [10,18].

Нестача вітаміну D призводить до порушення кальцієвого обміну, атрезії фолікулів, зниження стероїдзв'язувального білка та підвищення рівня андрогенів [9,17].

Розглядаючи вагітність після лікування безплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, слід звернути увагу на стресовий гормон — кортизол [8,14].

Питання про функціональний стан кори наднирникових залоз матері і плода під час вагітності має вагоме теоретичне і практичне значення, тому що глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в обох організмах, та відіграють важливу роль в антенатальному розвитку плода. Особливого значення набуває дослідження цієї системи у вагітних із підвищеним ризиком передчасних пологів і розвитку дисфункції плаценти [2,5]. Отримані результати підтверджують існуючу думку, що кортизол поступово підвищується в міру прогресування вагітності. Зростання секреції кортизолу

спрямоване на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. Зокрема, деякі дослідники [1,22] це пов'язують із підвищенням синтезу естрогенів і пов'язаного з ними транскортину, який уповільнює метаболізм кортизолу.

У вагітних жінок кортизол як основна складова системи адаптації у зв'язку зі стресовими реакціями організму в цей період підвищується. За даними літератури, під час нормального перебігу вагітності зростають усі кортикостероїди, а порушення синтезу цих гормонів може бути першим сигналом про наявність «страждання» плода або тяжкої генетичної патології [4,7].

Отже, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму жінки, може призводити до порушення у фетоплацентарному комплексі. Крім того, підвищення вмісту кортизолу можна розцінювати як адаптативну реакцію, спрямовану на збереження синтезу естрогенів за умов їхнього дефіциту, що спостерігається в такого контингенту пацієнток, оскільки відома здатність кортизолу активувати 17- α -гідроксилазу плаценти, яка бере участь у синтезі естрогенів [6,15].

Для фізіологічного перебігу вагітності характерний баланс позитивних і негативних ефектів дії кортизолу. У I триместрі вагітності цей гормон активує продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, чинить супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунітет, стимулює ріст та інвазію трофобласта. З іншого боку — обмежує функціонування цитокінпростагландинової системи, інгібує ріст плаценти й зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також забезпечує індукцію апоптозу [9,13]. Отже, для підтримки гомеостазу під час вагітності необхідною є саме адекватна продукція й концентрація кортизолу. Враховуючи те, що концентрація цього гормону в міометрії зростає в 9 разів у разі підвищення його концентрації в плазмі крові у 3 рази [2,5], більшість ускладнень під час вагітності пов'язані з порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду.

Отже, вагітність як провокуючий фактор уперше виявляє приховану дисфункцію стероїдогенезу, а гіперандрогенія — як фактор ризику репродуктивних втрат.

Слід звернути увагу на вивчення змін у системі гемостазу у вагітних із безплідністю різного генезу в анамнезі. Багато вчених вважа-

ють, що оцінювати гемостаз слід обов'язково на різних термінах вагітності, починаючи з моменту первинного обстеження [6,13].

Більшість вагітних, у яких в анамнезі виявлені ендокринна і поєднана безплідність, мають надлишкову вагу, а наявність ожиріння під час вагітності асоціюється з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Пов'язані з ним ускладнення найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень та є найнесприятливішим у клінічних і прогностичних аспектах [8,12]. Сьогодні особливу увагу приділяють вивченню гіперкоагуляційних ускладнень при ожирінні [9,11]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, їх протягом тривалого часу в акушерстві ігнорували й впроваджували зі значним запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. При ожирінні та метаболічних порушеннях спостерігається гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу [10,13].

А от патологічна гіперкоагуляція посідає важливе місце не тільки в структурі тромбозів і тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, преєклампсія, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром тощо [12,20].

Також серед основних нейроендокринних порушень, які викликають безплідність і далі після лікування зустрічаються у вагітних, велике наукове й практичне значення має синдром гіперпролактинемії.

Загальновідомо, що гіперпролактинемія — це стійке підвищення рівня пролактину в сироватці крові, найбільш характерним проявом якого є погіршення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактинсекретуючих пухлин гіпофізу, призводить до неврологічних і нейроофтальмічних порушень [17,20]. Гіперпролактинемія — найпоширеніший гіпофізарний гормональний розлад, який у 25–30% є причиною порушень менструальної та генеративної функції, може бути причиною безплідності і в цілому негативно впливає на якість життя жінок.

Частота цієї патології в популяції, за даними різних авторів, становить від 0,5% до 1,0%. Крім того, майже у 20,0% пацієнток із безплідністю спостерігається підвищений рівень пролактину, а серед хворих з аменореєю гіперпролактинемія зустрічається у 25,0% жінок.

Вагітні з гіперпролактинемією мають великий відсоток перинатальних ускладнень — загроза переривання вагітності відмічається у 48,4% пацієнток і у 16,1% закінчується викиднями.

У нормі гіперпролактинемія спостерігається в жінок під час вагітності. Лінійне зростання рівня підвищеного пролактину під час вагітності пояснюється стимулюючою дією на гіпофіз естрогенів і прогестерону, унаслідок чого відбувається гіперплазія і гіпертрофія лактотрофів. Основна функція цього гормону під час вагітності — сумісно з естрогенами, прогестероном, плацентарним лактогеном і кортизолом — стимулювати розвиток секреторного апарату молочної залози. Високі концентрації прогестерону, естрогену і плацентарного лактогену в період гестації інгібують секрецію молока. Видалення джерела плацентарних стероїдів під час пологів веде до відновлення розмірів гіпофізу і, відповідно, падіння концентрації підвищеного рівня пролактину. Різде зниження рівня естрогену після пологів сприяє «розблокуванню» в молочних залозах рецепторів до підвищеного рівня пролактину. Накопичений під час вагітності гормон ініціює лактацію [10,17].

Протягом гестаційного періоду інтенсивний синтез підвищеного рівня пролактину здійснюється не тільки лактотрофами аденогіпофізу, але і децидуальною тканиною. Доведено, що підвищений рівень пролактину, який міститься в навколоплідних водах, не пов'язаний з його надходженням із крові жінки. Концентрація гормону в амніотичній рідині в 5–10 разів перевищує його вміст у сироватці крові вагітної. Підвищений рівень пролактину, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за своїми хімічними й імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до дії, що інгібує, так і його агоністів. Екстрагіпофізарний підвищений рівень пролактину, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини і спільно з децидуальним релаксином впливає на скоротливу активність

матки в пологах. Поза вагітністю підвищений рівень пролактину синтезується в ендометрії. Основною ізоформою гормону є глікований підвищений рівень пролактину, продукований, головним чином, у пізню лютеїнову фазу менструального циклу. Ймовірно, підвищений рівень пролактину ендометрію відіграє імунomodulatory роль у процесах імплантації.

Прийнято виділяти такі клініко-патогенетичні форми захворювання:

1. Гіперпролактинемія, обумовлена наявністю пролактиноми.

2. Ідіопатична (функціональна) гіперпролактинемія.

Основними формами гіперпролактинемічного гіпогонадізму як самостійного захворювання є мікропролактиноми гіпофізу (діаметр пухлини — менше 1 см) і макропролактиноми (діаметр — понад 1 см) [9,17].

Ідіопатична гіперпролактинемія характеризується підвищеним рівнем пролактину за відсутності патології з боку турецького сідла і параселлярної ділянки, а також інших захворювань і станів, що впливають на секрецію гормону.

Під час вагітності можуть збільшуватися розміри пролактиноми менш ніж у 3% пацієнток із мікропролактиномами, але в 30% жінок із макроаденомами. З іншого боку, під час вагітності відбувається фізіологічне збільшення секреції підвищеного рівня пролактину, тому немає жодної кореляції між його кон-

центраціями і збільшенням розміру пухлини [17,20].

Найсприятливішим фоном для зачаття є повна нормалізація рівня пролактину та зменшення розмірів пухлини менше за 10 мм.

У деяких випадках після вагітності спостерігається спонтанна ремісія захворювання. Такі пацієнтки не потребують поновлення лікування, однак слід проводити подальше спостереження впродовж щонайменше 5 років [3,17].

Беручи до уваги, що основними ускладненням перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиношування, гіпертензивні та метаболічні розлади, вище наведено ті патологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають їхній характер.

Висновки

Отже, проаналізувавши етіопатогенетичні фактори безплідності — інфекції, ендокринні та метаболічні порушення, встановлено їх значну роль у морфофункціональних змінах в організмі жінок під час вагітності.

Необхідно ретельно вивчати особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у жінок із безплідністю в анамнезі, а також проводити своєчасну діагностику та лікування невиношування вагітності у цієї категорії пацієнток.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patolohiia platsenty (suchasni aspekty). Kyiv: NAMN Ukrainy DU «ІАН НАМНУ»: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ: НАМН України ДУ «ІПАГ НАМНУ»: 124].
- Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi. org/10.1371/journal.pone.0182874.
- Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462–469.
- Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Version 2. April - 20.
- Hopchuk OM. (2016). Dyferentsiivanyi pidkhid do zastosuvannya prohesteronu v akushersko-hinekologichnii praktitsi. Zdorove zhenshchyny. 2: 36–41. [Гопчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінчини. 2: 36–41].
- Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.09.010.
- Kaluhina LV, Tatarchuk TF. (2018). Novi mozhlyvosti korektsii metabolichnykh porushen u zhinok z SPKla. Reproduktyvna endokrynolohiia. 1 (39): 27–32. [Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. (2018). Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 1 (39): 27–32].
- Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. URL: https://t.me/MBS_MedicalBooksStore.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
- Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi. org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
- Lesovska SH. (2017). Stan vprovadzhennia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii v Ukraini. Slovo pro zdorovia. 8: 12–16. [Лесовська СГ. (2017). Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово про здоров'я. 8: 12–16].
- Lubiana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv. Ukr

- med alm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111–112].
13. Lykhachëv VK. (2012). Hormonalnaia dyagnostyka v praktyke akushera-gynekologa. Kyev: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога. Киев: 154].
 14. Mizhnarodni rekomendatsii z otsiniuvannia ta upravlinnia SPKla-2018. (2018). Novi rekomendatsii z menedzhmentu patsiientok iz syndromom polikistoznykh yaiechnykh (SPKla). Mizhnarodni rekomendatsii z otsiniuvannia ta upravlinnia SPKla-2018. Slovo pro zdorovia: 16. [Міжнародні рекомендації з оцінювання та управління СПКЯ-2018. (2018). Нові рекомендації з менеджменту пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Міжнародні рекомендації з оцінювання та управління СПКЯ-2018. Слово про здоров'я: 16].
 15. Molchanova OV. (2015). Profilaktyka akusherskykh ta perynatalnykh uskladnen u zhinok pislia ekstrakorporalnoho zaplidnennia metodom intratsytoplazmatychnoho vvedennia spermatozoidiv u yaitseklitynu: avtoref. dys. kand. med. nauk. Kyiv: 18. [Молчанова ОВ. (2015). Профилактика акушерских та перинатальных усложнений у женщин после экстракорпорального заплднения методом интрацитоплазматического введения сперматозоидов в яйцеклетину: автореф. дис. канд. мед. наук. Киев: 18].
 16. Nahornaia VF. (2013). Endohennyi prohesteron u prohestyny v obespecheny fyzyolohycheskoi beremennosti, v profylaktyke u lecheny yeyo oslozhneniy. Reproduk. endokrynolohiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложнений. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
 17. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsiientiv z hiperprolaktynemiieiu. (2016). Medychni aspekty zdorovia zhinky. 1 (106): 32–42. [Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперпролактинемією. (2016). Медичні аспекти здоров'я жінки. 1 (106): 32–42].
 18. Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsiientok z hiperandroheniieiu. (2016). Reproduktyvna endokrynolohiia. Kyiv. 4 (30): 15. [Національний консенсус щодо ведення пацієнток з гіперандрогенією. (2016). Репродуктивна ендокринологія. Київ. 4 (30): 15].
 19. Pyrolova VI. (2019). Suchasni trendy v likuvanni syndromu polikistoznykh yaiechnykh. Hazeta «Zdorovia Ukrainy». 2 (34): 28–29. [Пирогова ВІ. (2019). Сучасні тренди в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Газета «Здоров'я України». 2 (34): 28–29].
 20. Raymond W, Redline MD. (2015). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
 21. Sakhauidynova YV, Lozhkina LR. (2014). Ymmunomodulyruushchaia rol prohesterona v terapii uhrozy prerывания beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахаудинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
 22. Semenyna NB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinok z hiperandroheniiaiu yaiechnykovoho ta nadnyrnykovoho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i prohnozuvannia uskladnen: avtoref. dys. na zdobuttia stupenia doktora med. nauk: spets. 14.01.01. Akusherstvo i hinekolohiia. L: 36. [Семенова ГБ. (2012). Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирничкового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.01. Акушерство і гінекологія. Л: 36].

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>.
Стаття надійшла до редакції 30.03.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

УДК 61:378

І.З. Гладчук, І.А. Анчева

Стратегія розвитку сучасної вищої медичної освіти

Одеський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 3(160): 55-59; doi 10.15574/HW.2022.160.55

For citation: Gladchuk IZ, Ancheva IA. (2022). Strategy for the development of modern higher medical education. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(160): 55-59; doi 10.15574/HW.2022.160.55.

Сьогодні зростає роль інформаційно-телекомунікаційних систем у будь-якій сфері життя. Сучасна медична освіта передбачає поєднання традиційної теоретичної підготовки студентів із симуляційними тренінгами, дистанційними формами навчання і застосування інформаційних технологій. Це непростий період життя для кожного учасника освітньої сфери. У цей час застосування інноваційних освітніх технологій полегшує подання та візуалізацію матеріалу, сприяє запам'ятовуванню інформації та робить освітній процес більш легким і цікавим. Цифрові навички стали необхідним додатковим компонентом для будь-якого вченого, сучасного викладача та лікаря-практика практично всіх спеціальностей.

Мета — проаналізувати стан сучасних проблем, можливостей та шляхів розвитку у вищій медичній школі в епоху трансформації суспільства з використанням цифрового інтелекту.

Наведено досвід підготовки медичних кадрів на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету в сучасних умовах. Враховуючи те, що кафедра акушерства та гінекології є добре оснащеною клінічною кафедрою університету, стала звичною участь не тільки на міжнародних конференціях, інформаційних платформах, вебінарах і відеоконференціях, але й в організації та проведенні кафедрою відеоконференцій, майстер-класів із виконанням низки операцій і демонстрація в режимі реального часу так званої «живої хірургії». Післядипломне навчання спеціалістів є одним із пріоритетних напрямів роботи університету. Удосконалення практичних навичок проводиться у високотехнологічних симуляційних класах. Але є потреба в забезпеченні академічної мобільності, у виборі баз навчання, поліпшенні роботи баз стажування лікарів-інтернів та організації навчання в практичній частині інтернатури. Проте трансформація медичної галузі диктує необхідність реформування навчального процесу в медичних університетах.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: медична освіта, інформаційні технології, дистанційне навчання.

Strategy for the development of modern higher medical education

I.Z. Gladchuk, I.A. Ancheva

Odessa National Medical University, Ukraine

Today, the role of information and telecommunications systems in any area of life is growing. Modern medical education involves a combination of conventional education of students with simulation training, distance learning and the use of information technology. This is a difficult period of life for the participant in the illuminating sphere. This is a difficult period of life for every participant in the institution of higher education. Nowadays, the use of innovative educational technologies will facilitate the presentation and visualization of materials, contribute to memorization of information and make the educational process easier and more interesting. Digital skills have become a necessary additional component for any scientist, modern educator and practicing physician of almost all specialties.

Purpose — to analyze the state of modern problems, opportunities and ways of development in higher medical school during the transformation of society period using digital intelligence.

The article presents the experience of medical training at the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University in modern conditions. Taking into consideration that the Department of Obstetrics and Gynecology is a well-equipped clinical department of the university, it has become customary not only to participate in various international conferences, communication platforms, webinars and videoconferences, but also to organize and conduct videoconferences, master classes with demonstration of operations in real-time mode, the so-called «live surgery». Post-graduate studies of specialists are one of the key priority of the university. Improvements in practical skills are provided in high-tech simulation centers. But there is needed to ensure academic mobility, choice of training bases, improved work of internship bases for internship doctors and the organization of training in the practical part of the internship training. However, the transformation of the medical industry requires a reform of the educational process in medical education institutions.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: medical education, information technologies, distance education.

Вступ

Пандемія COVID-19, уперше зареєстрована в китайському місті Ухань у грудні 2019 року, назавжди змінила світ. І сьогодні коронавірусну хворобу пов'язують не лише зі смертельною небезпекою і статистикою летальних наслідків, що лякає, безліччю ускладнень і віддалених наслідків цієї патології в людини, розробленням і впровадженням вакцини, а також із появою безлічі суперечок, припущень і дезінформації. Ця ситуація, безсумнівно, стала величезним викликом для системи охорони здоров'я всіх країн і внесла

великі зміни до системи підготовки медичних кадрів. Локдаун виявився непростим періодом життя для кожного учасника освітньої сфери, при цьому відкрив нові можливості для студентів, викладачів, учених і лікарів. Перехід на дистанційне навчання у всіх медичних університетах став поштовхом до поєднання традиційних методів викладання і сучасних, різноманітних дистанційних освітніх технологій. Цифрові навички стали необхідним додатковим компонентом для будь-якого вченого та сучасного викладача практично всіх спеціальностей [1,4].

Технології безперервно та швидко розвиваються, при цьому зростає роль інформа-

ційно-телекомунікаційних систем у будь-якій сфері життя. У клінічну практику лікаря давно міцно увійшли прості *medical devices* інноваційної медицини, що працюють у режимі реального часу (електронні стетоскопи, холтер-монітори, глюкометри, бездротові кишенькові ультразвукові сканери тощо), що допомагають впоратися з отриманням і зберіганням безлічі показників. Ці інновації мають зрозумілий інтерфейс і дають змогу оптимізувати збирання необхідних даних про стан організму людини, знизити ймовірність лікарської помилки і тим самим спростити роботу лікаря. Телекомунікаційні технології також уможливили віддалену (онлайн) консультацію будь-яким медичним фахівцем. У практику лікаря впроваджено електронну документацію з можливістю видачі електронних рецептів і лікарняних листів. Високотехнологічні наукові рішення, великий потік інформації, глобальні проблеми охорони здоров'я, викликані пандемією, а також наявність сучасного високотехнологічного високовартісного обладнання для діагностичних і хірургічних втручань — усе це потребує від сучасного лікаря різнопланових знань і добре відпрацьованих практичних навичок. Незважаючи на те, що останнім часом відбулося стрімке впровадження різних технологій, що дало змогу як суттєво поліпшити надання медичних послуг, так і трансформувати освітній процес, залишається багато невирішених питань. Швидко мінливі підходи в медичній практиці, засновані на доказі їхньої ефективності та безпечності, у поєднанні із застосуванням сучасного обладнання, пристроїв і технологічних розробок у різних галузях медицини впливають на структуру та модель медичного освітнього процесу.

Мета дослідження — проаналізувати стан сучасних проблем, можливостей та шляхів розвитку у вищій медичній школі в епоху трансформації суспільства з використанням цифрового інтелекту.

Медичний університет є одним із провідних провайдерів України у сфері вищої медичної освіти. Введення дистанційного навчання прискорило розвиток, адаптацію та вдосконалення цифрових навичок у будь-якої сучасної людини та підготувало до майбутніх технологічних змін. Навчання в Одеському національному медичному університеті проводиться на підставі чинної нормативно-пра-

вової бази [2,3]. Для дистанційного медичного навчання є сучасні комп'ютерні та комунікаційні ресурси, а також система управління навчанням. Інтегровано платформу «Microsoft Teams», яка дає змогу проводити конференції, семінари, лекції з демонстрацією презентацій та відеофільмів, і систему електронного навчання та тестування «Moodle» (Modular Object Oriented Dynamic Learning Environment). Усе це дало змогу вдосконалити навчання вітчизняних та англомовних студентів, а також змінити процес навчання в післядипломному освітньому процесі.

Існуючі на сьогодні різні інноваційні освітні технології полегшують виклад і візуалізацію матеріалу в сучасному онлайн-навчанні, сприяють запам'ятовуванню і тим самим підвищують рівень навчання, роблячи освітній процес більш легким, привабливим і цікавим. Не слід чекати повернення назад у доковідний період, тому що відбулася стрімка еволюція, як в інформаційному, так і в освітньому процесі, і вона безперечно триватиме. Адже надання якісної медичної допомоги та навчання кваліфікованих медичних кадрів не можливе без розвитку вищої медичної школи. Безсумнівно, що розроблення та впровадження нової стратегії розвитку медичної галузі України, а також імплементація нових стандартів надання медичної допомоги, різні можливості навчання із застосуванням інноваційних технологій матимуть велике значення в майбутньому для нашого суспільства.

Наразі відкриваються широкі можливості та перспективи для менеджменту медичної освіти й трансформації вищих медичних навчальних закладів. Правильно вироблена стратегія розвитку медичного університету допоможе планомірно розвивати й поєднувати освітній, науковий та лікувальний процес [7].

В Одеському національному медичному університеті функціонує навчально-виробничий комплекс інноваційних технологій навчання, інформатизації та безперервної освіти. Комплекс має високий рівень матеріально-технічного забезпечення за участю кваліфікованої команди it-фахівців із використанням інформаційно-комунікативних технологій та відповідає всім сучасним вимогам. Структурний підрозділ університету забезпечує впровадження інформаційних технологій в освітній процес та взаємодію всіх суб'єктів дистанційного навчання. Він здійснює технічну, сервісну під-

тримку, бере участь в організації та проведенні вебінарів, відеоконференцій, створенні внутрішніх розсилок для отримання швидкої та доступної інформації для всіх співробітників університету. Цей підрозділ проводить різнопланові опитування як студентів, так і викладачів із можливістю зворотної відповіді, а також виконує функцію внутрішнього моніторингу якості освіти [6].

У період пандемії в навчальному процесі висвітлено недоліки адаптації до вимог цифрового життя. Це не лише недостатньо ефективна взаємодія з іншими людьми за допомогою технологій, але й невміння правильно реагувати на кіберзагрози.

Безперечно, що цифрові технології дистанційного навчання дають змогу реалізувати процес дистанційного навчання в новому форматі, а також створюють умови для самостійного, цікавого та постійного навчання майбутнього лікаря. Однак у медичному освітньому процесі важливо вироблення в майбутнього спеціаліста клінічного мислення та комунікаційних навичок (уміння спілкуватися з різними психотипами людей, розвиток емпатії, визначення особистісних меж людини, сприйняття відповідальності, культура поведінки в складних психологічних моментах). Тому для розгляду різноманітних клінічних ситуацій та відпрацювання практичних навичок стала звичною робота у високотехнологічних симуляційних класах як студентів, так і лікарів-практиків, які проходять післядипломне навчання в Одеському національному медичному університеті. Проте за умов пандемії є правила роботи в симуляційних класах. Розроблено попередній електронний запис до симуляційного класу зі створенням малокомплектних груп учасників, а також можливістю вибору часу і тренажерів для відпрацювання практичних навичок. Передбачено продумане віддалене розташування симуляторів, що дає змогу дотримуватися соціальної дистанції між учнями й викладачами під час занять. Обов'язковим моментом роботи в симуляційному класі є також використання засобів особистого захисту (маски, рукавички). Обов'язковим є регулярне вологе прибирання приміщення із застосуванням миючих засобів та засобів дезінфекції, а також регулярне провітрювання приміщень.

Для співробітників університету стало традиційним використання міжнародних баз даних і різноманітних пошукових

систем, інтернет-платформ, англomовних вебресурсів (*Google Scholar, Web of Science, AccessMedicine, Medscape* тощо), сайтів журналів та онлайн-бібліотек. Вільний доступ до різних ресурсів спрощує пошук наукової інформації, що цікавить, і дає змогу будь-якому вченому бути в курсі сучасних тенденцій. Співробітники кафедри регулярно беруть участь із доповідями на міжнародних конференціях і симпозіумах, публікують результати власних досліджень у різних журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз. Враховуючи те, що кафедра акушерства та гінекології є добре оснащеною клінічною кафедрою університету, стала звичною участь не тільки в різних міжнародних конференціях, інформаційних платформах, вебінарах і відеоконференціях, але й в організації та проведенні кафедрою відеоконференцій, майстер-класів із виконанням низки операцій, а також демонстрація в режимі реального часу так званої «живої хірургії». Ці заходи допомагають в обміні думок та інформації, у висвітленні останніх наукових досягнень і розробок, а також у встановленні взаємовигідних цікавих контактів та пошуку нових форм співпраці. Безумовно, майстер-класи «живої хірургії» демонструють професійний рівень викладача-клініциста і є важливим педагогічним аспектом у післядипломному навчанні.

Післядипломне навчання спеціалістів є одним із пріоритетних напрямів роботи університету. У 2018 р. для створення умов для безперервного професійного розвитку і вдосконалення навичок фахівців у сфері охорони здоров'я затверджено Положення про систему безперервного професійного розвитку [2]. Стало можливим і зручним використання інтерактивних платформ, що дало змогу зробити більш гнучким професійний освітній процес у рамках безперервного навчання. На базі медичного університету за цей час розроблено та впроваджено: симуляційні тренінги, фахові (тематичні) школи, цикли тематичного удосконалення за різними спеціальностями. В університетській клініці створені належні умови та є сучасне обладнання для розвитку навчального та наукового процесу. Це — сучасна діагностична база, що має поліклінічно-консультативне відділення, відділення лабораторної діагностики, відділення функціональної, ультразвукової, променевої діагностики

та хірургічне відділення з інвазивними методами діагностики.

Сьогодні трансформація та вдосконалення професійної медичної освіти продовжується. З 01 січня 2022 року набув чинності пункт 4 наказу МОЗ України від 22.06.2021 № 1254 «Про затвердження Положення про інтернатуру та вторинну лікарську (провізорську) спеціалізацію». У наказі, відповідно до європейського досвіду, описано нову модель інтернатури зі скороченим списком спеціальностей (тепер тільки 23). У документі є регламентований алгоритм вступу до інтернатури, електронна система відповідного рейтингового розподілу, академічна мобільність у виборі баз навчання, збільшення практичної частини підготовки в інтернатурі, оновлені вимоги до баз стажування тощо [5]. Поки що залишається багато питань стосовно нової моделі інтернатури. Це — вимоги до баз стажування лікарів-інтернів, а також до керівників баз, організація навчання в практичній частині інтернатури, методи контролю якості навчання, питання фінансового забезпечення та багато іншого. Кафедру акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету визначено опорною кафедрою в новій редакції програми зарахування та навчання в інтернатурі. Враховуючи сучасні вимоги щодо підготовки майбутніх спеціалістів, розроблено нову програму з навчання профільних спеціалістів і подано її до Міністерства освіти і науки України для погодження.

З 01 січня 2022 року набула чинності Постанова Кабінету Міністрів України від 14 липня 2021 року № 725 «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників» [3]. Цей документ визначає основні принципи проведення безперервного професійного розвитку медичних і фармацевтичних працівників, а також нарахування балів для особистого освітнього портфолію і атестації. Проте постанова викликала дискусію в медичному суспільстві та порушила багато питань, таких як принцип роботи електронної автоматизованої інформаційно-телекомунікаційної системи, критерії реєстрації організаторів заходів, контент-заходів, що проводяться, критерії нарахування балів тощо.

Останніми роками проводилася робота щодо розвитку університету з удосконалення навчального процесу, а також розроблення та впровадження нових методів надання медич-

ної допомоги. Безперечно, світ швидко змінюється — і технологічний прогрес диктує необхідність зміни підходів навчання в медичних університетах. Теоретична підготовка майбутніх фахівців сьогодні має поєднуватися з використанням сучасних тренажерів, інформаційних технологій та розвитком освітнього між університетського співробітництва, що сприятливо позначиться на якості навчального процесу.

Звісно, розроблення та впровадження інноваційних пропозицій завжди були важливим аспектом діяльності медичного університету. Поява нових випробуваних результатів, у різних галузях медицини, приведе до підвищення ефективності надання медичної допомоги та сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів. Підтримка нових медичних проєктів є актуальною і дає можливість співпраці вчених. Тому розвиток системи трансферу технологій між країнами є одним із перспективних шляхів.

Крім того, високовартісні інноваційні дослідження, що проводилися донедавна і використовувалися переважно в дослідуному середовищі медичного університету, тепер стали все більш доступними в практичній медицині і все частіше враховуються під час прийняття рішень. Сучасно укомплектована лабораторія медичного університету має змогу проводити дослідження з дотриманням усіх сучасних вимог. Нові дослідні напрями сприятимуть тісній взаємодії академічної та практичної співпраці на основі сучасних можливостей.

Висновки

Зміни, що відбуваються в системі освіти та охорони здоров'я, потребують удосконалення тактики викладання в медичних університетах. Поєднання традиційних методів навчання з використанням інноваційних технологій, цікавих освітніх програм, заснованих на доказовій медицині, а також педагогічна майстерність викладачів сприятимуть підвищенню якості підготовки фахівців.

Впровадження нової моделі інтернатури та електронної системи рейтингового розподілу відкриє нові перспективи та можливості для випускників. Це стимулюватиме конкуренцію серед студентів у період навчання в університеті. Найбільш талановиті та працелюбні випускники матимуть змогу насамперед самостійно обирати спеціальність і працювати в кращих медичних закладах охорони України.

Багатоградне співробітництво міждисциплінарних дослідницьких груп у проведенні досліджень світового рівня сприятиме створенню цікавих ідей та розробок. Використання наявного потенціалу медичного університету допоможе вивести університет на вищий рівень його функціонування.

Розвиток різних платформ може сприяти об'єднанню та підтримці партнерських відносин між усіма випускниками медичного університету з утворенням великої медичної мережі по всьому світу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Engin K, Ahmet S, Hatice EK. (2021). Multi-level analyses of distance education capacity, faculty members' adaptation, and indicators of student satisfaction in higher education during COVID-19 pandemic. *Int J Educ Technol High Educ.* 18 (1): 57. URL: <https://educationaltechnologyjournal.springeropen.com/articles/10.1186/s41239-021-00291-w>. doi: 10.1186/s41239-021-00291-w.
- Kabinet Ministriv Ukrainy. (2018). Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku fakhivtsiv u sferi okhorony zdorovia» (vtratyla chynnist na pidstavi Postanovy KМУ No. 725 vid 14.07.2021). Postanova KМУ vid 28.03.2018 № 302. [Кабинет Міністрів України. (2018). Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку фахівців у сфері охорони здоров'я» (втратила чинність на підставі Постанови КМУ № 725 від 14.07.2021). Постанова КМУ від 28.03.2018 № 302]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/302-2018-%D0%BF#Text>.
- Kabinet Ministriv Ukrainy. (2021). Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku medychnykh ta farmatsevtichnykh pratsivnykiv. Postanova KМУ vid 14.07.2021 No. 725. [Кабинет Міністрів України. (2021). Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників. Постанова КМУ від 14.07.2021 № 725]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/725-2021-%D0%BF#Text>.
- Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. (2013). Pro zatverdzhennia Polozhennia pro dystantsiine navchannia. Nakaz Ministerstva osvity i nauky Ukrainy vid 25.04.2013 № 466 (iz zminamy, vnesenymy vid 08.09.2020 No. 1115). [Міністерство освіти і науки України. (2013). Про затвердження Положення про дистанційне навчання. Наказ Міністерства освіти і науки України від 25.04.2013 № 466 (із змінами, внесеними від 08.09.2020 № 1115)]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0703-13#Text>.
- Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. (2021). Pro zatverdzhennia Polozhennia pro internaturu ta vtorinnu likarsku (provizorsku) spetsializatsiiu. Nakaz MOZ Ukrainy vid 22.06.2021 No. 1254. [Міністерство освіти і науки України. (2021). Про затвердження Положення про інтернатуру та вторинну лікарську (провізорську) спеціалізацію. Наказ МОЗ України від 22.06.2021 № 1254]. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22062021--1254-pro-zatverdzhennia-polozhennia-pro-internaturu-ta-vtorinnu-likarsku-provizorsku-specializaciju>.
- Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet. (2020). Polozhennia pro navchalno-vyrobnychiy kompleks innovatsiinykh tekhnolohii navchannia, informatyzatsii ta bezperervnoi osvity Odeskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. Ukhvaleno Vchenoiu Radoiu Odeskoho natsionalnoho medychnoho universytetu 10.12.2020. Protokol No. 4. [Одеський національний медичний університет. (2020). Положення про навчально-виробничий комплекс інноваційних технологій навчання, інформатизації та безперервної освіти Одеського національного медичного університету. Ухвалено Вченою Радою Одеського національного медичного університету 10.12.2020. Протокол № 4]. URL: <https://onmedu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/01/Polozhennia-pro-NVKITNIBO.pdf>.
- Odeskyi natsionalnyi medychnyi universytet. (2021). Kontseptsiiia stratehichnoho rozvytku Odeskoho natsionalnoho medychnoho universytetu na period do 2025 roku. Zatverdzheno Vchenoiu Radoiu Odeskoho natsionalnoho medychnoho universytetu vid 08.02.2021. Nakaz rektora No. 52-O vid 08.02.2021. [ОНМедУ. (2021). Концепція стратегічного розвитку Одеського національного медичного університету на період до 2025 року. Затверджено Вченою Радою Одеського національного медичного університету від 08.02.2021. Наказ ректора № 52-О від 08.02.2021]. URL: <https://onmedu.edu.ua/wp-content/uploads/2021/04/strategija-ONMedU.pdf>.

Відомості про авторів:

Гладчук Ігор Зиновійович — д. мед. н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіковський провулок, 2. <https://orcid.org/0000-0003-2926-4125>.

Анчева Ірина Анатоліївна — д. мед. н., проф. каф. акушерства та гінекології Одеського НМУ. Адреса: м. Одеса, Валіковський провулок, 2. <https://orcid.org/0000-0001-8213-1570>.

Стаття надійшла до редакції 17.04.2022 р.; прийнята до друку 07.06.2022 р.

F.C. Denison, N.R. Aedla, O. Keag, K. Hor, R.M. Reynolds, A. Milne, A. Diamond

Care of Women with Obesity in Pregnancy

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 72

November 2018

BJOG 2018; No. 126: e64-e106

doi: 10.1111/1471-0528.15386

This is the second edition of this guideline. The first edition was published in 2010 as a joint guideline with the Centre of Maternal and Child Enquiries under the title 'Management of Women with Obesity in Pregnancy'.

Executive summary

Prepregnancy care

What care should be provided in the primary care setting to women of childbearing age with obesity who wish to become pregnant?

Primary care services should ensure that all women of childbearing age have the opportunity to optimise their weight before pregnancy. Advice on weight and lifestyle should be given during preconception counselling or contraceptive consultations. Weight and BMI should be measured to encourage women to optimise their weight before pregnancy. ✓

Women of childbearing age with a BMI 30 kg/m² or greater should receive information and advice about the risks of obesity during pregnancy and childbirth, and be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline (CG) 189. D

Women should be informed that weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth, hypertensive complications and fetal macrosomia. Weight loss increases the chances of successful vaginal birth after caesarean (VBAC) section. B

What nutritional supplements should be recommended to women with obesity who wish to become pregnant?

Women with a BMI 30 kg/m² or greater wishing to become pregnant should be advised to take 5 mg folic acid supplementation daily, starting at least 1 month before conception and continuing during the first trimester of pregnancy. D

Obese women are at high risk of vitamin D deficiency. However, although vitamin D supplementation may ensure that women are vitamin D replete, the evidence on whether routine vitamin D should be given to improve maternal and offspring outcomes remains uncertain. B

Provision of antenatal care

How and where should antenatal care be provided?

Care of women with obesity in pregnancy can be integrated into all antenatal clinics, with clear local policies and guidelines for care available. D

What are the facilities, equipment, and personnel required?

All maternity units should have a documented environmental risk assessment regarding the availability of facilities to care for pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater. ✓

This risk assessment should address the following issues:

- circulation space
- accessibility, including doorway widths and thresholds
- safe working loads of equipment and floors
- appropriate theatre gowns
- equipment storage
- transportation
- staffing levels
- availability of, and procurement process for, specific equipment, including large blood pressure cuffs, appropriately sized compression stockings and pneumatic compression devices, sit-on weighing scale, large chairs without arms, large wheelchairs, ultrasound scan couches, ward and delivery beds, mattresses, theatre trolleys, operating theatre tables and lifting and lateral transfer equipment.

Maternity units should have a central list of all facilities and equipment required to provide safe care to pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater. The list should include details of safe working loads, product dimensions, as well as where specific equipment is located and how to access it. ✓

Women with a booking BMI 40 kg/m² for whom moving and handling are likely to prove unusually difficult should have a moving and handling risk assessment carried out in the third trimester of pregnancy to determine any requirements for labour and birth. Clear communication of manual handling requirements should occur between the labour and theatre suites when women are in early labour. D

Some women with a booking BMI less than 40 kg/m² or greater may also benefit from assessment of moving and handling requirements in the third trimester. This should be decided on an individual basis. ✓

Measuring weight, height and BMI*When and how often should maternal weight, height and BMI be measured?*

All pregnant women should have their weight and height measured using appropriate equipment, and their BMI calculated at the antenatal booking visit. Measurements should be recorded in the handheld notes and electronic patient information system. D

For women with obesity in pregnancy, consideration should be given to reweighing women during the third trimester to allow appropriate plans to be made for equipment and personnel required during labour and birth. ✓

What is the acceptable gestational weight gain in obese women?

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets. ✓

Information giving during pregnancy*What are the clinical risks of maternal obesity to maternal and fetal health in pregnancy?*

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should be provided with accurate and accessible information about the risks associated with obesity in pregnancy and how they may be minimised. Women should be given the opportunity to discuss this information. D

What dietetic and exercise advice should be offered in pregnancy?

Dietetic advice by an appropriately trained professional should be provided early in the pregnancy where possible in line with NICE Public Health Guideline 27. ✓

What is the role of anti-obesity drugs in pregnancy?

Anti-obesity or weight loss drugs are not recommended for use in pregnancy. C

Risk assessment during pregnancy in women with obesity*What specific risk assessments are required for anaesthetics?*

Pregnant women with a booking BMI 40 kg/m² or greater should be referred to an obstetric anaesthetist for consideration of antenatal assessment. D

Difficulties with venous access and regional and general anaesthesia should be assessed. In addition, an anaesthetic management plan for labour and birth should be discussed and documented. D

Multidisciplinary discussion and planning should occur where significant potential difficulties are identified.

What specific risk assessments are required for prevention of pressure sores?

Women with a booking BMI 40 kg/m² or greater should have a documented risk assessment in the third trimester of pregnancy by an appropriately qualified professional to consider tissue viability issues. This should involve the use of a validated scale to support clinical judgement. D

Special considerations for screening, diagnosis and management of maternal disease in women with obesity*What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of gestational diabetes in women with obesity?*

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should be screened for gestational diabetes according to NICE or Scottish Intercollegiate Guidelines Network guidelines. B

What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of hypertensive complications of pregnancy in women with obesity?

An appropriate size of cuff should be used for blood pressure measurements taken at the booking visit and all subsequent antenatal consultations. The cuff size used should be documented in the medical records. C

Clinicians should be aware that women with class II obesity and greater have an increased risk of pre-eclampsia compared with those with a normal BMI. B

Women with more than one moderate risk factor (BMI of 35 kg/m² or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy) may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until birth of the baby. B

Women who develop hypertensive complications should be managed according to the NICE CG107. ✓

What special considerations are recommended for prevention, screening, diagnosis and management of venous thromboembolism in women with obesity?

Clinicians should be aware that women with a BMI 30 kg/m² or greater, prepregnancy or at booking, have a pre-existing risk factor for developing venous thromboembolism (VTE) during pregnancy. B

Risk assessment should be individually discussed, assessed and documented at the first antenatal visit, during pregnancy (if admitted or develop intercurrent problems), intrapartum and postpartum. Antenatal and post-birth thromboprophylaxis should be considered in accordance with the RCOG GTG No. 37a. D

Acute VTE in pregnant women with obesity should be treated according to RCOG GTG No. 37b. ✓

What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of mental health problems in women with obesity?

Women with BMI 30 kg/m² or greater are at increased risk of mental health problems and should therefore be screened for these in pregnancy. D

There is insufficient evidence to recommend a specific lifestyle intervention to prevent depression and anxiety in obese pregnant women. ✓

Antenatal screening

What special considerations does maternal obesity have for screening for chromosomal anomalies during pregnancy?

All women should be offered antenatal screening for chromosomal anomalies. Women should be counselled, however, that some forms of screening for chromosomal anomalies are slightly less effective with a raised BMI. B

Consider the use of transvaginal ultrasound in women in whom it is difficult to obtain nuchal translucency measurements transabdominally. ✓

What special considerations does maternal obesity have for screening for structural anomalies during pregnancy?

Screening and diagnostic tests for structural anomalies, despite their limitations in the obese population, should be offered. However, women should be counselled that all forms of screening for structural anomalies are more limited in obese pregnant women. C

Fetal surveillance

How and when should the fetus be monitored antenatally?

As recommended by RCOG GTG No. 31, serial measurement of symphysis fundal height (SFH) is recommended at each antenatal appointment from 24 weeks of gestation as this improves the prediction of a small-for-gestational-age fetus. B

Women with a BMI greater than 35 kg/m² are more likely to have inaccurate SFH measurements and should be referred for serial assessment of fetal size using ultrasound. ✓

Where external palpation is technically difficult or impossible to assess fetal presentation, ultrasound can be considered as an alternative or complementary method. ✓

How and when should the fetus be monitored during labour?

In the absence of good-quality evidence, intrapartum fetal monitoring for obese women in labour should be provided in accordance with NICE CG190 recommendations. ✓

How and when should the fetus be monitored post dates in women with obesity?

There is a lack of definitive data to recommend routine monitoring of post dates pregnancy. However, obese pregnant women should be made aware that they are at increased risk of stillbirth. D

Planning labour and birth

What should be discussed with women with maternal obesity regarding labour and birth?

Women with maternal obesity should have an informed discussion with their obstetrician and anaesthetist (if clinically indicated) about a plan for labour and birth which should be documented in their antenatal notes. ✓

Women who are multiparous and otherwise low risk can be offered choice of setting for planning their birth in midwifery-led units (MLUs), with clear referral pathways for early recourse to consultant-led units (CLUs) if complications arise. C

Active management of the third stage should be recommended to reduce the risk of postpartum haemorrhage (PPH). A

Is maternal obesity an indication for induction of labour?

Elective induction of labour at term in obese women may reduce the chance of caesarean birth without increasing the risk of adverse outcomes; the option of induction should be discussed with each woman on an individual basis. B

Is maternal obesity an indication for caesarean section?

The decision for a woman with maternal obesity to give birth by planned caesarean section should involve a multidisciplinary approach, taking into consideration the individual woman's comorbidities, antenatal complications and wishes. C

Is macrosomia and maternal obesity an indication for induction of labour and/or caesarean section?

Where macrosomia is suspected, induction of labour may be considered. Parents should have a discussion about the options of induction of labour and expectant management. B

What care should women with obesity and a previous caesarean section receive?

Women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should have an individualised decision for VBAC following informed discussion and consideration of all relevant clinical factors. ✓

Care during childbirth

Where should obese women give birth?

Class I and II maternal obesity is not a reason in itself for advising birth within a CLU, but indicates that further consideration of birth setting may be required. D

The additional intrapartum risks of maternal obesity and the additional care that can be provided in a CLU should be discussed with the woman so that she can make an informed choice about planned place of birth. ✓

What lines of communication are required during labour and birth in women with maternal obesity?

The on-duty anaesthetist covering the labour ward should be informed of all women with class III obesity admitted to the labour ward for birth. This communication should be documented by the attending midwife in the notes. ✓

What midwifery support should be available during labour to obese women?

Women with class III obesity who are in established labour should receive continuous midwifery care, with consideration of additional measures to prevent pressure sores and monitor the fetal condition. ✓

- Although active management of the third stage of labour is advised for all women, the increased risk of PPH in those with a BMI greater than 30 kg/m² makes this even more important. B
- What specific surgical techniques are recommended for performing caesarean section on the obese woman (including incision, closure)?*
- There is a paucity of high-quality evidence to support the use of one surgical approach over another. Surgical approaches should therefore follow NICE CG132 but clinicians may decide alternative approaches are merited depending on individual circumstances. ✓
- What postoperative wound care is recommended following caesarean section in women with obesity?*
- Women with class 1 obesity or greater having a caesarean section are at increased risk of wound infection and should receive prophylactic antibiotics at the time of surgery. A
- Women undergoing caesarean section who have more than 2 cm subcutaneous fat should have suturing of the subcutaneous tissue space in order to reduce the risk of wound infection and wound separation. A
- There is a lack of good-quality evidence to recommend the routine use of negative pressure dressing therapy, barrier retractors and insertion of subcutaneous drains to reduce the risk of wound infection in obese women requiring caesarean sections. B

Postnatal care and follow-up after pregnancy

- How can the initiation and maintenance of breastfeeding in women with maternal obesity be optimised?*
- Obesity is associated with low breastfeeding initiation and maintenance rates. Women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should receive appropriate specialist advice and support antenatally and postnatally regarding the benefits, initiation and maintenance of breastfeeding. ✓
- What ongoing care, including postnatal contraception advice, should be provided to women with maternal obesity following pregnancy?*
- Maternal obesity should be considered when making the decision regarding the most appropriate form of postnatal contraception. ✓
- What information should be given postnatally to obese women about their long-term health risks and those of their children?*
- Refer to NICE CG189. Women with class I obesity or greater at booking should continue to be offered nutritional advice following childbirth from an appropriately trained professional, with a view to weight reduction in line with NICE Public Health Guideline 27. D
- Women who have been diagnosed with gestational diabetes should have postnatal follow-up in line with NICE Guideline 3. D
- What support can be given in the community to ensure minimal interpregnancy weight gain or to minimise risks of a future pregnancy?*
- Women should be supported to lose weight postpartum and offered referral to weight management services where these are available. ✓

Management of pregnancy following bariatric surgery

- What are the clinical risks of previous bariatric surgery to maternal and fetal health during pregnancy?*
- A minimum waiting period of 12–18 months after bariatric surgery is recommended before attempting pregnancy to allow stabilisation of body weight and to allow the correct identification and treatment of any possible nutritional deficiencies that may not be evident during the first months. D
- How should women with previous bariatric surgery be cared for during pregnancy?*
- Women with previous bariatric surgery have high-risk pregnancies and should have consultant-led antenatal care. ✓
- Women with previous bariatric surgery should have nutritional surveillance and screening for deficiencies during pregnancy. D
- Woman with previous bariatric surgery should be referred to a dietician for advice with regard to their specialised nutritional needs. D

1. Purpose and scope

Obesity is becoming increasingly prevalent in the UK population and has become one of the most commonly occurring risk factors in obstetric practice, with 21.3% of the antenatal population being obese and fewer than one-half of pregnant women (47.3%) having a body mass index (BMI) within the normal range [1]. According to World Health Organization criteria [2], adults can be classified according to BMI as shown below in Table 1.

Classification of adults according to BMI

Table 1

Classification	BMI (kg/m ²)
Underweight	< 18.50
Normal range	18.50–24.99
Overweight	≥ 25.00
Preobese	25.00–29.99
Obese class I	30.00–34.99
Obese class II	35.00–39.99
Obese class III	≥ 40.00

While the majority of the recommendations within this guideline pertain to women with a BMI 30 kg/m² or greater, some recommendations are specific to women in the higher classes of obesity only. Obese women with a BMI below a specified threshold may also benefit from recommendations in a higher BMI group, depending on individual circumstances. However, the chosen BMI cut-offs reflect careful consideration given to the balance of medical intervention versus risk, differences in local prevalence of maternal obesity and resource implications for local healthcare organisations.

The recommendations cover interventions prior to conception, and during and after pregnancy.

2. Introduction and background epidemiology

The prevalence of obesity in the general population in the UK has increased markedly since the early 1990s. The prevalence of obesity in pregnancy has also been seen to increase, rising from 9–10% in the early 1990s to 16–19% in the 2000s [3,4].

Pregnant women who are obese are at greater risk of a variety of pregnancy-related complications compared with women of normal BMI, including pre-eclampsia and gestational diabetes. Pregnant women who are obese are also at increased risk of caesarean birth. Maternal size can make the assessment of fetal size, presentation and external monitoring of fetal heart tracing more challenging during pregnancy. Initiation and maintenance of breastfeeding are also more difficult in the women with obesity [1,5–17]. High prepregnancy BMI is associated with a small but statistically significant increase in severe maternal morbidity or mortality, with the adjusted rate difference per 10 000 women compared with normal BMI being 24.9 (95% CI 15.7–34.6) for women with class I obesity, 35.8 (95% CI 23.1–49.5) for women with class II obesity and 61.1 (95% CI 44.8–78.9) for women with class III obesity [18]. These US data are supported by the 2015 MBRRACE-UK (Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK) review into maternal deaths, which reported that 30% of women who died were obese and 22% were overweight [19]. In recognition of the excess in deaths and additional risks, the Confidential Enquiry on Maternal and Child Health (CEMACH 2003–5) recommended that women with a BMI 30 kg/m² or more should be seen for prepregnancy counselling.

3. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines (GTGs). The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE, and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published until May 2016. A top-up literature search was performed in January 2018. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included ‘obesity’, ‘bariatric surgery’, ‘anti-obesity agents’, and ‘(pregnancy or pre-pregnancy or preconception* or preconception* or pregestation* or pre-gestation*) adj3 (obes* or weight or bmi)’. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search. Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as ‘good practice points’. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations can be found in Appendix I.

4. Prepregnancy care

4.1. What care should be provided in the primary care setting to women of childbearing age with obesity who wish to become pregnant?

Primary care services should ensure that all women of childbearing age have the opportunity to optimise their weight before pregnancy. Advice on weight and lifestyle should be given during preconception counselling or contraceptive consultations. Weight and BMI should be measured to encourage women to optimise their weight before pregnancy.	✓
Women of childbearing age with a BMI 30 kg/m ² or greater should receive information and advice about the risks of obesity during pregnancy and childbirth, and be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with NICE Clinical guideline (CG) 189.	D
Women should be informed that weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth, hypertensive complications and fetal macrosomia. Weight loss increases the chances of successful vaginal birth after caesarean (VBAC) section.	B

Compared with women of a healthy prepregnancy BMI, pregnant women with obesity are at increased risk of miscarriage [20], gestational diabetes [16], pre-eclampsia [21], venous thromboembolism (VTE) [22,23], induced labour [24], dysfunctional or prolonged labour [25], caesarean section [26], anaesthetic complications [27–31], postpartum haemorrhage (PPH) [32], wound infections [15] and mortality [33]. Women over their ideal weight are less likely to initiate and maintain breastfeeding than women of normal weight [34].	Evidence level 2- to 2++
Infants of obese mothers are at increased risk of congenital anomalies [35], stillbirth [12,36], prematurity [8], macrosomia [9, 15] and neonatal death [9,36]. Intrauterine exposure to maternal obesity is also associated with an increased risk of developing obesity and metabolic disorders in childhood [37]. Women should be supported to lose weight before conception and between pregnancies in line with NICE CG 189 [38]. Please see Appendix II for further information on risks.	Evidence level 2++
There is evidence that in women with obesity, weight loss between pregnancies reduces the risk of stillbirth [39–42] hypertensive complications [40] and macrosomia. Weight loss also increases the chances of successful VBAC [43] in a linear manner.	Evidence level 2++

4.2. What nutritional supplements should be recommended to women with obesity who wish to become pregnant?

Women with a BMI 30 kg/m² or greater wishing to become pregnant should be advised to take 5 mg folic acid supplementation daily, starting at least 1 month before conception and continuing during the first trimester of pregnancy.

D

Obese women are at high risk of vitamin D deficiency. However, although vitamin D supplementation may ensure that women are vitamin D replete, the evidence on whether routine vitamin D should be given to improve maternal and offspring outcomes remains uncertain.

B

In the general maternity population, a systematic review of five trials, including 7391 pregnancies (2033 with a history of a pregnancy affected by a neural tube defect (NTD) and 5358 with no history of NTDs), demonstrated that daily folic acid supplementation in doses ranging from 0.36 mg (360 micrograms) to 4 mg (4000 micrograms) a day, with and without other vitamins and minerals, before conception and up to 12 weeks of gestation, prevents the recurrence of these defects. However, there is insufficient evidence to determine whether folic acid reduces the risk of other birth defects [44].	Evidence level 1++
Women with a raised BMI are at increased risk of NTDs, with a meta-analysis of 12 observational cohort studies reporting an OR of 1.70 (95% CI 1.34–2.15) and 3.11 (95% CI 1.75–5.46) for women defined as obese and severely obese, respectively, compared with women of healthy weight [35].	Evidence level 2++
Evidence from cross-sectional data shows that compared with women with a BMI less than 27 kg/m ² , women with a BMI 27 kg/m ² or greater are less likely to use nutritional supplements and less likely to receive folate through their diet. In addition, they had lower serum folate levels even after controlling for folate intake [45].	Evidence level 2+
The findings from the studies above suggest that obese women should receive higher doses of folate supplementation in order to minimise the increased risk of fetal NTDs. Although there have been some studies which have suggested a link between high-dose folic acid supplementation and longer term outcomes, including asthma in the offspring [46,47] and maternal malignancy, causality has not been established and the consensus is that high-dose folic acid is safe [48]. However, there is uncertainty about whether 5 mg is the appropriate dose [49], and whether supplementation reduces the risk of NTDs to the same extent in the obese as it does in the non-obese pregnant population.	Evidence level 2-
Prepregnancy BMI is inversely associated with serum vitamin D concentrations among pregnant women. Women with obesity (BMI 30 kg/m ² or greater) are at increased risk of vitamin D deficiency compared with women of a healthy weight (BMI less than 25 kg/m ²). Cord serum vitamin D levels in infants of obese women have also been found to be lower than infants born to non-obese women [50].	Evidence level 2+

The main source of vitamin D is synthesis on exposure of the skin to sunlight. However, in the UK there is limited sunlight of the appropriate wavelength, particularly during winter. A survey in the UK showed that approximately one-quarter of UK women aged between 19 and 24 years, and one-sixth of those aged between 25 and 34 years, are at risk of vitamin D deficiency [51]. Maternal skin exposure alone may not always be enough to achieve the optimal vitamin D status needed for pregnancy, and the recommended oral intake of 10 micrograms vitamin D daily for all pregnant and breastfeeding women cannot usually be met from diet alone.

A Cochrane review concluded that supplementing pregnant women with vitamin D in a single or continued dose increases serum 25-hydroxyvitamin D at term and may reduce the risk of low birthweight, preterm birth and pre-eclampsia. However, when calcium and vitamin D are combined, the risk of preterm birth is increased. The clinical significance of the increased serum 25-hydroxyvitamin D concentrations therefore remains unclear [52].	Evidence level 1+
A multicentre trial randomised 569 pregnant women to receive placebo and 565 to receive cholecalciferol 1000 iu/day (25 micrograms/day). A total of 370 (65%) neonates in the placebo group and 367 (65%) neonates in the cholecalciferol group had a usable dual energy X-ray absorptiometry scan and were analysed for the primary endpoint. The neonatal whole-body bone mineral content of infants born to mothers assigned to cholecalciferol 1000 iu/day did not significantly differ from that of infants born to mothers assigned to placebo (61.6 g (95% CI 60.3–62.8) versus 60.5 g (95% CI 59.3–61.7), respectively; P=0.21). However, supplementation of women with cholecalciferol 1000 iu/day during pregnancy did demonstrate that this dosage was sufficient to ensure that most pregnant women were vitamin D replete and it was safe [53].	Evidence level 1++

5. Provision of antenatal care

5.1. How and where should antenatal care be provided?

Care of women with obesity in pregnancy can be integrated into all antenatal clinics, with clear local policies and guidelines for care available.

D

The Clinical Negligence Scheme for Trusts (CNST) Maternity Risk Management Standards [54] recommend that maternity services must develop and implement robust processes to manage the risks associated with obesity, and consistently provide sensitive, comprehensive, and appropriate multidisciplinary care. Specific recommendations include a requirement for all women with a BMI 30 kg/m² or greater to have multidisciplinary care, a documented antenatal consultation about the intrapartum risks and to be advised to deliver in a consultant-led unit (CLU) for those with a BMI of 35 kg/m² or greater. This may not be feasible in areas of high prevalence due to capacity and resources. It is therefore important that all health professionals providing maternity care are aware of the maternal and fetal risks, and the specific interventions required to minimise these [55]. Provision of care should be organised depending on the local need and available services.

Evidence level 4

5.2. What are the facilities, equipment and personnel required?

All maternity units should have a documented environmental risk assessment regarding the availability of facilities to care for pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater. This risk assessment should address the following issues:

✓

circulation space

- accessibility, including doorway widths and thresholds
- safe working loads of equipment and floors

- appropriate theatre gowns

- equipment storage

- transportation

- staffing levels

- availability of, and procurement process for, specific equipment, including large blood pressure cuffs, appropriately sized compression stockings and pneumatic compression devices, sit-on weighing scale, large chairs without arms, large wheelchairs, ultrasound scan couches, ward and delivery beds, mattresses, theatre trolleys, operating theatre tables, and lifting and lateral transfer equipment.

Maternity units should have a central list of all facilities and equipment required to provide safe care to pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater. The list should include details of safe working loads, product dimensions, as well as where specific equipment is located and how to access it.

✓

Women with a booking BMI 40 kg/m² for whom moving and handling is likely to prove unusually difficult should have a moving and handling risk assessment carried out in the third trimester of pregnancy to determine any requirements for labour and birth. Clear communication of manual handling requirements should occur between the labour and theatre suites when women are in early labour.

D

Some women with a booking BMI less than 40 kg/m² or greater may also benefit from assessment of moving and handling requirements in the third trimester. This should be decided on an individual basis.

✓

A minimum requirement for maternity services within the NHS Litigation Authority's CNST Maternity Risk Management Standards is the availability of suitable equipment for women with a high BMI. It is recommended that units should have a documented process to assess this on a regular basis [54]. It is also recognised as good practice for maternity units to have an ultrasound machine, and extra-long spinal and epidural needles available at all times on the labour ward. Five areas have been identified in the risk assessment of the bariatric patient journey: patient factors; equipment; communication; building space; and organisational and staff issues [56]. Available moving and handling equipment should be listed along with its weight limit and storage location [57]. This will include chairs, beds, theatre operating tables and transfer equipment, such as hoists and lateral transfer equipment. Moving and handling courses and updates should be mandatory and include the management of class III obesity [57].

Evidence level 4

6. Measuring weight, height and BMI

6.1. When and how often should maternal weight, height and BMI be measured?

All pregnant women should have their weight and height measured using appropriate equipment, and their BMI calculated at the antenatal booking visit. Measurements should be recorded in the handheld notes and electronic patient information system.

D

For women with obesity in pregnancy, consideration should be given to reweighing women during the third trimester to allow appropriate plans to be made for equipment and personnel required during labour and birth.

✓

Appropriate care of women with maternal obesity can only be possible with consistent identification of those women who are at risk. NICE CG62 Antenatal care for uncomplicated pregnancies [58] recommends that maternal height and weight is measured at the booking appointment (ideally by 10 weeks of gestation) and the woman's BMI is calculated. Semi-structured interviews of health professionals in the North East Government Office Region of England suggested that self-reported rather than measured height and weight are used at some community booking visits due to lack of availability of appropriate equipment [3]. A systematic review, including 62 studies, found women under-reported their prepregnancy (-2.94 kg to -0.29 kg) and birth (-1.28 kg to -0.07 kg) weights, and over-reported gestational weight gain (0.33–3 kg). However, the magnitude of error was small and did not largely bias associations between pregnancy-related weight and birth outcomes. The review concluded that although measured weight is preferable, self-reporting is a cost-effective and practical measurement approach [59].

Evidence level 2+

Mandatory height and weight data fields in electronic patient information systems, and functionality allowing the automatic calculation of BMI, may be useful to enable local organisations to achieve 100% compliance with this standard.

6.2. What is the acceptable gestational weight gain in obese women?

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets. ✓

There is a lack of consensus on optimal gestational weight gain [60]. The Institute of Medicine (IoM) guidelines (USA) recommend different ranges of weight gain for normal weight, overweight and obese women [61]. These guidelines are the most widely used but are not adopted routinely in clinical practice [60,62,63]. The original recommendations were focussed on strong evidence supporting the need for adequate maternal gestational weight gain to prevent fetal growth restriction. The guidelines were later extended to include advice for overweight and obese pregnant women. However, due to a lack of controlled trials, the recommended ranges of weight gain for each BMI category were devised using available evidence from observational studies considering prevention of small- and large-for-gestational-age infants, reduction in caesarean section rates and reducing postpartum weight retention. Notably, there was insufficient evidence for the IoM to include gestational diabetes and pre-eclampsia, common adverse outcomes in obese pregnant women, when preparing these guidelines. Studies have suggested that the IoM guidelines should be modified according to obesity class [64]. Until further evidence is available, a focus on a healthy diet may be more applicable than prescribed weight gain targets.	Evidence level 2+ to 2++
---	--------------------------

7. Information giving during pregnancy

7.1. What are the clinical risks of maternal obesity to maternal and fetal health in pregnancy?

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should be provided with accurate and accessible information about the risks associated with obesity in pregnancy and how they may be minimised. Women should be given the opportunity to discuss this information. ✓

Preconception counselling provides a unique opportunity to inform obese women who are planning a pregnancy about the potential benefits of achieving a healthy weight prepregnancy and of the increased risk associated with maternal obesity. Although preconception advice and care is the ideal scenario, many women present for the first time during pregnancy. These women should be given an early opportunity to discuss potential risks and management options with a healthcare professional. The aim is to provide appropriate information sensitively, which empowers the woman to actively engage with health professionals and the services available to her. Relevant information will include the increased risk of gestational diabetes, pre-eclampsia and fetal macrosomia, requiring: an increased level of maternal and fetal monitoring; the potential for poor ultrasound visualisation of the baby and consequent difficulties in fetal surveillance and screening for anomalies; the potential for difficulty with intrapartum fetal monitoring, anaesthesia and caesarean section, which would require senior obstetric and anaesthetic involvement as well as an antenatal anaesthetic assessment; and the need to prioritise the safety of the mother at all times. Preconception counselling should therefore be given where possible [65,66].	Evidence level 4
--	------------------

7.2. What dietetic and exercise advice should be offered in pregnancy?

Dietetic advice by an appropriately trained professional should be provided early in the pregnancy where possible in line with NICE Public Health Guideline 27. ✓

Many women and their partners have pre-existing social and cultural beliefs about pregnancy diet and weight gain [67]. These views should be considered when discussing the importance of healthy eating and appropriate exercise during pregnancy to prevent excessive weight gain and gestational diabetes [63].

7.3 What is the role of anti-obesity drugs in pregnancy?

Anti-obesity or weight loss drugs are not recommended for use in pregnancy. C

Anti-obesity or weight loss drugs are used for the management of obesity in women of reproductive age. Currently, there is a paucity of information about the effect of anti-obesity drugs on the fetus and access to most anti-obesity drugs (with the exception of orlistat) is limited.

Orlistat is a lipase inhibitor that acts by inhibiting the absorption of dietary fats. Although data are limited, using the Swedish Medical Birth Register, during the years 1998-2011 and among 392 126 infants born, 248 were exposed to orlistat in early pregnancy and no increase in major malformation risk was seen (relative risk (RR) 0.42, 95% CI 0.11–1.07) [68].	Evidence level 2+
Phentermine/topiramate promotes appetite reduction and decreases food consumption. The exact mechanism of action of topiramate on weight loss is not known but may be related to appetite suppression and increased satiety [69]. Use of topiramate in pregnancy is linked to oral clefts. A metaanalysis of all studies reporting on women exposed to topiramate during pregnancy included 3420 patients and 1 204 981 controls. The odds ratio of oral cleft following first trimester exposure to topiramate was 6.26 (95% CI 3.13–12.51; P=0.00001) [69].	Evidence level 2++

Topiramate and phentermine are also individually excreted in breast milk and, therefore, the combination of phentermine/topiramate may also be present in breast milk. Treatment with either medication is therefore not recommended during lactation due to unknown risks on the infant.

Lorcaserin hydrochloride is a serotonin receptor agonist that is highly selective for the specific serotonin receptor, 5-HT _{2C} , which is involved in the regulation of appetite [70]. It is believed that lorcaserin promotes satiety and results in weight loss from decreased overall food consumption. There are no data on the safety of lorcaserin in human pregnancy. In animal studies, although exposure to lorcaserin during embryogenesis has not demonstrated teratogenicity or embryoletality, exposure in late pregnancy did result in lower birthweight of offspring, which persisted to adulthood. Lorcaserin is therefore contraindicated in pregnancy [71,72].	Evidence level 4
---	------------------

8. Risk assessment during pregnancy in women with obesity

8.1. What specific risk assessments are required for anaesthetics?

Pregnant women with a booking BMI 40 kg/m² or greater should be referred to an obstetric anaesthetist for consideration of antenatal assessment. D

Difficulties with venous access, and regional and general anaesthesia should be assessed. In addition, an anaesthetic management plan for labour and birth should be discussed and documented. D
Multidisciplinary discussion and planning should occur where significant potential difficulties are identified.

The Obstetric Anaesthetists' Association and Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland guideline on obstetric anaesthetic services66 recommends that antenatal assessment for all pregnant women with a booking BMI 40 kg/m ² or greater should be made by an obstetric anaesthetist.	Evidence level 4
Obesity is a risk factor for many anaesthetic-related complications and has been identified as a significant risk factor for anaesthesia-related maternal mortality. A study of UK Obstetric Surveillance System data showed that one-quarter of maternal cardiac arrests were related to anaesthesia. Of this number, 75% of the women were obese [27]. Epidural resite rate in the women with class III obesity (greater than 136 kg in weight) was 17% in a cohort study compared with 3% in the control group (less than 113 kg in weight) [31]. Obesity in pregnancy is associated with an increased risk of difficulties with airway management, including difficult bag mask ventilation [73] and failed intubation [28,29], a higher risk of desaturation when difficulty is encountered [28] and postoperative atelectasis. Guidelines from the Difficult Airway Society and Obstetric Anaesthetists' Association highlight the importance of thoughtful formation of both primary and secondary airway plans [74,75]. Obesity is also associated with a significantly higher gastric volume in labouring parturients [76]. The increased difficulties associated with the provision of general and regional anaesthesia in the obese can lead to an increased decision-to-delivery time in women who require a category 1 or 2 caesarean section [30]. Women with class III obesity will be at highest risk and it is recommended that anaesthetic resources locally are focused on this group of women. Maternity services may decide to use a lower BMI threshold, taking into consideration the local prevalence of maternal obesity. Each woman should be given advice on labour analgesia after individual risk assessment.	Evidence level 2-

8.2. What specific risk assessments are required for prevention of pressure sores?

Women with a booking BMI 40 kg/m² or greater should have a documented risk assessment in the third trimester of pregnancy by an appropriately qualified professional to consider tissue viability issues. This should involve the use of a validated scale to support clinical judgement. D

A BMI greater than 40 kg/m ² is a risk factor for developing pressure sores [77,78]. Immobility is also a risk factor [79]. A documented assessment of pressure ulcer risk should be performed, using a validated scale to support clinical judgement as per NICE guidance [80]. Reassessment of risk should occur if there is a change in clinical status. Those assessed as being at risk should have plans for skin assessment, skin care, repositioning frequency and pressure redistributing devices put in place [80].	Evidence level 4
---	------------------

9. Special considerations for screening, diagnosis and management of maternal disease in women with obesity

9.1. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of gestational diabetes in women with obesity?

All pregnant women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should be screened for gestational diabetes according to NICE or Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) guidelines. B

National guidelines, including NICE Guideline 3 Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period [81], and SIGN guidelines [82], recommend that all pregnant women with a booking BMI 30 kg/m ² or greater be screened for gestational diabetes.	based on evidence level 2- to 2++ studies
Maternal obesity is known to be an important risk factor for gestational diabetes with a number of large cohort studies reporting a three-fold increased risk compared with women of a healthy weight [6,8,15,16,83]. A large prospective cohort has found that obese women with gestational diabetes have a three-fold increased risk of congenital anomalies [84]. Moreover, secondary analysis of the Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes study showed that maternal gestational diabetes and obesity were independently associated with adverse pregnancy outcomes, with an even greater impact in combination [85].	Evidence level 2++

9.2. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of hypertensive complications of pregnancy in women with obesity?

An appropriate size of cuff should be used for blood pressure measurements taken at the booking visit and all subsequent antenatal consultations. The cuff size used should be documented in the medical records.	C
Clinicians should be aware that women with class II obesity and greater have an increased risk of pre-eclampsia compared with those with a normal BMI.	B
Women with more than one moderate risk factor (BMI of 35 kg/m ² or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy) may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until birth of the baby.	B
Women who develop hypertensive complications should be managed according to the NICE CG107.	✓

The effects of three different cuff sizes (standard, 12×23 cm; large, 15×33 cm; and thigh, 18×36 cm) on blood pressure measurement (84 000 measurements) were evaluated in 1240 adults. The differences in readings among the three cuffs were smallest in non-obese subjects and became progressively greater with increasing arm circumference in the obese population. Less error was introduced by using too large a cuff than by too small a cuff [86].	Evidence level 2+
A systematic review and meta-analysis of 29 prospective cohort studies involving a total of 1 980 761 participants found that when compared with women with a BMI of between 18.5 kg/m ² and 24.9 kg/m ² , risk ratios for pre-eclampsia of overweight, obese and severely obese women were 1.70 (95% CI 1.60–1.81; P<0.001), 2.93 (95% CI 2.58–3.33; P<0.001) and 4.14 (95% CI 3.61–4.75; P<0.001), respectively [87].	Evidence level 2++
Moderate risk factors for the development of pre-eclampsia include a BMI of 35 kg/m ² or greater, first pregnancy, maternal age of more than 40 years, family history of pre-eclampsia and multiple pregnancy. It is the considered opinion of the NICE Guideline Development Group [88] that women with more than one moderate risk factor may benefit from taking 75 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation until the birth of the baby [88,89].	Evidence level 2+
More recent evidence from a multicentre randomised placebo-controlled trial and a systematic review and meta-analysis suggests that women at high risk of pre-eclampsia may benefit from taking 150 mg aspirin daily from 12 weeks of gestation [90,91].	Evidence level 1+
One randomised trial [92] has found this benefit may be enhanced if aspirin is taken at night, rather than during the day.	Evidence level 1-
NICE CG10788 also recommends that women who have had pre-eclampsia should be advised to achieve and keep a BMI within the healthy range (18.5–24.9 kg/m ² ; as per NICE CG43 Obesity Prevention) before their next pregnancy. One retrospective cohort study showed that the risk of recurrence of preeclampsia in women who had it in their first pregnancy increases linearly with increasing BMI [93].	Evidence level 2-

9.3. What special considerations are recommended for prevention, screening, diagnosis and management of venous thromboembolism in women with obesity?

Clinicians should be aware that women with a BMI 30 kg/m ² or greater, prepregnancy or at booking, have a pre-existing risk factor for developing VTE during pregnancy.	B
Risk assessment should be individually discussed, assessed and documented at the first antenatal visit, during pregnancy (if admitted or develop intercurrent problems), intrapartum and postpartum. Antenatal and postbirth thromboprophylaxis should be considered in accordance with the RCOG GTG No. 37a.	D
Acute VTE in pregnant women with obesity should be treated according to RCOG GTG No. 37b.	✓

Obesity is a risk factor for VTE [22,23,94–97] with the risk of pulmonary emboli (adjusted OR [aOR] 14.9, 95% CI 3.0–74.8) being greater than for deep vein thrombosis (aOR 4.4, 95% CI 1.6–11.9). Risk assessment and use of thromboprophylaxis in obesity should be guided as per RCOG GTG No. 37a [98] and treated as per RCOG GTG No. 37b [99].	Evidence level 2+
The RCOG recommends routine measurement of peak anti-Xa activity for women weighing 90 kg or more on therapeutic doses of low-molecular-weight heparin (LMWH) [99].	Evidence level 4
Two studies, one prospective cohort (n=85) and one case-control (n=40), investigated weight-based dosing of prophylactic LMWH and subsequent anti-Xa levels in women with class III obesity. Both studies found that weight-based dosing of LMWH was superior to fixed dosing in reversing the increased thrombotic tendency in class III obesity [100,101].	Evidence level 2-

9.4. What special considerations are recommended for screening, diagnosis and management of mental health problems in women with obesity?

Women with BMI 30 kg/m ² or greater are at increased risk of mental health problems and should therefore be screened for these in pregnancy.	D
There is insufficient evidence to recommend a specific lifestyle intervention to prevent depression and anxiety in obese pregnant women.	✓

A systematic review and meta-analysis showed that obese pregnant women are at increased risk of mental health problems in pregnancy [102]. Obese and overweight women had a significantly higher prevalence of depression symptoms than women of normal weight and higher median prevalence estimates. This was found during pregnancy (obese, 33.0%; overweight, 28.6%; normal weight 22.6%) and postpartum (obese, 13.0%; overweight, 11.8%; normal weight, 9.9%). Obese women also had higher odds of antenatal anxiety (OR 1.41; 95% CI 1.10–1.80). The few studies identified for postpartum anxiety [103–105], eating disorders [106,107] or antenatal serious mental illness [103,108] also suggested increased risk among obese women.	Evidence level 2++
Three randomised controlled trials have investigated the effect of lifestyle intervention, including advice on dietary intake and physical activity, in obese pregnant women and although they have demonstrated a reduction in gestational weight gain, they have had conflicting results on depression and anxiety levels [109–111].	Evidence level 2+
According to recommendations from NICE CG192 [112], women with a BMI 30 kg/m ² or greater should be screened for mental health problems.	Evidence level 4

10. Antenatal screening

In the UK, pregnant women are offered antenatal screening for fetal aneuploidy, including trisomy 21 (Down syndrome), using either first trimester combined screening or second trimester biochemical screening. In addition, women are offered a fetal anomaly scan between 18+0 and 20+6 weeks of gestation to detect structural abnormalities.

A comprehensive meta-analysis by Stothard et al. [113] has shown that obese pregnant women (BMI 30 kg/m ² or greater) are at increased risk of a range of structural anomalies (Table 2). Data from the Consortium on Safe Labour study has further divided obese pregnant women into two groups (those with gestational diabetes and those without) and have shown that even in the absence of gestational diabetes, obese pregnant women remain at risk of developing congenital cardiac defects (OR 1.18, 95% CI 1.02–1.36) [7].	Evidence level 4
--	------------------

Table 2

Risk of fetal structural anomalies for obese pregnant women

Structural anomaly	OR	95% CI
Neural tube defects	1.80	1.62–2.15
Spina bifida	2.24	1.86–2.69
Cardiovascular anomalies	1.30	1.12–1.51
Septal anomalies	1.20	1.09–1.31
Cleft palate	1.23	1.03–1.47
Cleft lip and palate	1.20	1.03–1.40
Anorectal atresia	1.48	1.12–1.97
Hydrocephaly	1.68	1.19–2.36
Limb reduction anomalies	1.34	1.03–1.73

10.1. What special considerations does maternal obesity have for screening for chromosomal anomalies during pregnancy?

All women should be offered antenatal screening for chromosomal anomalies. Women should be counselled, however, that some forms of screening for chromosomal anomalies are slightly less effective with a raised BMI. B

Consider the use of transvaginal ultrasound in women in whom it is difficult to obtain nuchal translucency (NT) measurements transabdominally. ✓

Obese pregnant women should be offered diagnostic testing using invasive methods if found to be high risk with screening tests.

The First and Second Trimester Evaluation of Risk trial [114] has demonstrated that maternal BMI has a significant impact on the success of obtaining accurate NT measurements. Other studies [115, 116] have supported this finding and have shown that additional time is required to obtain measurements, and even then, these women have a higher chance of unsuccessful attempts at NT measurements requiring repeat visits.	Evidence level 2++
A retrospective cohort study by Tsai et al. [117] has shown that the proportion of pregnant women who completed first trimester screening is inversely proportional to their BMI (64% of women with BMI 18–24.9 kg/m ² versus 61% of women with BMI greater than 30 kg/m ² and 47% if BMI greater than 40 kg/m ² ; P<0.001). However, further analyses of those who completed screening with specific ultrasonographic soft markers did not show any difference in detection rates between the groups (47% for normal or overweight women versus 17% for obese women; P=0.20).	Evidence level 2+
Those with unsuccessful first trimester screening should be offered second trimester screening with serum markers. Noninvasive prenatal testing (NIPT) involves detecting free fetal DNA fractions in the maternal serum for results. These have been shown to decrease with increasing maternal weight. Obesity-specific tests are not available and women should be informed of the limitations of these tests [118, 119]. Results of screening for trisomies with NIPT may therefore be less effective for obese pregnant women.	Evidence level 2+
Diagnostic testing may be offered, considering the limitations of screening tests in obese women, after full counselling. A retrospective cohort study concluded that women with a BMI between 30 and 40 kg/m ² do not have increased risk of fetal loss associated with chorionic villus sampling or amniocentesis. Higher loss rates were observed for women with class III obesity following amniocentesis (aOR 2.2, 95% CI 1.2–3.9) [120].	Evidence level 2+

10.2. What special considerations does maternal obesity have for screening for structural anomalies during pregnancy?

Screening and diagnostic tests for structural anomalies, despite their limitations in the obese population, should be offered. However, women should be counselled that all forms of screening for structural anomalies are more limited in obese pregnant women. C

Maternal obesity is a limiting factor in screening for structural anomalies during pregnancy due to difficulty in accurate visualisation of fetal structures with increasing BMI [121]. The increased echogenicity of adipose tissue and increased absorption of the ultrasonic sound beam by abdominal fat results in reduced image clarity and poor image quality. This leads to fewer anomalies being detected at the midtrimester fetal anomaly scan in obese pregnant women, with an increased risk of missed antenatal diagnoses of fetal anomalies (aOR 0.7, 95% CI 0.7–0.9; $P=0.001$) [114, 122]. Data from the FaSTER trial has shown a lower sensitivity and higher false-negative rate of detection of multiple aneuploidy markers (BMI less than 25 kg/m ² , 32% sensitivity and 68% false-negative rate versus BMI greater than 30 mg/m ² , 22% sensitivity and 78% false-negative rate).	Evidence level 2++
This may result in the need for extra time for fetal anomaly scans. Repeat scans, including consideration of the transvaginal approach, may also be required to complete the screening process. A case-control study by Hendler et al. [123] looking at repeat examination of cardiac structures in obese versus non-obese pregnant women found that repeat ultrasound visualisation at a later gestation can improve identification of cardiac structural abnormalities. However, rates of suboptimal views remained significantly higher in the obese group.	Evidence level 2-

11. Fetal surveillance

11.1. How and when should the fetus be monitored antenatally?

As recommended by RCOG GTG No. 31, serial measurement of symphysis fundal height (SFH) is recommended at each antenatal appointment from 24 weeks of gestation as this improves the prediction of a small-for-gestational-age fetus. B

Women with a BMI greater than 35 kg/m² are more likely to have inaccurate SFH measurements and should be referred for serial assessment of fetal size using ultrasound. ✓

Where external palpation is technically difficult or impossible to assess fetal presentation, ultrasound can be considered as an alternative or complementary method. ✓

<p>The following methods of estimating fetal growth have been assessed in the NICE CG62 Antenatal care for uncomplicated pregnancies [58] and RCOG GTG No. 31 Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus [124]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SFH with or without the use of customised SFH measurements [125, 126]; • Ultrasound scanning with or without the use of customised charts; • Clinical judgement and abdominal palpation. <p>In women with obesity, all of these methods are technically more difficult, increasing the risk of falsenegative results. This is particularly the case for women with class III obesity.</p> <p>In the absence of good-quality evidence, it is advised that NICE CG62 [58] and RCOG GTG No. 31 [124] recommendations are followed for women with obesity to ensure safe and standard provision of care.</p>	Evidence level 4
---	------------------

11.2. How and when should the fetus be monitored during labour?

In the absence of good-quality evidence, intrapartum fetal monitoring for obese women in labour should be provided in accordance with NICE CG190 recommendations. ✓

There is no evidence to support continuous fetal monitoring during labour in the absence of other comorbidities, or medical or obstetric complications. NICE CG190 Intrapartum care for healthy women and babies [127] recommends that intermittent fetal heart monitoring should be offered to low-risk women in labour using the Pinard stethoscope or Doppler ultrasound.	Evidence level 4
--	------------------

11.3. How and when should the fetus be monitored post dates in women with obesity?

There is a lack of definitive data to recommend routine monitoring of post dates pregnancy. However, obese pregnant women should be made aware that they are at increased risk of stillbirth. D

Perinatal mortality and fetal compromise increase progressively beyond 37 weeks of gestation [128] and women with obesity are at increased risk of stillbirth (BMI greater than 35 kg/m ² versus 20–25 kg/m ² ; OR 3.9, 95% CI 2.44–6.22) [12]. Women with obesity are also at increased risk of prolonged pregnancy [12]. A retrospective cohort study of 29 224 women concluded that women with higher BMIs had increased risk of prolonged pregnancy and induction of labour with aOR 1.24 (95% CI 1.14–1.34) for overweight women, aOR 1.52 (95% CI 1.37–1.10) for class I obesity, aOR 1.75 (95% CI 1.48–2.07) for class II obesity and aOR 2.27 (95% CI 1.78–2.89) for class III obesity. Approximately 60% of obese primiparous women and 90% of obese multiparous women achieved vaginal birth following induction of labour [129].	Evidence level 2+
Definitive recommendations for fetal surveillance are hampered by the lack of randomised controlled trials demonstrating that antepartum fetal surveillance decreases perinatal morbidity or mortality in late term and post-term gestations. The American College of Obstetrics and Gynecology suggests that based on epidemiological data linking advancing gestational age to stillbirth, antepartum fetal surveillance at or beyond 41 weeks of gestation should be indicated [130]. There are no definitive studies determining the optimal type or frequency of such testing and no evidence specific for women with obesity.	Evidence level 4

12. Planning labour and birth

Planning for labour and birth is a dynamic process, which requires ongoing review of the woman's antenatal progress and development of complications during the antenatal period. When discussing labour with the woman, it is important to consider maternal comorbidities, fetal complications, and access to services for emergency birth and neonatal resuscitation if required.

This requires a multidisciplinary, individualised approach, with consideration of the woman's and her partner's views, and may involve the obstetrician, midwife and anaesthetist, and early anticipation of potential maternal and fetal complications that may arise during the intrapartum period [125].	Evidence level 4
---	------------------

12.1. What should be discussed with women with maternal obesity regarding labour and birth?

Women with maternal obesity should have an informed discussion with their obstetrician and anaesthetist (if clinically indicated) about a plan for labour and birth which should be documented in their antenatal notes.	✓
Women who are multiparous and otherwise low risk can be offered choice of setting for planning their birth in MLUs with clear referral pathways for early recourse to CLUs if complications arise.	C
Active management of the third stage should be recommended to reduce the risk of PPH.	A

Maternal obesity is associated with an increased incidence of induction of labour (OR 1.70, 95% CI 1.64–1.76) [15], augmentation of labour (aOR 1.26, 95% CI 1.16–1.37) [14] and intrapartum caesarean section (aOR 1.52, 95% CI 1.30–1.79) [14]. In addition, this group of women are also at increased risk of complications, including shoulder dystocia (OR 2.9, 95% CI 1.4–5.8) [24], and have a higher prevalence of requesting additional analgesia in labour (aOR of requesting for epidural 1.20, 95% CI 1.18–1.23) [9].	Evidence level 2+
The Birthplace in England national prospective cohort study [131] reported that low-risk women should be offered a choice of birthplace, including CLUs and MLUs. The risk of adverse events is uncommon and interventions are low. Planned birth in midwifery-led units is supported by NHS trained midwives working with referral pathways to CLUs in case complications arise, liaising with a comprehensive network of ambulance services.	
A secondary analysis of the Birthplace study looking at the impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low-risk women concluded that the intrapartum risks may be lower than previously anticipated (adjusted RR 1.12, 95% CI 1.02–1.23 for BMI greater than 35 kg/m ² relative to lowrisk women of normal weight) [14].	
NICE CG190 [127] recommends that women with a booking BMI greater than 35 kg/m ² have planned labour and birth in an obstetric unit. Those who have a BMI of between 30 kg/m ² and 35 kg/m ² at booking should have individualised assessment of place of birth.	Evidence level 1- to 2++
NICE CG62 [58] recommends that healthcare providers should discuss labour and birth with pregnant women before 36 weeks of gestation. This discussion should include the labour plan, pain management and management of prolonged pregnancy.	Evidence level 4
Women with maternal obesity should be made aware of potential intrapartum complications when discussing labour and birth. Issues that should be discussed include potential anaesthetic and obstetric complications, availability of senior obstetrician and anaesthetist, immediate access to theatre and neonatal resuscitation facilities. However, in recognition of the secondary analysis of the Birthplace study looking at the intrapartum risks of maternal obesity, parity should be taken into account when assessing place of birth and risk for giving birth in MLUs.	
Sebire et al. [15] have shown that obese pregnant women are at increased risk of PPH (OR 1.39, 95% CI 1.32–1.46) even after correcting for mode of birth. Active management of the third stage of labour should be recommended to women with maternal obesity. The use of prophylactic uterotonics for the management of the third stage of labour has been shown to reduce the risk of PPH [132].	Evidence level 2++

12.2. Is maternal obesity an indication for induction of labour?

Elective induction of labour at term in obese women may reduce the chance of caesarean birth without increasing the risk of adverse outcomes; the option of induction should be discussed with each woman on an individual basis.	B
---	---

A retrospective cohort study of 74 725 obese women compared the perinatal outcomes of elective induction of labour at 37 weeks of gestation and expectant management. The odds of caesarean birth were lower among nulliparous women with elective induction of labour at 37 weeks of gestation (OR 0.55, 95% CI 0.34–0.90) and 39 weeks of gestation (OR 0.77, 95% CI 0.63–0.95) compared with expectant management. Among multiparous women with a prior vaginal birth, elective induction of labour at 37 (OR 0.39, 95% CI 0.24–0.64), 38 (OR 0.65, 95% CI 0.51–0.82) and 39 (OR 0.67, 95% CI 0.56–0.81) weeks of gestation was associated with lower odds of caesarean section. Additionally, elective induction of labour at 38, 39 and 40 weeks of gestation was associated with lower odds of macrosomia. There were no differences in the odds of operative vaginal birth, lacerations, brachial plexus injury or respiratory distress syndrome. This study concluded that elective induction of labour of obese women at term may reduce the risk of caesarean birth, without increasing the risks of adverse outcomes [133].	Evidence level 2+
A systematic review and meta-analysis of prospective, retrospective, cohort and case-control studies, including 1 443 449 pregnant women in upper and middle income countries, concluded that maternal obesity is associated with fetal overgrowth and macrosomia, with an overall, unadjusted OR 2.42 (95% CI 2.16–2.72) for large-for-gestational-age infants more than the 90th centile; OR 2.17 (95% CI 1.92–2.45) for birthweight more than 4000 g; and OR 2.77 (95% CI 2.22–3.45) for birthweight more than 4500 g [134].	Evidence level 2++
A 2016 Cochrane database systematic review of randomised trials for induction of labour for suspected fetal macrosomia concluded that elective induction of labour did not reduce the risk of brachial plexus injury. However, induction of labour results in lower mean birthweight, and fewer fractures and cases of shoulder dystocia. The authors concluded that while further trials are needed to identify the optimal gestation for induction and diagnosis of macrosomia, induction of labour may be considered where macrosomia can be identified confidently and options of induction and expectant management should be discussed [135].	Evidence level 1+

12.3. Is maternal obesity an indication for caesarean section?

The decision for a woman with maternal obesity to give birth by planned caesarean section should involve a multidisciplinary approach, taking into consideration the individual woman's comorbidities, antenatal complications and wishes.

C

Pregnant women with a higher BMI have an increased risk of caesarean birth. A systematic review and meta-analyses of 11 cohort studies ¹³⁶ concluded that the risk of caesarean section increased by 50% in overweight women and more than doubled in obese women (pooled OR in overweight women 1.53, 95% CI 1.48–1.58; obese women 2.26, 95% CI 2.04–2.51; class III obesity 3.38, 95% CI 2.49–4.57). However, the decision regarding mode of birth should be individualised and consider the woman's comorbidities, circumstances and wishes. A multidisciplinary approach is recommended and a discussion between the consultant obstetrician, anaesthetist, midwife and woman during the antenatal period is encouraged. Assessment of cervical favourability should be taken into account, as it has been shown that nulliparous obese pregnant women with an unfavourable cervix are more likely to have a failed induction, resulting in caesarean section [137]. However, a retrospective cohort study by Subramaniam et al. [138] showed that planned caesarean section in women with class III obesity is not associated with reduced morbidity compared with induction of labour.	Evidence level 2-
--	-------------------

Women with maternal obesity who require birth by emergency caesarean section are at increased risk of significant morbidity and mortality. This should be taken into consideration when planning labour and mode of birth. Those with class III obesity may require additional specialist equipment. A detailed plan for obstetric and anaesthetic management should be put in place antenatally and documented in the woman's notes.

12.4. Is macrosomia and maternal obesity an indication for induction of labour and/or caesarean section?

Where macrosomia is suspected, induction of labour may be considered. Parents should have a discussion about the options of induction of labour and expectant management.

B

A Cochrane review ¹³⁵ of evidence on near-term or term induction of labour for fetal macrosomia has shown a reduction in the risk of shoulder dystocia and fetal fractures, irrespective of maternal BMI. The findings also showed no change in the risk of caesarean section. In order to prevent one fracture, it would be necessary to induce 60 women.	Evidence level 2+
This finding was supported by a randomised controlled trial by Boulvain et al. [139] which studied obese pregnant women. This trial compared induction of labour between 37 ⁺⁰ and 38 ⁺⁶ weeks of gestation versus expectant management of large-for-dates fetuses which was defined by an estimated fetal weight greater than the 95th centile. This trial has shown a decreased incidence of shoulder dystocia in the induction of labour group (OR 0.47, 95% CI 0.26–0.86), but there were no reported cases of brachial plexus injuries or intracranial haemorrhage in either group.	Evidence level 1+
A meta-analysis by Magro-Malosso et al. [140] of nondiabetic women did not show that induction of labour at term for fetal macrosomia, as diagnosed using antenatal ultrasonographic-estimated fetal weight, prevents shoulder dystocia (OR 0.57, 95% CI 0.30–1.08). It did, however, show a reduced risk of fetal fractures (OR 0.17, 95% CI 0.03–0.79).	
Boulvain et al. [139] and Magro-Malosso et al. [140] did show that fetuses from the induction of labour group were at increased risk of raised bilirubin of more than 250 mmol/l (9% in induction group versus 3% in expectant group; P=0.0004; OR 3.03, 95% CI 1.60–5.74) and phototherapy (11% in induction group versus 7% in expectant group; P=0.03; OR 1.68, 95% CI 1.07–2.66).	Evidence level 1++

12.5. What care should women with obesity and a previous caesarean section receive?

Women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should have an individualised decision for VBAC following informed discussion and consideration of all relevant clinical factors.

✓

The risks and benefits of VBAC are outlined in RCOG GTG No. 45 Birth after Previous Caesarean Birth [141].	Evidence level 4
Compared with non-obese pregnant women, obese pregnant women have additional risks which need to be considered during decision making. Obesity is a risk factor for unsuccessful VBAC. A retrospective cohort study by Durnwald et al. [142] showed that only 54.6% of obese pregnant women had successful VBAC compared with 70.5% of those with a normal BMI (P=0.003). Notably, those who had a normal BMI at booking but subsequently had an obese BMI at birth also had reduced VBAC success compared with those who maintained a normal BMI during pregnancy (56.6% versus 74.2%; P=0.006). This finding has been replicated by several other studies [143, 144].	Evidence level 2-
Class III obesity is associated with increased rates of uterine rupture during trial of labour [143–145] and neonatal injury. Emergency caesarean section in women with obesity is associated with an increased risk of serious maternal morbidity because anaesthetic ¹⁴⁶ and operative difficulties are more prevalent in these women than in women with a healthy BMI. This should also be taken into account when discussing the risks and benefits of VBAC.	

13. Care during childbirth

13.1. Where should obese women give birth?

Class I and II maternal obesity is not a reason in itself for advising birth within a CLU, but indicates that further consideration of birth setting may be required. D

The additional intrapartum risks of maternal obesity and the additional care that can be provided in a CLU should be discussed with the woman so that she can make an informed choice about planned place of birth. ✓

Women with obesity are at significantly higher risk of shoulder dystocia, emergency caesarean section and atonic PPH after vaginal but not caesarean birth [147]. Immediate obstetric intervention is vital in these situations. In addition, babies born to mothers with obesity are up to 1.5 times more likely to be admitted to a neonatal intensive care unit than babies born to mothers of a healthy weight [10–12, 15, 16, 24, 137, 148].	Evidence level 2++
---	--------------------

13.2. What lines of communication are required during labour and birth in women with maternal obesity?

The on-duty anaesthetist covering the labour ward should be informed of all women with class III obesity admitted to the labour ward for birth. This communication should be documented by the attending midwife in the notes. ✓

An opportunity for early assessment will allow the on-duty anaesthetist to review documentation of the antenatal anaesthetic consultation, identify potential difficulties with regional and/or general anaesthesia, and alert senior colleagues if necessary. An early epidural may be advisable, depending on the clinical scenario.

13.3. What midwifery support should be available during labour to obese women?

Women with class III obesity who are in established labour should receive continuous midwifery care, with consideration of additional measures to prevent pressure sores and monitor the fetal condition. ✓

Continuous midwifery care is recommended for all women in established labour as per NICE CG190 [127]. Women with class III obesity need extra vigilance regarding care of pressure areas and ensuring normal labour progress. Fetal heart rate monitoring can be a challenge and close surveillance is required with recourse to fetal scalp electrode or ultrasound assessment of the fetal heart if necessary.	Evidence level 4
--	------------------

13.4. What specific interventions may be required during labour and birth for women with maternal obesity?

In the absence of current evidence, intrapartum care should be provided in accordance with NICE CG190. ✓

Women with a BMI 40 kg/m² or greater should have venous access established early in labour and consideration should be given to the siting of a second cannula. ✓

Although active management of the third stage of labour is advised for all women, the increased risk of PPH in those with a BMI greater than 30 kg/m² makes this even more important. B

A systematic review of eight studies [149] including 364 771 women concluded that healthy nulliparous women with obesity are subject to increased interventions during labour and birth compared with normal-weight women. Interventions included early hospitalisation, artificial rupture of membranes, epidural analgesia, induction of labour and augmentation of labour. Future studies are needed to evaluate maternal and neonatal outcomes with and without the use of interventions. Intrapartum care should be provided in accordance with NICE CG190 [127].	Evidence level 4
--	------------------

Establishing venous access in women with class III obesity is more likely to be difficult than in women with class I and II obesity. It is important that this is not attempted for the first time in an emergency situation when urgent venous access is required for intravenous medication or for resuscitation.

Women with obesity are at increased risk of PPH. There is strong evidence from the general maternity population that active management of the third stage of labour reduces the risk of PPH, postpartum anaemia and the need for blood transfusion. 150 Active management in all women is associated with a reduced incidence of prolonged third stage of labour and with a reduction in the use of therapeutic oxytocic drugs.	Evidence level 1++
---	--------------------

13.5. What specific surgical techniques are recommended for performing caesarean section on the obese woman (including incision, closure)?

There is a paucity of high-quality evidence to support the use of one surgical approach over another. Surgical approaches should therefore follow NICE CG132 but clinicians may decide alternative approaches are merited depending on individual circumstances. ✓

Surgical access to the uterus can be very challenging in some women with obesity due to the presence of a large panniculus. It is important that an additional experienced assistant is present during the surgical procedure. Several different surgical approaches have been described in obese women, including vertical and transverse suprapannus skin incisions, to avoid pannus retraction [151–157]. Compared with transverse infrapanniculus incisions, vertical suprapanniculus incisions are associated with increased operative morbidity, including bleeding and classical hysterotomy [144], and prolonged postoperative hypoxaemia and respiratory compromise [158,159]. Evidence is conflicting about whether the risk of

surgical site infections is increased [151,157,160,161], decreased [155] or unchanged [154,162–164] with vertical suprapanniculus incisions. The alternative suprapanniculus approach is to use a transverse as opposed to a vertical skin incision [165] but there is a paucity of evidence on clinical outcomes following this approach.

13.6. What postoperative wound care is recommended following caesarean section in women with obesity?

Women with class I obesity or greater having a caesarean section are at increased risk of wound infection and should receive prophylactic antibiotics at the time of surgery. A

Women undergoing caesarean section who have more than 2 cm subcutaneous fat should have suturing of the subcutaneous tissue space in order to reduce the risk of wound infection and wound separation. A

There is a lack of good-quality evidence to recommend the routine use of negative pressure dressing therapy, barrier retractors and insertion of subcutaneous drains to reduce the risk of wound infection in obese women requiring caesarean sections. B

A retrospective observational study of 287 213 singleton pregnancies [15] reported an aOR of 2.24 (99% CI, 1.91–2.64) for wound infection in obese women compared with healthy weight women. In the general maternity population, a systematic review of randomised trials in women undergoing elective or nonelective caesarean sections 166 showed that the incidence of wound infections was significantly reduced with antibiotic prophylaxis compared with no prophylaxis. Compared with placebo or no treatment, the use of prophylactic antibiotics in women undergoing caesarean section reduced the incidence of wound infection (RR 0.40, 95% CI 0.35–0.46; 82 studies; 14 407 women), endometritis (RR 0.38, 95% CI 0.34–0.42; 83 studies; 13 548 women) and maternal serious infectious complications (RR 0.31, 95% CI 0.20–0.49; 32 studies; 6159 women). Suturing of the subcutaneous tissue space should be performed as recommended by NICE CG13 <i>Caesarean section</i> [167].	Evidence level 1++
Two controlled trials [168, 169] randomised 76 and 91 women, respectively, who had at least 2 cm subcutaneous fat to closure or nonclosure of the subcutaneous tissue space. Meta-analysis [167] of these randomised controlled trials showed that closure of the subcutaneous space decreased the incidence of wound complications (RR 0.42, 95% CI 0.22–0.81).	
A systematic review and meta-analysis in the nonobstetric population [170], including nine randomised controlled trials and 15 observational studies, concluded that the use of negative pressure wound therapy significantly reduced surgical site infections in randomised controlled trials (OR 0.56, 95% CI 0.32–0.96; P=0.04) and observational studies (OR 0.30, 95% CI 0.32–0.42; P<0.00001). These results were found to be consistent in clean and clean-contaminated surgery with different types of procedures, but not in orthopaedic or trauma surgery.	Evidence level 2++
However, there is insufficient evidence for negative pressure dressings in the obese obstetric population [156, 157], other practices to reduce surgical site infections, including insertion of subcutaneous drains [171, 172], and use of barrier retractors [173, 174], with more data awaited from ongoing trials.	Evidence level 2- to 1+

14. Postnatal care and follow-up after pregnancy

14.1. How can the initiation and maintenance of breastfeeding in women with maternal obesity be optimised?

Obesity is associated with low breastfeeding initiation and maintenance rates. Women with a booking BMI 30 kg/m² or greater should receive appropriate specialist advice and support antenatally and postnatally regarding the benefits, initiation and maintenance of breastfeeding. ✓

Maternal obesity is associated with a physiological delay in lactogenesis, lower rates of breastfeeding initiation, earlier cessation of breastfeeding and earlier introduction of solids [40, 175, 176].	Evidence level 2++
This is likely to be multifactorial in origin and may be due to women's perceptions of breastfeeding, difficulty with correct positioning of the baby and the possibility of an impaired prolactin response to suckling [177].	Evidence level 3
Evidence derived from randomised controlled trials [178, 179] in the general maternity population shows that breastfeeding education and support is associated with higher breastfeeding initiation rates and, in some instances, longer durations of breastfeeding.	Evidence level 1+

Dedicated breastfeeding support during the postnatal period is needed as the onset of breastfeeding is likely to be more complicated than for other women. Extra help is needed to ensure frequent and effective milk removal to stimulate lactogenesis, and assistance with physical difficulties attaching the newborn infant to large breasts [180–182].

14.2. What ongoing care, including postnatal contraception advice, should be provided to women with maternal obesity following pregnancy?

Maternal obesity should be considered when making the decision regarding the most appropriate form of postnatal contraception. ✓

Postnatal contraception advice should be given according to the Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare guidelines [183, 184] which recognise that women with obesity are at increased risk of VTE if they take the hormonal contraceptive pill.	Evidence level 1+
--	-------------------

14.3. What information should be given postnatally to obese women about their long-term health risks and those of their children?

Refer to NICE CG189. Women with class I obesity or greater at booking should continue to be offered nutritional advice following childbirth from an appropriately trained professional, with a view to weight reduction in line with NICE Public health guideline 27. D

Women who have been diagnosed with gestational diabetes should have postnatal follow-up in line with NICE Guideline 3. D

Clinicians should refer to NICE CG189.38 A small number of randomised controlled trials [185–187] have assessed the effect of postnatal lifestyle interventions on weight reduction. Modification of dietary and physical activity behaviours are associated with a significant reduction in body weight compared with no lifestyle intervention. Maternity services need to identify what services are available locally to provide this follow-up.	Evidence level 1+
A systematic review and meta-analysis [188] found that women with gestational diabetes mellitus had an increased risk of developing type II diabetes compared with those who had a normoglycaemic pregnancy (RR 7.43, 95% CI 4.79–11.51). In an earlier systematic review [189], there was a steep increase in incidence of type II diabetes within the first 5 years following a pregnancy with gestational diabetes. However, after 5 years, the conversion of gestational diabetes to type II diabetes appeared to plateau.	Evidence level 1+
Data from an observational cohort study of 330 Danish women with diet-treated gestational diabetes showed that 41% of these women developed diabetes during a median of 10 years follow-up [80]. This reflected a doubling of the risk compared with an earlier cohort of 241 women with gestational diabetes followed by the same research group 10 years previously. Being overweight (aOR 2.0, 95% CI 1.1–3.4) or obese (aOR 2.6, 95% CI 1.5–4.5) pre-pregnancy was found to be a significant risk factor for the development of type II diabetes in these women.	Evidence level 2+

14.4. What support can be given in the community to ensure minimal interpregnancy weight gain or to minimise risks of a future pregnancy?

Women should be supported to lose weight postpartum and offered referral to weight management services where these are available. ✓

Even modest postpartum weight retention is associated with a heightened risk of adverse outcomes in subsequent pregnancies, including hypertensive disease, diabetes and stillbirth [190]. Greater attention should be paid to interventions to help women reduce their weight following pregnancy to achieve a healthy BMI.	Evidence level 4
--	------------------

15. Management of pregnancy following bariatric surgery

15.1. What are the clinical risks of previous bariatric surgery to maternal and fetal health during pregnancy?

A minimum waiting period of 12–18 months after bariatric surgery is recommended before attempting pregnancy to allow stabilisation of body weight and to allow the correct identification and treatment of any possible nutritional deficiencies that may not be evident during the first months. D

A meta-analysis of 11 cohort studies [191] compared obese women who had undergone bariatric surgery with obese women who had not undergone bariatric surgery. The analysis concluded that women who had undergone bariatric surgery had lower odds of gestational diabetes (OR 0.31, 95% CI 0.15–0.65), hypertensive disorders (OR 0.42, 95% CI 0.23–0.78) and macrosomia (OR 0.40, 95% CI 0.24–0.67). However, the odds for small-for-gestational-age newborns was increased (OR 2.16, 95% CI 1.38–2.66).	Evidence level 2+
Another systematic review and meta-analysis of 17 nonrandomised cohort and case-control studies [192] concluded that obese women who had bariatric surgery had a lower incidence of pre-eclampsia (OR 0.45, 95% CI 0.25–0.80; P=0.007), gestational diabetes (OR 0.47, 95% CI 0.40–0.56; P<0.001) and large-for-gestational-age neonates (OR 0.46, 95% CI 0.34–0.62; P<0.001), while a higher incidence of small-for-gestational-age neonates (OR 1.93, 95% CI 1.52–2.44; P<0.001), preterm birth (OR 1.31, 95% CI 1.08–1.58; P=0.006), admission for neonatal intensive care (OR 1.33, 95% CI 1.02–1.72; P=0.03) and maternal anaemia (OR 3.41, 95% CI 1.56–7.44; P=0.002) was identified.	Evidence level 2++
A review of the current evidence [193] concluded that there is a better overall obstetric outcome after bariatric surgery compared with women with class III obesity who are managed conservatively. A reduction in the prevalence of gestational diabetes mellitus, pregnancy-associated hypertensive disorders, macrosomia and congenital defects were observed. However, the risk of potential maternal nutritional deficiencies and newborn small for gestational age cannot be overlooked. Results concerning the incidence of preterm birth and the number of caesarean sections are less consistent.	Evidence level 2++

15.2. How should women with previous bariatric surgery be cared for during pregnancy?

Women with previous bariatric surgery have high-risk pregnancies and should have consultant-led antenatal care. ✓

Women with previous bariatric surgery should have nutritional surveillance and screening for deficiencies during pregnancy. D

Women with previous bariatric surgery should be referred to a dietician for advice with regard to their specialised nutritional needs. D

Pregnancy can exacerbate nutritional deficiencies that predate pregnancy. Women, particularly those with malabsorptive procedures involving anatomical changes in the gastrointestinal tract, are at high risk of micronutritional deficiencies (including vitamin B12, iron, folate and fat-soluble vitamins) and macronutritional deficiencies (mainly fat and protein).

<p>A few studies [194–197] have evaluated the nutritional state of women during pregnancy following bariatric surgery. Although these are limited by small sample sizes and lack of appropriate controls, these women are at increased risk of anaemia and low B₁₂ levels. Relevant information should be requested from the parent bariatric surgery team. Women who have undergone previous gastric band insertion should have consideration of deflation for the duration of pregnancy dependent upon the circumstances of the woman. Hyperemesis may be pathological and related to an internal hernia or gastric band slip. Certain procedures are associated with an increased risk of reflux and aspiration—gastric band and sleeve gastrectomy. The major thrust of care will be vitamin and mineral supplementation during pregnancy, which requires specialist dietetic support. 198 Based on this evidence, joint guidelines generated by the American Association of Clinical Endocrinology, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery recommend that women with previous surgery have nutritional surveillance and screening every trimester [199]. However, although supplementation may partially correct nutritional deficiencies [200], there is a paucity of evidence about what the optimal basal supplementation should be in clinical practice.</p>	Evidence level 2++
---	--------------------

16. Recommendations for future research

- Studies to evaluate a normal partogram for women who are obese.
- Studies to evaluate the safety and role of anti-obesity drugs during pregnancy.
- Methods to improve antenatal fetal surveillance in women who are obese.
- Studies to evaluate surgical techniques at caesarean birth in women who are obese.
- Methods to reduce postsurgical site infection.
- Methods to improve the safety of mode of birth in women who are obese after caesarean section.
- Studies to evaluate the risk of adverse health outcomes in the offspring of women who are obese.
- Studies to evaluate the psychological needs of pregnant women who are obese.
- Studies to assess the impact of increased risks associated with obesity on maternal emotional and psychological wellbeing.

17. Auditable topics

- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who commenced 5 mg folic acid supplementation daily prior to conception (100%).
- Proportion of pregnant women who have a record of maternal height, weight and BMI in their maternity records (100%).
- Proportion of maternity healthcare professionals who have had training in moving and handling techniques and the use of specialist bariatric equipment within the previous year (100%).
- Proportion of women with class III obesity who had an antenatal anaesthetic review (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking, plus two other risk factors for VTE, as outlined in RCOG GTG No. 37a, who had pharmacological thromboprophylaxis prescribed antenatally (100%).
- Proportion of women with class III obesity at booking who had pharmacological thromboprophylaxis prescribed postnatally (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who had a glucose tolerance test during pregnancy (100%).
- Proportion of women with class I obesity or greater at booking who had active management of the third stage of labour (100%).
- Proportion of operative vaginal births and caesarean sections in women with class III obesity at booking, which were attended by an obstetrician and anaesthetist at specialty trainee level 6 or above (100%).

18. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Why your weight matters during pregnancy and after birth. Information for you. London: RCOG; 2018.
- NHS Choices. Overweight and pregnant [<http://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/pages/overweight-pregnant.aspx>].
- Obesity in pregnancy [<http://www.maternal-and-early-years.org.uk/obesity-in-pregnancy>].

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 or randomised controlled trials with a very low risk of bias	A	At least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias		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-	Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials 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		Good practice points
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

Risks of maternal obesity

Risk	Study	n	OR (95% CI) ^a
Gestational diabetes	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	3.6 (3.3–4.0) ^b 2.4 (2.2–2.7)
Hypertensive disorders	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	2.1 (1.9–2.5) ^b 3.3 (2.7–3.9)
Venous thromboembolism	Denmark 1980–2001 [23]	71 729	9.7 (3.1–30.8)
Slower labour progress 4–10 cm	USA 1995–2002 [201]	612	7.0 versus 5.4 hours ^c P<0.001
Caesarean section	Meta-analysis of 33 studies [26]	1 391 654	2.1 (1.9–2.3)
Emergency caesarean section	NW Thames 1989–1997 [15] Cardiff 1990–1999 [24]	287 213 8350	1.8 (1.7–1.9) 2.0 (1.2–3.5)
Postpartum haemorrhage	NW Thames 1989–1997 [15] Aberdeen 1976–2005 [24]	287 213 24 241	1.4 (1.2–1.6) ^b 2.3 (2.1–2.6)
Wound infection	NW Thames 1989–1997 [15]	287 213	2.24 (1.91–2.64) ^b
Birth defects	Australia 1998–2002 [9]	11 252	1.6 (1.0–2.5)
Prematurity	Aberdeen 1976–2005 [24] Australia 1998–2002 [9]	24 241 11 252	1.2 (1.1–1.4) 1.2 (0.8–1.7)
Macrosomia	NW Thames 1989–1997 [15] Sweden 1992–2001 [26]	287 213 805 275	2.4 (2.2–2.5) ^b 3.1 (3.0–3.3) ^d
Shoulder dystocia	Sweden 1992–2001 [26] Cardiff 1990–1999 [24]	805 275 8350	3.14 (1.86–5.31) ^d 2.9 (1.4–5.8)
Admission to neonatal inten- sive care unit	NW Thames 1989–1997 [15] Cardiff 1990–1999 [24]	287 213 8350	1.3 (1.3–1.4) ^b 1.5 (1.1–2.3)
Stillbirth	Meta-analysis of 9 studies [202]	1 031 804	2.1 (1.5–2.7)
Neonatal death	Denmark 1989–1996 [36]	24 505	2.6 (1.2–5.8)
Depression	Meta-analysis of 62 studies [102]	75 108	33.0% ^e

Note: ^aUnless otherwise stated; ^b99% CI; ^cMedian class I obesity or greater compared with normal weight; ^dOR for class III obesity; ^eMedian prevalence in obese women.

REFERENCES

1. NMPA Project Team. National Maternal and Perinatal Audit: Clinical Report. 2017. London: RCOG; 2017.
2. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series. Geneva: WHO; 2000.
3. Heslehurst N, Lang R, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services. BJOG. 2007; 114: 334–42.
4. Kanagalingam MG, Forouhi NG, Greer IA, Sattar N. Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital. BJOG. 2005; 112: 1431–3.
5. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2014; 311: 1536–46.
6. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. BMC Public Health. 2007; 7: 168.
7. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. Int J Obes (Lond). 2014; 38: 878–82.
8. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. Med J Aust 2006; 184: 56–9.
9. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2004; 103: 219–24.
10. Denison FC, Norrie G, Graham B, Lynch J, Harper N, Reynolds RM. Increased maternal BMI is associated with an increased risk of minor complications during pregnancy with consequent cost implications. BJOG. 2009; 116: 1467–72.
11. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S, Duffy A, Mahmood T, Morris C, et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. BJOG. 2014; 121: 72–81; discussion 82.
12. Denison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. BJOG. 2008; 115: 720–5.
13. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. J Hypertens. 2011; 29: 937–44.
14. Hollowell J, Pillas D, Rowe R, Linsell L, Knight M, Brocklehurst P. The impact of maternal obesity on intrapartum outcomes in otherwise low risk women: secondary analysis of the Birthplace national prospective cohort study. BJOG. 2014; 121: 343–55.
15. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001; 25: 1175–82.
16. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. FASTER Research Consortium. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190: 1091–7.
17. Zhou A, Xiong C, Hu R, Zhang Y, Bassig BA, Triche E, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a cohort study in Wuhan, China. PLoS One. 2015; 10: e0136291.
18. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. JAMA. 2017; 318: 1777–86.

19. 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.
20. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004; 19: 1644–6.
21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003; 14: 368–74.
22. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 905–12.
23. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. *Thromb Res*. 2007; 120: 505–9.
24. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG*. 2005; 112: 768–72.
25. Carlson NS, Hernandez TL, Hurt KJ. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13: 135.
26. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2007; 8: 385–94.
27. Beckett VA, Knight M, Sharpe P. The CAPS Study: incidence, management and outcomes of cardiac arrest in pregnancy in the UK: a prospective, descriptive study. *BJOG*. 2017; 124: 1374–81.
28. Juvén P, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*. 2003; 97: 595–600, table of contents.
29. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology*. 2009; 110: 266–74.
30. Members of the Working Party, Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, et al; Association of the Anaesthetists of Great Britain; Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2015; 70: 859–76.
31. Tonidandel A, Booth J, D'Angelo R, Harris L, Tonidandel S. Anesthetic and obstetric outcomes in morbidly obese parturients: a 20-year follow-up retrospective cohort study. *Int J Obstet Anesth*. 2014; 23: 357–64.
32. Fyfe EM, Thompson JMD, Anderson NH, Groom KM, McCowan LM. Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012; 12: 112.
33. Dinatale A, Ermito S, Fonti I, Giordano R, Cacciatore A, Romano M, et al. Obesity and fetal-maternal outcomes. *J Prenat Med*. 2010; 4: 5–8.
34. Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2007; 7: 9.
35. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 611–9.
36. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, Secher NJ. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *BJOG*. 2005; 112: 403–8.
37. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc*. 2011; 70: 450–6.
38. National Institute of Health and Care Excellence. Obesity: identification, assessment and management. Clinical guideline 189. London: NICE; 2014.
39. Knight-Agarwal CR, Williams LT, Davis D, Davey R, Cochrane T, Zhang H, et al. Association of BMI and interpregnancy BMI change with birth outcomes in an Australian obstetric population: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2016; 6: e010667.
40. McBain RD, Dekker GA, Clifton VL, Mol BW, Grzeskowiak LE. Impact of inter-pregnancy BMI change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 205: 98–104.
41. Salihi HM. Maternal obesity and stillbirth. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 340–4.
42. Whiteman VE, Crisan L, McIntosh C, Alio AP, Duan J, Marty PJ, et al. Interpregnancy body mass index changes and risk of stillbirth. *Gynecol Obstet Invest*. 2011; 72: 192–5.
43. Callegari LS, Sterling LA, Zelek ST, Hawes SE, Reed SD. Interpregnancy body mass index change and success of term vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210: 330.e1–7.
44. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (12): CD007950.
45. Mojtabai R. Body mass index and serum folate in childbearing age women. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19: 1029–36.
46. Zetstra-van der Woude PA, De Walle HE, Hoek A, Bos HJ, Boezen HM, Koppelman GH, et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23: 1059–65.
47. Wang T, Zhang HP, Zhang X, Liang ZA, Ji YL, Wang G. Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015; 7: 538–46.
48. Moussa HN, Hosseini Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Sci OA*. 2016; 2: FSO116.
49. Stern SJ, Matok I, Kapur B, Koren G. Dosage requirements for periconceptional folic acid supplementation: accounting for BMI and lean body weight. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012; 34: 374–8.
50. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN. Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. *J Nutr*. 2007; 137: 2437–42.
51. Office for National Statistics. National Diet and Nutrition Survey: Vol. 4: Nutritional Status (Anthropometry and Blood Analytes), Blood Pressure and Physical Activity. London: ONS; 2004.
52. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (1): CD008873.
53. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, doubleblind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 393–402.
54. NHS Litigation Authority. Clinical Negligence Scheme for Trusts: Maternity Clinical Risk Management Standards. Version 1. London: NHS Litigation Authority; 2013.

55. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Women with Obesity in Pregnancy. London: RCOG/CMACE; 2010.
56. Health and Safety Executive. RR573 — Risk assessment and process planning for bariatric patient handling pathways. Merseyside: HSE; 2007.
57. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Peri-operative management of the morbidly obese patient. London: AAGBI; 2007.
58. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline 62. Manchester: NICE; 2017.
59. Headen I, Cohen AK, Mujahid M, Abrams B. The accuracy of self-reported pregnancy-related weight: a systematic review. *Obes Rev*. 2017; 18: 350–69.
60. Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, et al. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 167.
61. Yaktine AL, Rasmussen KM, editors. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington DC: National Academies Press; 2009.
62. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkotter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start — Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63: 311–22.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. Public health guideline 27. Manchester: NICE; 2010.
64. Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: a systematic review. *Women Birth*. 2015; 28: e70–9.
65. Moos MK, Dunlop AL, Jack BW, Nelson L, Coonrod DV, Long R, et al. Healthier women, healthier reproductive outcomes: recommendations for the routine care of all women of reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199: Suppl 2: S280–9.
66. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and Obstetric Anaesthetists' Association. OAA/AAGBI Guidelines for Obstetrics Anaesthetic Services 2013. London: OAA/AAGBI; 2013.
67. Keely A, Cunningham-Burley S, Elliott L, Sandall J, Whittaker A. "If she wants to eat ... and eat and eat ... fine! It's gonna feed the baby": pregnant women and partners' perceptions and experiences of pregnancy with a BMI >40 kg/m². *Midwifery*. 2017; 49: 87–94.
68. Kallen BA. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8: e571–6.
69. Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2015; 53: 45–50.
70. Wong D, Sullivan K, Heap G. The pharmaceutical market for obesity therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11: 669–70.
71. Fantasia HC. New developments in the pharmacologic treatment of obesity. *Nurs Womens Health*. 2013; 17: 53–62.
72. U.S. Food & Drug Administration. Belviq. Silver Spring, Maryland, USA: FDA; 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022529lbl.pdf. Accessed 2018 Aug 1.
73. Kheterpal S, Han R, Tremper KK, Shanks A, Tait AR, O'Reilly M, et al. Incidence and predictors of difficult and impossible mask ventilation. *Anesthesiology*. 2006; 105: 885–91.
74. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF, Mendonca C, Bhargava R, Patel A, et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015; 115: 827–48.
75. Mushambi MC, Kinsella SM, Popat M, Swales H, Ramaswamy KK, Winton AL, Quinn AC; Obstetric Anaesthetists' Association; Difficult Airway Society. Obstetric Anaesthetists' Association and Difficult Airway Society guidelines for the management of difficult and failed tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 2015; 70: 1286–306.
76. Roberts RB, Shirley MA. Reducing the risk of acid aspiration during cesarean section. *Anesth Analg*. 1974; 53: 859–68.
77. Drake DJ, Swanson M, Baker G, Pokorny M, Rose MA, Clark-Reed L, et al. The association of BMI and Braden total score on the occurrence of pressure ulcers. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2010; 37: 367–71.
78. VanGilder C, MacFarlane G, Meyer S, Lachenbruch C. Body mass index, weight, and pressure ulcer prevalence: an analysis of the 2006–2007 International Pressure Ulcer Prevalence Surveys. *J Nurs Care Qual*. 2009; 24: 127–35.
79. Lindgren M, Unosson M, Fredrikson M, Ek AC. Immobility – a major risk factor for development of pressure ulcers among adult hospitalized patients: a prospective study. *Scand J Caring Sci*. 2004; 18: 57–64.
80. National Institute for Health and Care Excellence. Pressure ulcers: prevention and management. clinical guideline 179. Manchester: NICE; 2014.
81. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE Guideline 3. Manchester: NICE; 2015.
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: a national clinical guideline. Number 116. Edinburgh: SIGN; 2010.
83. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 97–102.
84. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology*. 2000; 11: 689–94.
85. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012; 35: 780–6.
86. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet*. 1982; 2: 33–6.
87. Wang Z, Wang P, Liu H, He X, Zhang J, Yan H, et al. Maternal adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2013; 14: 508–21.
88. National Institute of Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical guidelines 107. Manchester: NICE; 2011.
89. Schumann NL, Brinsden H, Lobstein T. A review of national health policies and professional guidelines on maternal obesity and weight gain in pregnancy. *Clin Obes*. 2014; 4: 197–208.
90. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 613–22.
91. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216: 110–20.
92. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013; 30: 260–79.
93. Chen Q, Wei J, Tong M, Yu L, Lee AC, Gao YF, et al. Associations between body mass index and maternal weight gain on the delivery of LGA infants in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015; 29: 1037–41.

94. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 1311–5.
95. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 169: 223–9.
96. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG*. 2008; 115: 453–61.
97. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG*. 2001; 108: 56–60.
98. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
99. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green-top Guideline No. 37b. London: RCOG; 2015.
100. Ismail SK, Norris L, O'Shea S, Higgins JR. Weight-adjusted LMWH prophylaxis provides more effective thrombin inhibition in morbidly obese pregnant women. *Thromb Res*. 2014; 134: 234–9.
101. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol*. 2015; 125: 1371–6.
102. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014; 123: 857–67.
103. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Oates MR, Tata LJ. Impact of socioeconomic deprivation on maternal perinatal mental illnesses presenting to UK general practice. *Br J Gen Pract*. 2012; 62: e671–8.
104. Micali N, Simonoff E, Treasure J. Pregnancy and post-partum depression and anxiety in a longitudinal general population cohort: the effect of eating disorders and past depression. *J Affect Disord*. 2011; 131: 150–7.
105. Rallis S, Skouteris H, Wertheim EH, Paxton SJ. Predictors of body image during the first year postpartum: a prospective study. *Women Health*. 2007; 45: 87–104.
106. Easter A, Bye A, Taborrelli E, Corfield F, Schmidt U, Treasure J, et al. Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? *Eur Eat Disord Rev*. 2013; 21: 340–4.
107. Bulik CM, Von Holle A, Hamer R, Knoph Berg C, Torgersen L, Magnus P, et al. Patterns of remission, continuation and incidence of broadly defined eating disorders during early pregnancy in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Psychol Med*. 2007; 37: 1109–18.
108. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69: 715–21.
109. Bogaerts AF, Devlieger R, Nuyts E, Witters I, Gyselaers W, Guelinckx I, et al. Anxiety and depressed mood in obese pregnant women: a prospective controlled cohort study. *Obes Facts*. 2013; 6: 152–64.
110. Claesson IM, Sydsjö G, Brynhildsen J, Cedergren M, Jeppsson A, Nyström F, et al. Weight gain restriction for obese pregnant women: a case-control intervention study. *BJOG*. 2008; 115: 44–50.
111. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87: 702–6.
112. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Clinical guideline 192. Manchester; NICE: 2014.
113. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009; 301: 636–50.
114. Aagaard-Tillery KM, Flint Porter T, Malone FD, Nyberg DA, Collins J, Comstock CH, et al. Influence of maternal BMI on genetic sonography in the FaSTER trial. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 14–22.
115. Gandhi M, Fox NS, Russo-Stieglitz K, Hanley ME, Matthews G, Rebarber A. Effect of increased body mass index on first trimester ultrasound examination for aneuploidy risk assessment. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 856–9.
116. Thornburg LL, Mulconry M, Post A, Carpenter A, Grace D, Pressman EK. Fetal nuchal translucency thickness evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33: 665–9.
117. Tsai LJ, Ho M, Pressman EK, Thornburg LL. Ultrasound screening for fetal aneuploidy using soft markers in the overweight and obese gravida. *Prenat Diagn*. 2010; 30: 821–6.
118. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn*. 2013; 33: 667–74.
119. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, Rezende JC, Nicolaides KH. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11–13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41: 26–32.
120. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol*. 2012; 119: 745–51.
121. Phatak M, Ramsay J. Impact of maternal obesity on procedure of mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol*. 2010; 30: 447–50.
122. Chung JH, Pelayo R, Hatfield TJ, Speir VJ, Wu J, Caughey AB. Limitations of the fetal anatomic survey via ultrasound in the obese obstetrical population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1945–9.
123. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Mittal P, Sokol RJ, et al. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? *J Ultrasound Med*. 2005; 24: 1205–9; quiz 1210–1.
124. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. London: RCOG; 2014.
125. Bailey SM, Sarmandal P, Grant JM. A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; 96: 1266–71.
126. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23: 809–18.
127. National Institute of Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline CG190. Manchester: NICE; 2017.
128. Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184: 489–96.
129. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG*. 2011; 118: 578–88.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: management of late-term and post-term pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 390–6.

131. Birthplace in England Collaborative Group, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, et al. Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d7400.
132. Mavrides E, Allard S, Chandrachan E, Collins P, Green L, Hunt BJ, et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2016; 124: e106–49.
133. Lee VR, Darney BG, Snowden JM, Main EK, Gilbert W, Chung J, et al. Term elective induction of labour and perinatal outcomes in obese women: retrospective cohort study. *BJOG*. 2016; 123: 271–8.
134. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 640291.
135. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (5): CD000938.
136. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women – systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev*. 2009; 10: 28–35.
137. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, Desale S, Driggers RW. Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: e1–5.
138. Subramaniam A, Jauk VC, Goss AR, Alvarez MD, Reese C, Edwards RK. Mode of delivery in women with class III obesity: planned cesarean compared with induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 211: 700.e1–700.e9.
139. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 2600–5.
140. Magro—Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG*. 2017; 124: 414–21.
141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after Previous Caesarean Birth. Green-top Guideline No. 45. London: RCOG; 2015.
142. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 954–7.
143. Juhasz G, Gyamfi C, Gyamfi P, Tocce K, Stone JL. Effect of body mass index and excessive weight gain on success of vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2005; 106: 741–6.
144. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 125–33.
145. Goodall PT, Ahn JT, Chapa JB, Hibbard JU. Obesity as a risk factor for failed trial of labor in patients with previous cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192: 1423–6.
146. Saravanakumar K, Rao SG, Cooper GM. The challenges of obesity and obstetric anaesthesia. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18: 631–5.
147. Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2011; 118: 561–8.
148. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989–2007. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34: 420–8.
149. Carlson NS, Lowe NK. Intrapartum management associated with obesity in nulliparous women. *J Midwifery Womens Health*. 2014; 59: 43–53.
150. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, Devane D, McDonald SJ, McGuire W. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (7): CD007412.
151. Bell J, Bell S, Vahratian A, Awonuga AO. Abdominal surgical incisions and perioperative morbidity among morbidly obese women undergoing cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 154: 16–9.
152. Brocato BE, Thorpe EM Jr, Gomez LM, Wan JY, Mari G. The effect of cesarean delivery skin incision approach in morbidly obese women on the rate of classical hysterotomy. *J Pregnancy*. 2013; 2013: 890296.
153. Edwards RK, Kumar R, Zhi D, Szychowski J, Subramaniam A, Lefkowitz EJ, et al. Gravida with class III obesity: evaluating the abdominal skin microbiota above and below the panniculus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29: 3312–6.
154. Houston MC, Raynor BD. Postoperative morbidity in the morbidly obese parturient woman: supraumbilical and low transverse abdominal approaches. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182: 1033–5.
155. Marrs CC, Moussa HN, Sibai BM, Blackwell SC. The relationship between primary cesarean delivery skin incision type and wound complications in women with morbid obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210: 319.e1–4.
156. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, Stuebe A, Thorp J, Strauss R. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol*. 2012; 29: 301–6.
157. Wall PD, Deucy EE, Glantz JC, Pressman EK. Vertical skin incisions and wound complications in the obese parturient. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 952–6.
158. Elman A, Langonnet F, Dixsaut G, Hay JM, Guignard J, Dazza F, et al. Respiratory function is impaired less by transverse than by median vertical supraumbilical incisions. *Intensive Care Med*. 1981; 7: 235–9.
159. Vaughan RW, Wise L. Choice of abdominal operative incision in the obese patient: a study using blood gas measurements. *Ann Surg*. 1975; 181: 829–35.
160. Thornburg LL, Linder MA, Durie DE, Walker B, Pressman EK, Glantz JC. Risk factors for wound complications in morbidly obese women undergoing primary cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 1544–8.
161. Alanis MC, Villers MS, Law TL, Steadman EM, Robinson CJ. Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 271.e1–7.
162. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 959–64.
163. Stamilio DM, Scifres CM. Extreme obesity and post-cesarean maternal complications. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 227–32.
164. Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ, Bottoms SF, Thompson KL. Determinants of morbidity in obese women delivered by cesarean. *Obstet Gynecol*. 1988; 71: 691–6.
165. Tixier H, Thouvenot S, Coulange L, Peyronel C, Filipuzzi L, Sagot P, et al. Cesarean section in morbidly obese women: supra or subumbilical transverse incision? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 1049–52.
166. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (10): CD007482.
167. National Institute of Health and Care Excellence. Caesarean Section. Clinical Guideline 132. Manchester: NICE; 2011.

168. Allaire AD, Fisch J, McMahon MJ. Subcutaneous drain vs. suture in obese women undergoing cesarean delivery. A prospective, randomized trial. *J Reprod Med*. 2000; 45: 327–31.
169. Cetin A, Cetin M. Superficial wound disruption after cesarean delivery: effect of the depth and closure of subcutaneous tissue. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997; 57: 17–21.
170. De Vries FE, Wallert ED, Solomkin JS, Allegranzi B, Egger M, Dellinger EP, et al. A systematic review and meta-analysis including GRADE qualification of the risk of surgical site infections after prophylactic negative pressure wound therapy compared with conventional dressings in clean and contaminated surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4673.
171. Hellums EK, Lin MG, Ramsey PS. Prophylactic subcutaneous drainage for prevention of wound complications after cesarean delivery – a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 229–35.
172. Gates S, Anderson ER. Wound drainage for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (12): CD004549.
173. Hinkson L, Siedentopf JP, Weichert A, Henrich W. Surgical site infection in cesarean sections with the use of a plastic sheath wound retractor compared to the traditional self-retaining metal retractor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 203: 232–8.
174. Scolari Childress KM, Gavard JA, Ward DG, Berger K, Gross GA. A barrier retractor to reduce surgical site infections and wound disruptions in obese patients undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214: 285.e1–10.
175. Garcia AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, Muka T, Jaspers L, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2016; 74: 490–516.
176. Preusting I, Brumley J, Odibo L, Spatz DL, Louis JM. Obesity as a Predictor of Delayed Lactogenesis II. *J Hum Lact*. 2017; 33: 684–91.
177. Keely A, Lawton J, Swanson V, Denison FC. Barriers to breastfeeding in obese women: a qualitative exploration. *Midwifery*. 2015; 31: 532–9.
178. Balogun OO, O'Sullivan EJ, McFadden A, Ota E, Gavine A, Garner CD, et al. Interventions for promoting the initiation of breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD001688.
179. McFadden A, Gavine A, Renfrew MJ, Wade A, Buchanan P, Taylor JL, et al. Support for healthy breastfeeding mothers with healthy term babies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD001141.
180. Brown D, Baker G, Hoover K. Breastfeeding tips for women with large breasts. *J Hum Lact*. 2013; 29: 261–2.
181. Jevitt C, Hernandez I, Groer M. Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn. *J Midwifery Womens Health*. 2007; 52: 606–13.
182. Mok E, Multon C, Piquel L, Barroso E, Goua V, Christin P, et al. Decreased full breastfeeding, altered practices, perceptions, and infant weight change of pre-pregnant obese women: a need for extra support. *Pediatrics*. 2008; 121: e1319–24.
183. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. London: FSRH; 2016.
184. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception After Pregnancy. London: FSRH; 2017.
185. Leermakers EA, Anglin K, Wing RR. Reducing postpartum weight retention through a correspondence intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 1103–9.
186. Lovelady CA, Garner KE, Moreno KL, Williams JP. The effect of weight loss in overweight, lactating women on the growth of their infants. *N Engl J Med*. 2000; 342: 449–53.
187. O'Toole ML, Sawicki MA, Artal R. Structured diet and physical activity prevent postpartum weight retention. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12: 991–8.
188. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 1773–9.
189. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1862–8.
190. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalan C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4: 1025–36.
191. Yi XY, Li QF, Zhang J, Wang ZH. A meta-analysis of maternal and fetal outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 130: 3–9.
192. Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaides KH. Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 181: 45–53.
193. Gonzalez I, Lecube A, Rubio M-A, Garcia-Luna PP. Pregnancy after bariatric surgery: improving outcomes for mother and child. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 8721–9.
194. Dias MC, Fazio Ede S, de Oliveira FC, Nomura RM, Faintuch J, Zugaib M. Body weight changes and outcome of pregnancy after gastroplasty for morbid obesity. *Clin Nutr*. 2009; 28: 169–72.
195. Jans G, Guelinckx I, Voets W, Galjaard S, Van Haard PM, Vansant GM, et al. Vitamin K1 monitoring in pregnancies after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10: 885–90.
196. Mead NC, Sakkatos P, Sakellariopoulos GC, Adonakis GL, Alexandrides TK, Kalfarentzos F. Pregnancy outcomes and nutritional indices after 3 types of bariatric surgery performed at a single institution. *Surg Obes Relat Dis*. 2014; 10: 1166–73.
197. Carreau AM, Nadeau M, Marceau S, Marceau P, Weisnagel SJ. Pregnancy after bariatric surgery: Balancing risks and benefits. *Can J Diabetes*. 2017; 41: 432–8.
198. Kominiarek MA. Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol*. 2011; 35: 356–61.
199. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurler DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient — 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 Suppl 1: S1–27.
200. Devlieger R, Guelinckx I, Jans G, Voets W, Vanholsbeke C, Vansant G. Micronutrient levels and supplement intake in pregnancy after bariatric surgery: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2014; 9: e114192.
201. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 943–51.
202. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 223–8.

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by:

Professor FC Denison MRCOG, Edinburgh; Dr NR Aedla MRCOG, Edinburgh; Dr O Keag MRCOG, Edinburgh; Dr K Hor, Speciality Trainee, Princess Royal Maternity Hospital, Glasgow; Professor RM Reynolds FRCP, FRCPE, Professor of Metabolic Medicine and Honorary Consultant Physician, University of Edinburgh and Edinburgh Royal Infirmary; Dr A Milne, Consultant Obstetric Anaesthetist, Edinburgh Royal Infirmary; and Mrs A Diamond, Weight Management and Specialist Bariatric Dietician,

Edinburgh Royal Infirmary

and peer reviewed by:

Dr L Amir MBBS, MMed, PhD, Judith Lumley Centre, La Trobe University, Australia; Dr LM Bodnar PhD, RD, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA; Dr V Beckett FRCOG, Bradford; Dr C Bouch, Chairman Elect, The Society for Obesity & Bariatric Anaesthesia (UK), London; Cochrane Pregnancy and Childbirth, Liverpool; Dr J Cousins, Chairman, The Society for Obesity & Bariatric Anaesthesia (UK), London; Dr K Duckitt FRCOG, Campbell River, British Columbia, Canada; Dr KA Fox MD, Med, FACOG, Texas Children's Hospital, USA; Dr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr RJ McCurdy MD, MPH, FACOG, Thomas Jefferson University Hospitals, Philadelphia, Pennsylvania, USA; RCOG Women's Network; Dr H Salama MRCOG, Southampton; Dr HS Salama MRCOG, Benghazi, Libya; Professor GCS Smith FRCOG, Cambridge; Dr A Subramaniam MD, MPH, FACOG, Birmingham Hospital, University of Alabama, USA; Professor J Thornton FRCOG, Nottingham; Dr TS Usha Kiran FRCOG, Cardiff; and Miss R Zill-e-Huma MRCOG, Stevenage.

Committee lead reviewers were: Dr B Magowan FRCOG, Melrose; and Dr S Karavolos MRCOG, Aberdeen.

The Chair of the Guidelines Committee was: Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley.

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-researchservices/guidelines/gtg72/>.

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 (титольної) 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 (рисунки, 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 залишаються 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 і не вважається негативним висновком щодо наукової та практичної значущості роботи.

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

Редколегія

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.