

# Український журнал ПЕРИНАТОЛОГІЯ і Педіатрія

**4 (92) 2022**

Наш підписний індекс 22811



**АКУШЕРСТВО**

**ГІНЕКОЛОГІЯ**

**ПЕРИНАТОЛОГІЯ**

**ПЕДІАТРІЯ**

**КИЇВ 2022**

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ  
ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАМН УКРАЇНИ»  
Д.О. БАХТІЯРОВА

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ

Науково-практичний журнал

<b>ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:</b>	Антипкін Юрій Геннадійович — академік НАН, НАМН України, д.мед.н., професор, директор ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Давидова Юлія Володимирівна — д.мед.н., професор, магістр держ. управління, керівник відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, професор, заст. директора ДУ «ІПАГ» М
<b>ЗАСТУПНИКИ:</b>	Дронова Вікторія Леонідівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Квашніна Людмила Вікторівна — д.мед.н., професор, завідувач відділення медичних проблем здорової дитини та преморбідних станів ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., професор, заст. директора ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
<b>НАУКОВІ КОНСУЛЬТАНТИ:</b>	Венцківський Борис Михайлович — чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №1 НМУ імені О.О. Богомольця Авраменко Тетяна Василівна — д.мед.н., професор, зав. відділення акушерської ендокринології та вад розвитку плода ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
<b>ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР:</b>	Марушко Ростислав Володимирович — д.мед.н., зав. наукового відділення медико-інформаційних технологій у педіатрії, акушерстві та гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
<b>ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:</b>	Бахтіярова Дана Олегівна
<b>ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:</b>	Щербатих Володимир Станіславович
<b>ВИПУСКАЮЧИЙ РЕДАКТОР:</b>	Шейко Ірина Олександрівна

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Березенко В.С. (м. Київ, Україна)	Зайченко Г.В. (м. Київ, Україна)	Наконечна А. (Ліверпуль, Велика Британія)
Булаченко О.В. (м. Вінниця, Україна)	Зелінська М. (м. Вроцлав, Польща)	Няньковський С.Л. (м. Львів, Україна)
Волоха А.П. (м. Київ, Україна)	Знаменська Т.К. (м. Київ, Україна)	Огородник А.О. (м. Київ, Україна)
Волосянко А.Б. (м. Івано-Франківськ, Україна)	Камінський В.В. (м. Київ, Україна)	Рудзевічіене О. (м. Вільнюс, Литва)
Гнатейко О.З. (м. Львів, Україна)	Кирилова Л.Г. (м. Київ, Україна)	Слепов О.К. (м. Київ, Україна)
Говсєєв Д.О. (м. Київ, Україна)	Лаббе Андре (Клермон-Ферран-д'Естенд, Франція)	Уманець Т.Р. (м. Київ, Україна)
Гордієнко І.Ю. (м. Київ, Україна)	Лазоришинець В.В. (м. Київ, Україна)	Хусаїн ІІІ. (Лондон, Великобританія)
Губертус фон Фосс (м. Мюнхен, Німеччина)	Лапшин В.Ф. (м. Київ, Україна)	Ципкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Дронов О.І. (м. Київ, Україна)	Ліві П. (Флоренція, Італія)	Чернишов В.П. (м. Київ, Україна)
Дубров С.О. (м. Київ, Україна)	Лиманська А.Ю. (м. Київ, Україна)	
Задорожна Т.Д. (м. Київ, Україна)	Медведев М.В. (м. Дніпро, Україна)	

**Наказом МОН України від 07.03.2020 р. №409 журнал «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до категорії Б Переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук**

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

**ВИДАВЕЦЬ ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»**

Свідчення про державну реєстрацію КВ № 24103-13943 ПР від 02.08.2019 р.

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — щоквартально

Рекомендовано вченою радою ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Протокол №10 від 14.12.2022

Підписано до друку 27.12.2022

**Адреса для листування:**  
ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ МЕДЕКСПЕРТ»,  
Журнал «Український журнал  
Перинатологія і Педіатрія»  
а/с 80, м. Київ-211, Україна, 04211  
**E-mail:** [peditr@med-expert.com.ua](mailto:peditr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua/>

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Загальний наклад 5000 прим.  
Зам. №28.12/01 від 28.12.2022  
Видруковано у друкарні «Аврора-принт»,  
Свідчення суб'єкта видавничої справи  
A00 № 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

«Український журнал Перинатологія і Педіатрія» включено до наукометричних, реферативних та пошукових баз даних: «Бібліометрика української науки», «Наукова періодика України» (Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського), EuroPub, Sherpa Romeo, Google Scholar, CrossRef, «Джерело». Статтям журналу «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» надається DOI

©ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 2022

©Бахтіярова Д.О., 2022

**Увага! Здійснити передплату видання «Український журнал Перинатологія і Педіатрія» можна у будь-якому відділенні поштового зв'язку України**  
Передплатний індекс 22811

**Київ 2022**

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE  
STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND GYNECOLOGY  
NAMED AFTER ACADEMICIAN O. LUKYANOVA OF THE NAS OF UKRAINE»  
D.O. BAKHTIYAROVA

# UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Scientific and Practical journal

**EDITOR-IN-SHEAF**

**Antypkin Yuriy Gennadyovich** — Academician of the NAS, NAS of Ukraine, Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Medical Sciences, Professor, Adviser Director of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv  
**Davidova Yuliya Volodimyrivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Master of Public Administration, the Head of obstetrical problems of an extragenital pathology department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv

**DEPUTY HEAD EDITOR:**

**Dronova Victoria Leonidivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv  
**Kvashnina Lyudmila Viktorivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, Head of the medical problems of healthy child and premorbid conditions department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv

**SCIENTIFIC ADVISERS:**

**Omelchenko Lyudmila Ivanivna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv  
**Ventskiy Borys Mykhailovych** — Corresponding member of NAS of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Obstetrics and gynecology No.1 of A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv  
**Avramenko Tetyana Vasilyvna** — Professor of the Medical Sciences, Professor, the Head of the endocrinology obstetric and fetal malformations department SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the NAS of Ukraine», Kyiv

**ACADEMIC SECRETARY:**

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

**PROJECT DIRECTOR  
LAYOUT AND DESIGN  
EXECUTIVE EDITOR**

**Bakhtiarova Dana Olegivna**  
**Shcherbatykh Volodymyr Stanislavovych**  
**Sheiko Irina Olexandrivna**

## EDITORIAL BOARD:

Berezenko V.S. (Kyiv, Ukraine)  
Bulavenko N.V. (Vinnytsia, Ukraine)  
Volokha A.P. (Kyiv, Ukraine)  
Volosyanko A.B. (Ivano-Frankivsk, Ukraine)  
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)  
Govseev D.O. (Kyiv, Ukraine)  
Gordienko I.Yu. (Kyiv, Ukraine)  
Hubertus Von Voss (Munhen, Germany)  
Dronov O.I. (Kyiv, Ukraine)  
Dubrov S.O. (Kyiv, Ukraine)  
Zadorozhna T.D. (Kyiv, Ukraine)

Zaichenko G.V. (Kyiv, Ukraine)  
Znamenska T.K. (Kyiv, Ukraine)  
Zelinska M. (Wroclaw, Poland)  
Kaminskiy V.V. (Kyiv, Ukraine)  
Kyrylova L.G. (Kyiv, Ukraine)  
Korenev M.M. (Kharkiv, Ukraine)  
Labbe A. (Clermont-Ferrand-d'Estend, France)  
Lazorishinets V.V. (Kyiv, Ukraine)  
Lapshyn V.F. (Kyiv, Ukraine)  
Livi P. (Florence, Italy)  
Limanska A.Yu. (Kyiv, Ukraine)

Medvedev M.V. (Dnipro, Ukraine)  
Nakonechna A. (Great Britain)  
Nyan'kovskiy S.L. (Lviv, Ukraine)  
Ogorodnyk A.O. (Kyiv, Ukraine)  
Rudzeviciene O. (Vilnius, Lithuania)  
Sliepov O.K. (Kyiv, Ukraine)  
Umanets T.R. (Kyiv, Ukraine)  
Husain S. (London, Great Britain)  
Tsyapkun A.G. (Kyiv, Ukraine)  
Chernyshov V.P. (Kyiv, Ukraine)

**By the orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 409 from Marth 7, 2020 the journal «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, category B.**

The «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» abstracted by the Institute of Information Recording Problems of Ukraine

**PUBLISHER GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC**  
Certificate of State Registration KB 24103-13943 IIP from 02.08.2019

Published since 1999 y.  
Publishing frequency — 4 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. 10 from 14.12.2022  
Passed for printing 27.12.2022

**Mailing address:**

GROUP OF COMPANIES MED EXPERT, LLC,  
«Ukrainian journal of Perinatology  
and Pediatrics»,  
p/b 80, Kyiv, 04211, Ukraine,  
**E-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://med-expert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Total circulation is 5 000 copies.  
Ord. No. 28.12/01 from 28.12.2022  
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.

**«Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics» was indexed and/or presented in:**

Scientific Periodicals of Ukraine, Bibliometrics of Ukrainian Science (the Vernadsky National Library), EuroPub, Sherpa Romeo,  
Google Scholar, CrossRef, WorldCat, Ukrainian abstract journal «Dzherelo».

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

**Attention! Subscribe to the «Ukrainian journal of Perinatology and Pediatrics»  
you can at every post offices of Ukraine  
Subscription index 22811**

**Kyiv 2022**

**УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРИНАТОЛОГІЯ І ПЕДІАТРІЯ**  
**Науково-практичний журнал**

**UKRAINIAN JOURNAL OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS**  
**Scientific and Practical journal**

**4 (92) 2022**

**ЗМІСТ**

**CONTENT**

**ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**ORIGINAL ARTICLES**

*Дронова В.Л., Дронов О.І.,  
Теслюк Р.С., Мокрик О.М.*  
**Передопераційний менеджмент  
пацієнток з артеріальною,  
легеневою гіпертензією  
в поєднанні з гінекологічними  
та хірургічними захворюваннями**

**5** *Dronova V.L., Dronov O.I.,  
Teslyuk R.S., Mokryk O.M.*  
**Preoperative management  
of patients with arterial  
and pulmonary hypertension  
combined with gynecological  
and surgical diseases**

*Ющенко М.І., Дука Ю.М.*  
**Оцінка показників комплексної  
стратифікації ризиків розвитку  
пreeклампсії в пацієнток  
із ретрохоріальними гематомами**

**9** *Yushchenko M.I., Duka Yu.M.*  
**Assessment of indicators  
of complex stratification of the  
risks of preeclampsia in patients  
with retrochorial hematomas**

*Коробко Ю.Є., Коноплицький В.С.,  
Клименко С.В.*  
**Апендикулярно-генітальний  
синдром у структурі «гострого  
живота» в дітей**

**16** *Korobko Y.Ye., Konoplitsky V.S.,  
Klymenko S.V.*  
**Appendicular-genital syndrome  
in the structure of  
«acute abdomen» in girls**

*Khanam A., Abqari Sh., Khan R.A.*  
**Вроджені вади серця в дітей  
з вадами розвитку шлунково-  
кишкового тракту**

**22** *Khanam A., Abqari Sh., Khan R.A.*  
**Congenital heart defects  
in children with Gastro-intestinal  
malformations**

*Мозирська О.В.*  
**Асоціація поліморфізму  
rs4696480 гена *TLR2* та  
колонізації шкіри  
*Staphylococcus aureus* у дітей  
з atopічним дерматитом**

**28** *Mozyrska O.V.*  
**The association of rs4696480  
polymorphism in *TLR2* gene  
and *Staphylococcus aureus*  
skin colonization in children  
with atopic dermatitis**

*Dudnyk V.M., Buhlova N.O.,  
Morozova I.V., Kukuruza T.Y.*  
**The effect of the reparative action  
drug in treatment  
of pediatric duodenal ulcer**

*Лісецька І.С.*  
**Вплив паління на біохімічні  
показники ротової рідини  
в осіб підліткового  
та юнацького віку**

## ОГЛЯДИ

*Іщенко Г.І.*  
**Патологічне прикріплення  
плаценти: діагностика,  
тактика ведення та розродження**

## МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

*Jauniaux E.R.M., Alfievic Z.,  
Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J.,  
Collins S.L., Dornan S., Jurkovic D.,  
Kayem G., Kingdom J.,  
Silver R., Sentilhes L.*  
**Плацентарне передлежання  
та плацентарне прирощення:  
діагностика та ведення**

**33** *Дудник В.М., Буглова Н.О.,  
Морозова І.В., Кукуруза Т.Ю.*  
**Ефект препарату репаративної  
дії в терапії виразки  
дванадцятипалої кишки у дітей**

**37** *Lisetska I.S.*  
**The influence of smoking  
on the biochemical indicators  
of oral fluid in teenagers  
and young adults who smoke**

## REVIEWS

**42** *Ishchenko G.I.*  
**Pathological attachment of the  
placenta: diagnosis, management  
and delivery**

## THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

**50** *Jauniaux E.R.M., Alfievic Z.,  
Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J.,  
Collins S.L., Dornan S., Jurkovic D.,  
Kayem G., Kingdom J.,  
Silver R., Sentilhes L.*  
**Placenta Praevia  
and Placenta Accreta:  
Diagnosis and Management**

УДК 616.24+616.12/-008.331.1:618.1-089:618.14-003.215

В.Л. Дронова<sup>1</sup>, О.І. Дронов<sup>2,3</sup>, Р.С. Теслюк<sup>1</sup>, О.М. Мокрик<sup>1</sup>

## Передопераційний менеджмент пацієнток з артеріальною, легеневою гіпертензією в поєднанні з гінекологічними та хірургічними захворюваннями

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Центр хірургії печінки, підшлункової залози і жовчних протоків імені В.С. Земскова ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 5-8; doi 10.15574/PP.2022.92.5

**For citation:** Dronova VL, Dronov OI, Teslyuk RS, Mokryk OM. (2022). Preoperative management of patients with arterial and pulmonary hypertension combined with gynecological and surgical diseases. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 5-8. doi 10.15574/PP.2022.92.5.

**Мета** — визначити оптимізовану систему передопераційної підготовки пацієнток з артеріальною (АГ) та легеневою гіпертензією (ЛГ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 35 пацієнток. Підготовлено до оперативного лікування 25 (71,4%) пацієнток з АГ, із них 19 (54,3%) жінкам проведено планові операції, а 6 (17,1%) — оперативне втручання в ургентному порядку. Також підготовлено до операції 10 (28,6%) пацієнток із ЛГ, оперативне втручання яким виконано в плановому порядку. Пацієнти, яким виконано планові операції, обстежені згідно зі стандартами медичної установи, враховуючи протоколи Європейської асоціації кардіологів (ESC) від 2022 р.

**Результати.** Встановлено, що АГ I стадії діагностовано в 15 (42,9%) пацієнток, а II стадії — у 10 (28,6%) жінок; ЛГ I стадії — у 7 (20%) хворих, а II стадії — у 3 (8,6%) жінок. При підготовці пацієнток до оперативного втручання ретельно підібрано медикаментозну терапію АГ, яка впливала на різні ланки патогенезу захворювання. У пацієнток з ЛГ, яким заплановано оперативне лікування, медикаментозну терапію в багатьох випадках чітко регламентовано та призначено відповідно до клінічних проявів захворювання і перебігу періопераційного періоду. У пацієнток, яких прооперовано в плановому порядку з дотриманням розробленої схеми передопераційної підготовки, не виявлено ускладнень із боку серцевої-судинної системи. Показник артеріального тиску в більшості випадків був у межах вікової норми, відсутні випадки венозної тромбоемболії, а тяжкість серцевої недостатності не посилювалася.

**Висновки.** Рекомендовано чітко дотримання схеми доопераційної підготовки, починаючи з догоспітального етапу обстеження та лікування пацієнток з АГ та ЛГ.

Визначення та дотримання оптимізованої схеми передопераційної підготовки показало свою ефективність, сприяло відсутності ускладнень із боку серцево-судинної системи, стабілізації артеріального тиску в періопераційному періоді, характеризувалося відсутністю випадків венозної тромбоемболії, а тяжкість серцевої недостатності не посилювалася.

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:** передопераційна підготовка, гіпертонічна хвороба, легенева гіпертензія, оперативне втручання, корекція артеріального тиску.

## Preoperative management of patients with arterial and pulmonary hypertension combined with gynecological and surgical diseases

V.L. Dronova<sup>1</sup>, O.I. Dronov<sup>2,3</sup>, R.S. Teslyuk<sup>1</sup>, O.M. Mokryk<sup>1</sup><sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>3</sup>Center for Liver, Pancreas and Bile Duct Surgery named after V.S. Zemskov of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to determine the optimized system of preoperative preparation of patients with arterial (AH) and pulmonary hypertension (PH).

**Materials and methods.** During the work, 35 patients were examined, 25 (71.4%) hypertensive patients were prepared for surgical treatment, 19 (54.3%) of them underwent planned operations, 6 (17.1%) underwent surgical urgent intervention. 10 (28.6%) patients with PH were examined and prepared for surgery, in which surgical intervention was performed as planned. The patients who underwent planned operations were examined according to the standards of the medical institution, taking into account protocols of the European Association of Cardiologists (ESC) from 2022.

**Results.** Stage I AH was diagnosed in 15 (42.9%) patients, and stage II — in 10 (28.6%) women. Stage I PH was detected in 7 (20%) patients, and stage II — in 3 (8.6%) women. When preparing patients for surgery, drug therapy of AH was carefully selected, which affected different links of the pathogenesis of the disease. In patients with PH, who are scheduled for surgical treatment, drug therapy in many cases is clearly regulated and prescribed in accordance with the clinical manifestations of the disease and the course of the perioperative period. No cardiovascular complications were detected in patients who were operated on as planned in compliance with the developed scheme of preoperative preparation. Blood pressure in most cases was within the age norm, there were no cases of venous thromboembolism, the severity of heart failure did not increase.

**Conclusions.** It is recommended to strictly follow the scheme of preoperative preparation, starting from the prehospital stage of examination and treatment of patients with AH and PH.

Determination and adherence to the optimized scheme of preoperative preparation proved to be effective, contributed to the absence of complications from the cardiovascular system, stabilization of blood pressure in the perioperative period, was characterized by the absence of cases of venous thromboembolism, and the severity of heart failure did not increase.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution. Informed consent of patients was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** preoperative preparation, hypertension, pulmonary hypertension, surgical intervention, correction of blood pressure.



**Вступ**

Вусьому світі передопераційна підготовка пацієнтів із коморбідністю є міждисциплінарним завданням, враховуючи те, що при артеріальній (АГ) і легеневої (ЛГ) гіпертензії водночас уражується декілька систем органів (легені, серце, судинна система), а підготовку до оперативного втручання слід розглядати як спільне завдання анестезіології, хірургії, пульмонології та кардіології [1,3].

Слід зазначити, що загальна хірургія асоціюється з виникненням ускладнень у 7–11% випадків, а смертність становить 0,8–1,5%. У 42% випадків це зумовлено ускладненнями з боку серця [2,5]. Доопераційна гіпертензія при гінекологічних і поєднаних хірургічних захворюваннях асоціюється зі зростанням серцево-судинних ускладнень на 35% [14], а неконтрольований артеріальний тиск (АТ) є однією з найчастіших причин відтермінування оперативного втручання [3].

За даними Європейського товариства кардіологів, поширеність гіпертонічної хвороби серед населення європейських країн становить 35–40% із різким зростанням у старших вікових категоріях. В Україні зареєстровано понад 12 млн людей з АГ, що становить понад 30% дорослого населення [2,4]. Однак частина осіб із підвищеним АТ в Україні залишається не виявленою. За епідеміологічними дослідженнями, підвищений АТ (>140/90 мм рт. ст.) мають майже 36% дорослого населення, що збігається з даними реєстрів інших європейських країн і США [6]. Серед осіб із підвищеним АТ понад 45% не знають про наявність захворювання. Постійно лікуються лише 14% осіб. Отже, серед хірургічних пацієнтів кожний третій потенційно може мати АГ. Слід зазначити, що ЛГ, на відміну від АГ, підвищує ризик серцевої захворюваності та смертності в періопераційному періоді. У хворих на ЛГ анестезія та хірургічне втручання можуть бути ускладнені серцевою недостатністю, гіпоксією та аритміями [4,6].

У літературі є поодинокі роботи з приводу підготовки до оперативного лікування пацієнтів із гінекологічними захворюваннями, поєднаною хірургічною патологією, асоційованою з АГ та ЛГ. Але відсутні основні принципи, яких необхідно дотримуватись, щоб знизити ризик виникнення післяопераційних ускладнень. Вищезазначене і обумовило мету дослідження.

**Мета** дослідження — визначити оптимізовану систему передопераційної підготовки пацієнток з АГ і ЛГ.

**Матеріали та методи дослідження**

Обстежено 35 пацієнток. Підготовлено до оперативного лікування 25 (71,4%) пацієнток з АГ, з них 19 (54,3%) жінкам проведено планові операції, а 6 (17,1%) — оперативне втручання в ургентному порядку. Також підготовлено до операції 10 (28,6%) пацієнток із ЛГ, оперативне втручання яким виконано в плановому порядку. Пацієнти, яким виконано планові операції, обстежені згідно зі стандартами медичної установи, враховуючи протоколи Європейської асоціації кардіологів (ESC) від 2022 р.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Вік пацієнток становив від 46 років до 65 років. АГ I стадії діагностовано в 15 (42,9%) пацієнток, а II стадії — у 10 (28,6%) жінок; ЛГ I стадії — у 7 (20%) хворих, а II стадії — у 3 (8,6%) пацієнток. Усім пацієнтам з АГ проведено електрокардіографію (ЕКГ), рентгенографію грудної клітки, прийнято загальноклінічні аналізи крові, контроль АТ у динаміці, передопераційний огляд анестезіолога, консультацію кардіолога 9 (25,7%) пацієнткам на догоспітальному етапі з метою визначення періопераційного ризику та всім хворим, які перебували в стаціонарі. Пацієнтам, оперованим в ургентному порядку, виконано лише вкрай необхідні дослідження (аналізи крові клінічний і біохімічний, аналізи на групу крові, резус-фактор, аналізи на РВ, ВІЛ). У пацієнток з ЛГ до обстеження додано контроль пульсу, ехокардіографію (ЕХО КГ) для визначення тиску на легеневої артерії, дослідження рівня NT-pro BNP (попередник мозкового натрійуретичного пептиду) для визначення ризику посилення серцевої недостатності, кислотно-лужний стан крові, зокрема  $\text{SpO}_2$ .

У прооперованих пацієнток здебільшого превалювала онкологічна патологія: рак тіла матки — 11 (31,4%), рак яєчника — 6 (17,1%), рак грудної залози — 3 (8,6%), рак прямої кишки — 1 (2,9%). У разі вузлової лейоміоми матки прооперовано 8 (22,9%) пацієнток, із них 2 (5,7%) — в ургентному плані з приводу маткової кровотечі, при кістах яєчників прооперовано 6 (17,1%), із них 4 (11,4%) — в ургентному плані.

За даними таблиці, оперативні втручання з великим обсягом здебільшого проведено пацієнтам з АГ, так, пангістеректомію IV типу виконано 6 (17,1%) пацієнткам з АГ I стадії, цей тип операцій проведено 9 (25,7%) пацієнткам з АГ II стадії, резекцію кишки —

Таблиця

**Розподіл оперативних втручань у пацієток з артеріальною та легеневою гіпертензією залежно від стадій захворювання, абс. (%)**

Оперативні втручання	Кількість пацієток з артеріальною та легеневою гіпертензією, n=35			
	артеріальна		легенева	
	I стадія	II стадія	I стадія	II стадія
Пангістеректомія	6 (17,1)	9 (25,7)	1 (2,9)	–
Тумороваріоектомія	1 (2,9)	–	–	–
Мастектомія	2 (5,7)	–	1 (2,9)	–
Резекція кишки	1 (2,9)	–	–	–
Гістеректомія повна	5 (14,2)	1 (2,9)	2 (5,7)	–
Кістектомія	–	–	3 (8,6)	3 (8,6)
Усього	15 (42,8)	10 (28,6)	7 (20)	3 (8,6)

1 (2,9%) хворій з АГ I стадії, повну гістеректомію — 6 (17,1%) пацієткам, а також виконано повну гістеректомію 2 (5,7%) пацієткам із ЛГ.

Слід зазначити, що 9 (25,7%) пацієток із АГ, прооперованих у плановому порядку та обстежених із приводу основного захворювання, які отримували вже призначену терапію на догоспітальному етапі, потребували корекції лікування тільки в 7% випадків. Пацієтки з ЛГ у до- та післяопераційному періоді потребували консультації кардіолога, а динамічного нагляду при II стадії захворювання і здебільшого в перші дні після операції.

Слід зазначити, що підготовка пацієнтів до оперативного втручання та лікування базувалися на визначенні насамперед ускладнень загального ризику, наявних у хворих унаслідок підвищення АТ, супутніх серцево-судинних хвороб, виникнення уражень комплексу органів мішеней.

Слід підкреслити, що в пацієнтів з I та II стадією АГ відтермінування планового втручання було не потрібне, лише корекція та оптимізація терапії.

Медикаментозна терапія АГ при підготовці пацієнтів до оперативного втручання була ретельно підібрана та впливала на різні ланки патогенезу захворювання. Відповідно до індивідуальної клінічної картини та ситуації медикаментозне лікування АГ було як у вигляді монотерапії, так і комбінованим, поєднувалися препарати з різних груп:

- антагоністи кальцію;
- β-адреноблокатори;
- антикоагулянти;
- сартани, інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента;
- діуретики.

Важливим у передопераційному періоді є перехід на комбіновану гіпотензивну терапію

в одній таблетці для дотримання регламенту лікування.

Слід зазначити, що стан пацієток, прооперованих у плановому порядку, з ретельним обстеженням, динамічним наглядом, контролем АТ і (за потреби) корекцією або оптимізацією лікування АГ, перебіг анестезії, стан пацієнта, показники гемодинаміки та гомеостазу під час операції, післяопераційний період проходив без ускладнень. У хворих, у яких виникла ургентна хірургічна ситуація, що були частково обстежені, без особливого контролю АТ виникали проблеми, зокрема підвищення АТ, нестабільність гемодинаміки під час оперативного лікування, що потребувало негайної корекції під час оперативного втручання, необхідності ретельного нагляду та оптимізації лікування АГ у післяопераційному періоді.

Передопераційна підготовка, діагностика та лікування ЛГ у пацієток, які потребують хірургічної допомоги, — це міждисциплінарне завдання. З огляду на те, що при ЛГ водночас уражується декілька систем та органів, специфіковану підготовку до оперативного втручання слід розглядати як спільне завдання кардіологів, анестезіологів, хірургів.

Метою обстежень, викладених вище, була якомога точніша оцінка функціонального стану систем органів серця та легенів, для правильної оцінки ймовірності ускладнень, у тому числі правобічної серцевої недостатності. Також було прагнення за можливості оптимізувати вихідний стан пацієнта шляхом коригування поточної специфічної терапії, що мінімізує ризик ускладнень. Медикаментозна терапія в багатьох випадках у пацієнтів із ЛГ, яким заплановано оперативне лікування, була чітко регламентована та призначалася відповідно до клінічних проявів захворювання й перебігу періопераційного періоду:



- β-адреноблокатори;
- антикоагулянтна терапія;
- інгібітори фосфодіестерази;
- селективні інгібітори циклічного гуанозинмонофосфату;
- донатори оксиду азоту.

Пацієнтки із захворюванням на ЛГ I ст. та II ст. на догоспітальному етапі ретельно наглядалися (аналіз медичної документації), у госпітальному періоді проводилися додаткові обстеження, у післяопераційному періоді потребували консультації кардіолога та динамічного нагляду особливо при II ст. захворювання і здебільшого в перші дні після операції. Перебіг наркозу впродовж оперативного лікування проходив без ускладнень, однак слід зазначити, що здебільшого оперативні втручання в пацієнток із ЛГ були не особливо тривалими, із незначним обсягом втручання.

У пацієнтів із дотриманням розробленої схеми передопераційної підготовки не спостерігалось ускладнень із боку серцево-судинної системи. Показник АТ був здебільшого в межах вікової норми, випадки венозної тромбоемболії не відмічалися, тяжкість серцевої недостатності не посилювалася.

## Висновки

Рекомендовано чітко дотримання схеми доопераційної підготовки, починаючи з дого-

спітального етапу обстеження та лікування пацієнтів з АГ та ЛГ. На госпітальному етапі з основних досліджень: контроль АТ в динаміці, консультація кардіолога, проведення ЕКГ та ЕХО КГ, у деяких випадках визначення рівня NT-pro BNP (попередник мозкового натрійуретичного пептиду) з метою встановлення ризику посилення серцевої недостатності.

Для профілактики венозного тромбоемболізму рекомендовано антикоагулянтну терапію із застосуванням еноксипарину перед оперативним лікуванням і в перші дні післяопераційного періоду з подальшим переходом на нові антикоагулянти (за необхідності).

У пацієнтів із ЛГ у разі необхідності показано застосування інгібітора фосфодіестерази 5-го типу (силденафіл) для отримання ефекту вазодилатації, зниження резистентності легенево-судинного русла.

Визначення та дотримання оптимізованої схеми передопераційної підготовки показало свою ефективність, сприяло відсутності ускладнень із боку серцево-судинної системи, стабілізації АТ в періопераційному періоді, характеризувалося відсутністю випадків венозної тромбоемболії, а тяжкість серцевої недостатності не посилювалася.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Harbar MO, Fesenko UA, Pidhirnyi YaM, Svitlyk YuO. (2020). Analiz perioperatsiinoho vedennia patsientiv zi suputnoi usertsevo-sudynnoi patolohiiei pry ne kardialnykh operatsiinykh vtruchanniakh. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 16 (6): 72–78. [Гарбар МО, Фесенко УА, Підгірний ЯМ, Світлик ЮО. (2020). Аналіз періопераційного ведення пацієнтів зі супутньою серцево-судинною патологією при некардіальних операційних втручаннях. Медицина невідкладних станів. 16 (6): 72–78].
2. Harbar MO. (2016). Arterialna hipertenzia u povsiakdennii praktytsi likaria-anestezioloha. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 8 (79): 9–15. [Гарбар МО. (2016). Артеріальна гіпертензія в повсякденній практиці лікаря-анестезіолога. Медицина невідкладних станів. 8 (79): 9–15].
3. Loskutov OA, Bondar MV, Todurov BM ta in. (2019). Otsinka peredoperatsiinoho statusu patsienta i pidhotovka do khirurhichnoho vtruchannia. Navch.-metod. posib. Kyiv: Hordon. 227. [Лоскутов ОА, Бондар МВ, Тодуров БМ та ін. (2019). Оцінка передопераційного статусу пацієнта і підготовка до хірургічного втручання. Навч.-метод. посіб. Київ: Гордон. 227].
4. McGlothlin DP, Granton J, Klepetko W et al. (2022). ISHLT consensus statement: Perioperative management of patients with pulmonary hypertension and right heart failure undergoing surgery. J Heart Lung Transplant. 41: 1135.
5. Venkatesan S, Jørgensen M, Manning HJ, Andersson C, Mozid A, Coburn M. (2019). Preoperative chronic beta-blocker prescription in elderly patients as a risk factor for postoperative mortality stratified by preoperative blood pressure: a cohort study. Br J Anaesth. 123 (2): 118–125.
6. Wood Ch, Balciunas M, Lordan J, Mellor A. (2021, May 12). Perioperative Management of Pulmonary Hypertension. J Crit Care Med. 7 (2): 83–96.

## Відомості про авторів:

**Дронова Вікторія Леонідівна** — д.мед.н., проф., керівник відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0002-3863-8910>.

**Дронов Олексій Іванович** — д.мед.н., проф., зав. каф. загальної хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця; лікар-онкогінеколог відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>.

**Теслюк Роман Святославович** — к.мед.н., ст.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63.

**Мокрик Олександра Миколаївна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення оперативної гінекології ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України».

Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 489-53-63. <https://orcid.org/0000-0002-9587-0740>.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2022 р.; прийнята до друку 11.12.2022 р.

УДК 618.34-003.42:616.12-008.331.1-036.3-037

М.І. Ющенко, Ю.М. Дука

## Оцінка показників комплексної стратифікації ризиків розвитку прееклампсії в пацієнток із ретрохоріальними гематомами

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 9-15; doi 10.15574/PP.2022.92.9

**For citation:** Yushchenko MI, Duka YuM. (2022). Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 9-15. doi 10.15574/PP.2022.92.9.

**Мета** — оцінити прогностичну цінність комплексного вивчення впливу показників ангіогенного/антиангіогенного профілю в жінок із ретрохоріальною гематомою (РХГ) I триместру, даних доплерометрії маткових артерій (МА) у стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції в цих жінок.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективний аналіз перебігу вагітності в 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років. Жінок поділено на дві групи: I група — 60 пацієнток із РХГ, II група — 77 пацієнток із загрозою переривання вагітності без гематоми.

**Результати.** Середній вік жінок I групи становив  $31,2 \pm 0,6$  року, II групи —  $32,2 \pm 0,6$  року. Гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював  $6,1 \pm 0,55$  тижня в I групі та  $7,2 \pm 0,61$  тижня у II групі. Відмічалася пряма достовірна кореляція слабкої сили в парах: наявність РХГ та пульсацийний індекс (PI) у МА  $>95$  перцентилі, РХГ і вищий рівень хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у I та II триместрах гестації. Знижений рівень PAPP-A достовірно асоціювався з випадками прееклампсії (ПЕ) в анамнезі, підвищеним індексом маси тіла, високим рівнем PI в МА, у тому числі при рівнях PI  $>95$  перцентилі, а також зі зниженим рівнем вільного естріолу. Достовірні зворотні кореляції спостерігалися між рівнем PLGF та показниками ПЕ в анамнезі, рівнем PI в МА та вмістом ХГЛ. Водночас рівень альфа-фетопroteїну в пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями PI в МА та ХГЛ. Встановлено, що для жінок із РХГ в I триместрі вагітності більш притаманним був ризик виникнення ранньої ПЕ, тоді як відсоток розвитку пізньої ПЕ з і/або без затримки росту плода частіше був вищим у жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі без формування РХГ.

**Висновки.** Виникнення РХГ на етапі ранньої плацентації підвищує ризик розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень. Показники PRISCA-1, PLGF, PI в МА, а також розрахунок ризику розвитку ПЕ в I триместрі за допомогою калькулятора FMF слід використовувати для формування групи ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень. Показники PI в МА  $>99$  перцентилі в I триместрі вагітності в поєднанні зі зниженням PAPP-A  $<0,45$  MoM необхідно вважати критичними.

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:** ретрохоріальна гематома, прееклампсія, стратифікація ризику, плацентарний фактор росту, водорозчинна тирозинкіназа-1.

## Assessment of indicators of complex stratification of the risks of preeclampsia in patients with retrochorial hematomas

M.I. Yushchenko, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Purpose** — to assess the prognostic value of a comprehensive study of the influence of indicators of angiogenic/antiangiogenic profile in women with retrochorial hematoma (RCH) in the I trimester, uterine artery (UA) dopplerometry data in stratifying the risks of developing placental dysfunction in these women.

**Materials and methods.** A prospective analysis of the course of pregnancy was carried out in 137 women with a threat of miscarriage aged 20 to 47 years, who made up two comparison groups: the Group I — 60 patients with RCH, the Group II — 77 patients with a threat of abortion without hematoma.

**Results.** The average age of women of the Group I was  $31.2 \pm 0.6$  years, of the Group II —  $32.2 \pm 0.6$  years. The gestational age at enrollment was equal  $6.1 \pm 0.55$  weeks in the Group I and  $7.2 \pm 0.61$  weeks in the Group II. A direct, reliable correlation of weak strength was established in pairs: the presence of the human chorionic gonadotropin (hCG) and the pulsatility index (PI) in UA  $>95$  percentile, hCG and a higher level of hCG in the I and II trimesters of pregnancy. A reduced level of PAPP-A was significantly associated with cases of preeclampsia (PE) in the anamnesis, increased Body Mass Index, a high level of PI in UA, including with PI levels  $>95$  percentile, as well as with a reduced level of free estriol. Significant inverse correlations were established between the level of PLGF and indicators of PE in history, the level of PI in UA and the content of hCG. At the same time, the level of alpha-fetoprotein in the studied patients was directly associated with increased levels of PI in UA and hCG. It was established that the risk of early PE was more inherent for women with the presence of PCH in the I trimester of pregnancy, while the percentage of the development of late PE with and/or without fetal growth retardation was more often higher in women with a threat of termination of pregnancy in the I trimester trimesters without the formation of RHG.

**Conclusions.** The occurrence of RHG at the stage of early placentation increases the risks of developing placental dysfunction and obstetric complications associated with it. PRISCA-1, PLGF, PI of UA, as well as the calculation of the risk of developing PE in the I trimester using the FMF calculator should be used to form a risk group for the development of placenta-associated complications. Indicators of PI of UA  $>99$  percentile in the trimester I of pregnancy in combination with a decrease in PAPP-A  $<0.45$  MoM should be considered critical.

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 patients was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** retrochorial hematoma, preeclampsia, risk stratification, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1.

**Вступ**

Ретрохоріальні гематоми (РХГ) — одне з найпоширеніших явищ в акушерській сонографії, особливо в І триместрі вагітності. Основною причиною РХГ є тромбоз невеликих спіральних артерій, але, на думку деяких дослідників, РХГ виникають через розрив судин під час процесу інвазії ворсинок в ендометрій, що в подальшому призводить до розвитку аномальної імплантації та плацентації. Захворюваність на РХГ коливається в межах від 0,46% до 39,5% у жінок із самостійною вагітністю та дещо вище (від 4% до 48%) у жінок, вагітність яких настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [2,9]. Клінічне значення РХГ завжди було суперечливим. Деякі дослідження висунули гіпотезу, що наявність РХГ підвищує ризик таких ускладнень під час вагітності, як гестаційна гіпертензія, прееклампсія (ПЕ), відшарування нормально розташованої плаценти, передчасні пологи. Однак інші не виявили зв'язку між РХГ і несприятливими перинатальними наслідками [3,5,10]. Усі ці дані потребують перегляду, бо дуже багато факторів впливають на їхній результат. Безсумнівно, усі РХГ впливають на кровоплин і магістральні судини матки, призводячи до гіпоксії плода, тому що саме в тій ділянці, де була гематома, і формується ділянка з порушеним ангиогенезом у ворсинах хоріону, що призводить до патологічного ремоделювання спіральних артерій [4,6]. Неповна інвазія трофобласту веде до зміни плацентарного ангиогенезу і відіграє значну роль у формуванні ПЕ, частота якої не має тенденції до зниження, незважаючи на запропоновані методи профілактики і багаторазові спроби підбору терапії.

Ретрохоріальні гематоми корелюють із суттєво підвищеним ризиком ускладнень вагітності, таких як антенатальна гибель плода [7,11], дистрес плода, меконіальні навколоплідні води, ПЕ та затримка росту плода (ЗРП) [1,8].

**Мета** дослідження — оцінити прогностичну цінність комплексного вивчення впливу показників ангиогенного/антиангиогенного профілю в жінок із РХГ І триместру, даних доплерометрії маткових артерій (МА) у стратифікації ризиків розвитку плацентарної дисфункції в цих жінок.

**Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядиплом-

ної освіти Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, терміни виконання — 2020–2023 рр.). Для досягнення поставленої мети роботи на базі відділення медицини плода КЗ «Дніпропетровський обласний центр зі стаціонаром «Дніпропетровської обласної ради» (на теперішній час — Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я») відібрано 137 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 47 років на підставі наявності в них симптомів загрози переривання вагітності, що регламентовано наказом МОЗ України № 624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008. Відібраних пацієнток поділено на групи проспективного дослідження. Клінічну І групу (група з підтвердженою РХГ) становили 60 жінок, середній вік —  $31,2 \pm 0,6$  (95% ДІ: 30,0–32,4) року; ІІ групу (загроза невиношування без РХГ) — 77 пацієнток, середній вік —  $32,2 \pm 0,6$  (95% ДІ: 31,0–33,3) року ( $p=0,243$  за  $t$ -критерієм).

Об'єм гематоми в пацієнток І групи був різним. У 19 (31,7%) випадках він перебільшував 30% хоріону, у 41 (68,3%) жінок коливався в межах 10–15%.

У дослідженні використано модель ASPRE, в основу якої покладено програму комбінованого скринінгу в І триместрі з розрахунком ризиків ПЕ [97]. Обстеження жінок проведено в межах стаціонару на базі мережі лабораторій «ДІЛА», «Synovo» та лабораторії медико-біологічного центру «Геном».

Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано на сканері «Samsung Hera I 10» із застосуванням датчиків 3,5 МГц і 7,5 МГц. Під час УЗД обов'язковим було виконання доплерометрії МА із визначенням їхніх пульсаційних індексів (ПІ).

Разом із дослідженням PRISCA-1 визначено рівень плацентарного фактора росту (PLGF). У терміні гестації від 22 тижнів до 26 тижнів проаналізовано розрахунок ризику перинатальних ускладнень у ІІ–ІІІ триместрах щодо визначення співвідношення плацентарний фактор росту / водорозчинна тирозинкіназа-1 (PLGF/Sflt-1). Аналіз отриманих результатів проведено за допомогою TRACE-technologie (BRAHMS Kryptor), розрахунок ризиків — за допомогою калькулятора Fetal medicine foundation (FMF)

Таблиця 1

## Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	I клінічна група (n=60)	II клінічна група (n=77)	p*
Втрати вагітності:	42 (70,0)	58 (75,3)	0,486
- зазмерлі вагітності до 12 тижнів	33 (55,0)	43 (55,8)	0,921
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (5,0)	11 (14,3)	0,075
- антенатальна загибель плода	6 (10,0)	4 (5,2)	0,283
Прееклампсія:	3 (5,0)	2 (2,6)	0,457
середнього ступеня	1 (1,7)	2 (2,6)	0,712
тяжка	2 (3,3)	—	0,190**
Затримка росту плода	5 (8,3)	3 (3,9)	0,272

Примітки: \* p — рівень значущості різниці між групами за критерієм  $\chi^2$ ; \*\* — за критерієм FET.

«Preeclampsia risk assessment first and second trimester».

Наукове дослідження проведено відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації. Обстеження вагітних жінок було повністю добровільним, виконано відповідно з вимогами біомедичного комітету ДДМУ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм «Statistica v.6.1» (серійний номер AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом (перевірка за критерієм Шапіро—Уїлка), використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), t-критерій Стюдента для незв'язаних вибірок з урахуванням однорідності дисперсій (критерій Фішера); при аномальному законі розподілу даних — медіану (Me) з інтерквартильним розмахом [25%; 75%] та U-критерій Манна—Уїтні. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між ознаками оцінено за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято  $\leq 0,05$ , при  $p < 0,10$  визначали тенденцію.

### Результати дослідження та їх обговорення

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював  $6,1 \pm 0,55$  (95% ДІ: 5,0–7,2) тижня у групі I та  $7,2 \pm 0,61$  (95% ДІ: 6,0–8,4) тижня у II групі ( $p=0,192$  за t-критерієм). Таким чином, за цими показниками клінічні групи були статистично порівнянними ( $p > 0,05$ ).

Нами не виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності — 3 [2; 3]

вагітності в I групі проти 2 [1; 4] вагітностей у II групі ( $p=0,616$  за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів — 0 [0; 1] проти 0 [0; 1] відповідно за групами ( $p=0,214$  за U).

Більшість пацієнток в обох групах (78,3% і 77,9%) мала нормальну масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ)  $< 25 \text{ кг/м}^2$ ); а надлишкову масу тіла мали 10 (16,7%) жінок і 9 (11,7%) пацієнток в I і II групах відповідно, ожиріння I ступеня — 3 (5,0%) пацієнтки і 8 (10,4%) жінок ( $p=0,402$  за  $\chi^2$ ).

Вагітність наступила самостійно протягом 1–4 самостійних фертильних циклів без контрацепції в 51 (85,0%) жінки I групи та у 57 (74,0%) пацієнток II групи ( $p=0,119$  за  $\chi^2$ ). У 9 (15,0%) жінок I групи та в 20 (26,0%) пацієнток групи II вагітність настала за допомогою ДРТ. У 3 (5,0%) випадках в I групі і в 6 (7,8%) жінок II групи використання ДРТ обумовлене трубним фактором безпліддя. В інших випадках йшлося про ідіопатичне безпліддя. Невдачі ДРТ в анамнезі були у 2 (3,3%) пацієнток і 2 (2,6%) жінок обох клінічних груп відповідно ( $p=0,80$  за  $\chi^2$ ).

Обтяжений акушерський анамнез мали 50 (83,3%) жінок і 63 (81,8%) пацієнтки I та II груп. Структуру акушерських ускладнень наведено в таблиці 1.

Після госпіталізації вагітних до стаціонару проаналізовано показники прогестерону та його своєчасну корекцію згідно з чинними рекомендаціями. Рівень прогестерону на момент госпіталізації в середньому становив  $16,7 \pm 1,02$  (95% ДІ: 14,7–18,8) та  $21,1 \pm 0,66$  (95% ДІ: 19,8–22,4) у I та II групах відповідно ( $p < 0,001$  за t-критерієм).

Призначення мікронізованого прогестерону не перевищувало 600 мг на добу.

У 35 (58,3%) вагітних I клінічної групи застосовували пероральну форму транексамової кислоти (ТК) у дозуванні 500 мг 2–3 рази на добу, у 25 (41,7%) жінок ТК призначали вну-



Таблиця 2  
Середні рівні показників двох біохімічних скринінгів у вагітних жінок тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I (n=60)	II (n=77)	
ХГЛ у терміні 11–13 тижнів гестації, нг/мл	54,2 [38,5; 83,7]	46,9 [26,8; 60,8]	0,012
ХГЛ у терміні 11–13 тижнів гестації, МоМ	1,22 [0,99; 1,87]	1,06 [0,71; 1,39]	0,018
PAPP-A, МО/мл	2,81 [1,88; 5,73]	2,54 [1,72; 4,45]	0,242
PAPP-A, МоМ	1,04 [0,69; 1,56]	0,96 [0,63; 1,40]	0,292
PLGF, пг/мл	29,26 [22,06; 36,81]	30,19 [22,94; 42,03]	0,449
PLGF, МоМ	0,73 [0,56; 0,93]	0,75 [0,60; 1,03]	0,279
ХГЛ у терміні 16–18 тижнів гестації, мМОм/мл	23463 [19654; 35899]	20740 [14211; 30561]	0,034
ХГЛ у терміні 16–18 тижнів гестації, МоМ	1,00 [0,75; 1,67]	0,95 [0,67; 1,26]	0,165
АФП, МОм/мл	41,6 [28,3; 55,0]	39,5 [31,0; 52,6]	0,987
АФП, МоМ	1,20 [0,85; 1,51]	1,09 [0,89; 1,49]	0,785
Вільний Ез, нг/мл	2,20 [1,44; 3,17]	2,46 [1,50; 3,50]	0,290
Вільний Ез, МоМ	0,99 [0,75; 1,31]	1,13 [0,84; 1,43]	0,140

трішньовенно (500 мг ТК + 200 мл 0,9% NaCl) з кратністю 2–3 рази на добу. Відмічено, що в жінок із пероральним шляхом введення антифібринолітика регрес гематоми відбувався в середньому за  $6,07 \pm 0,17$  доби лікування, тоді як у групі з внутрішньовенним застосуванням регрес був значно повільнішим —  $10,04 \pm 2,20$  доби ( $p=0,034$  за t-критерієм). Незважаючи на зберігаючи терапію, у 2 (3,3%) пацієнток вагітність перервалася до 12 тижнів гестації, а в 3 (5,0%) випадках вагітність завершилася самовільним викиднем до 20 тижнів. Окрім того, відмічено, що 22 (62,9%) жінки на тлі перорального застосування ТК зазначали поліпшення загального самопочуття та психологічну безпеку, на відміну від лише 9 (36,0%) жінок із внутрішньовенним її застосуванням ( $p=0,04$  за  $\chi^2$ ). За допомогою опитувальника Тейлора оцінено прояви тривожності в жінок із РХГ. У жінок із пероральним застосуванням ТК середня кількість балів становила  $16,7 \pm 1,2$  бала, що відповідає нижчому за середній рівню тривожності, тоді як у жінок із внутрішньовенним застосуванням ТК —  $28,9 \pm 3,5$  бала, що відповідає високому рівню тривожності ( $p<0,001$  за t-критерієм).

Вміст ХГЛ у терміні 11–13 тижнів гестації був зниженим в 1 (1,7%) пацієнтки I групи ( $<0,5$  МоМ), серед жінок II групи — у 6 (7,8%) випадках ( $p=0,106$  за  $\chi^2$ ). Підвищення рівня ХГЛ від 2,09 МоМ до 8,39 МоМ спостерігалось в 11 (18,3%) пацієнток I групи. У II групі перевищення ХГЛ відмічалось в 7 (9,1%) пацієнток, рівень якого коливався від 2,02 МоМ до 3,42 МоМ ( $p=0,112$  за  $\chi^2$ ). У цілому середній рівень ХГЛ у жінок I групи достовірно перевищував та-

кий показник у групі без РХГ — 1,22 [0,99; 1,87] МоМ проти 1,06 [0,71; 1,39] МоМ ( $p=0,018$  за U) (табл. 2).

Середній рівень PAPP-A становив 1,04 [0,69; 1,56] МоМ і 0,96 [0,63; 1,40] МоМ відповідно по групах ( $p=0,292$  за U). Значення PAPP-A  $<0,45$  МоМ відмічалось у 3 (5,0%) пацієнток I групи, причому в одному випадку йшлося про зниження рівня до 0,15 МоМ. У II групі подібне зниження спостерігалось у 6 (7,8%) пацієнток ( $p=0,513$  за  $\chi^2$ ). Рівень PLGF в 11 тижнів гестації становив 0,73 [0,56; 0,93] МоМ та 0,75 [0,60; 1,03] МоМ відповідно у I і II групах без достовірних відмінностей між показниками ( $p=0,279$  за U).

Показники ПІ в МА в межах від 95 до 99 перцентилів спостерігалися у 9 (15,0%) та 7 (9,1%) пацієнток відповідно по групах ( $p=0,285$  за  $\chi^2$ ). Особливу увагу привертала кількість випадків перевищення значення ПІ в обох МА  $>99$  перцентилів: 8 (13,3%) пацієнток I групи проти 3 (3,9%) жінок II групи ( $p=0,044$  за  $\chi^2$ ). При цьому частота виявлення декратичних виїмок була вищою: в обох МА у 21 (35,0%) вагітних I групи та у 13 (16,9%) жінок II групи ( $p=0,015$  за  $\chi^2$ ); в одній МА (частіше правій) — у 12 (20,0%) та 40 (51,9%) жінок I та II груп відповідно ( $p<0,001$  за  $\chi^2$ ).

Після розрахунку ризику розвитку ПЕ в жінок тематичних груп відмічався високий ризик її розвитку у 28 (46,7%) пацієнток I групи проти 23 (29,9%) пацієнток II групи ( $p=0,044$  за  $\chi^2$ ). Це свідчило про те, що виникнення РХГ на етапі ранньої плацентарної підвищує ризики розвитку плацентарної



Таблиця 3

**Середні рівні показників співвідношення Sftt-1/PLGF у вагітних жінок тематичних груп, Ме [25%; 75%]**

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I (n=60)	II (n=77)	
Sftt-1 у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	1417,0 [1070,0; 2038,0]	1208,5 [790,4; 2025,0]	0,049
Sftt-1 у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,88 [0,68; 1,48]	0,72 [0,47; 1,20]	0,041
PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	301,6 [183,2; 428,6]	295,1 [183,9; 433,0]	0,795
PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,78 [0,61; 1,10]	0,73 [0,47; 1,14]	0,881
Sftt-1/PLGF у терміні 19–23 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації	4,83 [3,06; 7,20]	4,32 [2,35; 7,41]	0,182
Sftt-1 у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	1405,5 [1130,5; 1955,5]	1646,0 [1157,0; 2886,0]	0,386
Sftt-1 у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	0,45 [0,36; 0,63]	0,51 [0,36; 0,84]	0,486
PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, пг/мл	826,3 [435,1; 1065,5]	433,0 [126,7; 634,4]	0,046
PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації, МоМ	1,63 [0,72; 2,10]	0,92 [0,39; 1,63]	0,178
Sftt-1/PLGF у терміні 32–33 <sup>+</sup> 6 тижнів гестації	2,02 [1,19; 3,98]	5,00 [2,06; 16,44]	0,044

дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень.

Встановлено пряму достовірну кореляцію слабкої сили в парах: наявність РХГ та ПІ в МА >95 перцентилі ( $r=0,19$ ,  $p=0,030$ ), РХГ і вищий рівень ХГЛ у I та II триместрах гестації ( $r=0,20$ ,  $p=0,017$  і  $r=0,19$ ,  $p=0,033$ ). Знижений рівень PAPP-A достовірно асоціювався з випадками ПЕ в анамнезі ( $r=-0,17$ ,  $p=0,049$ ), підвищеним ІМТ ( $r=-0,20$ ,  $p=0,018$ ), високим рівнем ПІ в МА ( $r=-0,33$ ,  $p<0,001$ ), у тому числі при рівнях ПІ >95 перцентилі ( $r=-0,23$ ,  $p=0,008$ ), а також зі зниженим рівнем вільного естріолу — Ез ( $r=+0,19$ ,  $p=0,027$ ). Достовірні зворотні кореляції встановлено між рівнем PLGF та показниками ПЕ в анамнезі ( $r=-0,23$ ,  $p=0,008$ ), рівнем ПІ в МА ( $r=-0,23$ ,  $p=0,007$ ) і вмістом ХГЛ ( $r=-0,22$ ,  $p=0,013$ ). Водночас рівень альфа-фетопроїну (АФП) у досліджених пацієнток прямо асоціювався з підвищеними рівнями ПІ в МА ( $r=+0,17$ ,  $p=0,047$ ) та ХГЛ ( $r=+0,26$ ,  $p=0,003$ ).

Під час дослідження у II триместрі вагітності на межі 19–23<sup>+</sup>6 тижнів гестації для розрахунку ризиків розвитку ПЕ використано показник співвідношення Sftt-1/PLGF, який має предикторну вірогідність >95% (табл. 3).

Відповідно до чинних рекомендацій, у терміні гестації 19–23<sup>+</sup>6 показник співвідношення Sftt-1/PLGF <38 ум. од. характеризував низьку ймовірність розвитку ПЕ. Результат розрахунку >110 ум. од. свідчив про високу ймовірність наявності або розвитку ПЕ протягом 7 діб. Критичним

вважався результат >655 ум. од. у цьому терміні. У терміні гестації 32–33<sup>+</sup>6 нормативні значення змінювалися: <38 ум. од. — низька ймовірність розвитку ПЕ; >85 ум. од. — висока ймовірність наявності або розвитку ПЕ; > 255 ум. од. — критичне значення [11].

Під час оцінювання результатів у I групі в терміні 19–23<sup>+</sup>6 підвищений показник співвідношення відмічався в 6 (10,0%) жінок. У двох випадках йшлося про критичне значення показника: 722 ум. од. і 747 ум. од. В обох випадках вагітність завершилася тяжкою ПЕ з передчасним розродженням (один випадок оперативного та один консервативного розродження). Але різнилися терміни спостереження. При рівні співвідношення 747 ум. од. ПЕ почала розвиватися протягом 48 год після отримання результату. В іншому випадку вагітність під спостереженням була пролонгована ще на 7 тижнів. Але саме в цьому випадку провели ургентний кесарів розтин (КР) у зв'язку з відшаруванням нормально розташованої плаценти на тлі розвитку ПЕ. У чотирьох випадках жінки мали показник співвідношення 117 ум. од., 248 ум. од., 377 ум. од. та 425 ум. од. Через місяць після отримання попереднього результату провели контрольне дослідження в трьох випадках. Результати становили: 248→974, 377→384, 425→431. В усіх випадках вагітність була завершена до 30 тижнів в ургентному порядку у зв'язку з виникненням дистресу плода під час вагітності та тяжкої ПЕ (по два випадки кожного ускладнення).

У II групі показники співвідношення sFlt-1/PLGF в 19–23<sup>+</sup>6 тижня коливалися в межах від 0,56 ум. од. до 341 ум. од. та в середньому становили 4,32 [2,35; 7,41] ум. од. В 1 (1,3%) жінки показник перевищував 110 ум. од. та становив 341 ум. од.. Цей випадок завершився розвитком тяжкої ПЕ в терміні 30 тижнів, передчасним розродженням крізь природні пологові шляхи та, на жаль, загибеллю новонародженого протягом першої доби.

Отже, у терміні 19–23<sup>+</sup>6 підвищений показник співвідношення sFlt-1/PLGF виявили у 6 (10,0%) жінок I групи і в 1 (1,3%) пацієнтки II групи ( $p=0,022$  за  $\chi^2$ ).

Аналіз показників співвідношення sFlt-1/PLGF в 32–33<sup>+</sup>6 тижня в I групі виявив перевищення 85 ум. од. в одному випадку, що супроводжувалося розвитком клінічної картини ПЕ та потребувало негайного передчасного розродження шляхом КР. Післяпологовий період ускладнився проявами генералізованого петехіального висипання та екхімозів, а також відсутністю позитивної динаміки під час післяопераційного лікування щодо нормалізації рівня гемоглобіну та тромбоцитів. У зв'язку з цим пацієнтці рекомендували дослідження крові на активність ADAMTS13. Отриманий результат виявив активність ADAMTS-13 на рівні 2%, наявність прикордонного значення рівня антитіл ADAMTS-13 – 14,5 u/ml. Встановлено діагноз тромботичної тромбоцитопенічної пурпури.

У II групі, навпаки, кількість випадків підвищених результатів sFlt-1/PLGF була вищою – 4 (5,2%) випадки ( $p=0,275$  за  $\chi^2$ ). Показники становили відповідно 182 ум. од. та 304 ум. од. 393,8 ум. од. та 2101 ум. од. Тобто в трьох випадках йшлося про критичне значення співвідношення sFlt-1/PLGF. У двох пацієнток вагітність завершилася передчасно (рівні sFlt-1/PLGF – 304 ум. од. та 2101 ум. од.) шляхом ургентного КР з приводу пізнього ЗРП та сполучення ЗРП та ПЕ в одному випадку. При співвідношенні 393,8 ум. од. вагітність завершилася своєчасними пологами крізь природні статеві шляхи. А в пацієнтки зі значенням співвідношення

sFlt-1/PLGF 182 ум. од. виникла ПЕ середнього ступеня в 37 тижнів. Її провели КР в ургентному порядку.

Сьогодні недостатньо відомостей про значення надзвичайно високих рівнів співвідношення sFlt-1/PLGF. Але дослідження, проведені у світі, довели, що загалом перинатальна смертність становить 62,1% до 24 тижнів; тяжка захворюваність перевищує 50% до 29 тижнів, але зникла після 34 тижнів. Серйозна материнська захворюваність є високою на будь-якому терміні вагітності [11]. Ці результати потребують подальшого ретельного вивчення.

Отже, комбінований скринінг на ПЕ, розроблений Fetal medicine foundation, дає змогу оцінити індивідуальний ризик пацієнтки в розвитку ПЕ вже на ранніх термінах вагітності.

## Висновки

Показники PRISCA-1, PLGF, ПІ в МА, а також розрахунок ризику розвитку ПЕ у I триместрі за допомогою калькулятора FMF слід використовувати для формування групи ризику розвитку плацента-асоційованих ускладнень.

Показники ПІ в МА >99 перцентилів в I триместрі вагітності в поєднанні зі зниженням RAPP-A <0,45 МоМ необхідно вважати критичними.

Виникнення РХГ на етапі ранньої плаценталізації підвищує ризики розвитку плацентарної дисфункції та пов'язаних із нею акушерських ускладнень. Для жінок із РХГ в I триместрі вагітності більш притаманним є ризик виникнення ранньої ПЕ, тоді як відсоток розвитку пізньої ПЕ з і/або без ЗРП частіше вищий у жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі без формування РХГ.

Визначення рівня критичного показника співвідношення sFlt-1/PLGF потребує ретельного спостереження за вагітною з обов'язковою оцінкою не тільки клінічних даних, але й показників цього співвідношення в динаміці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Alanjari A, Wright E, Keating S, Ryan G, Kingdom J. (2013). Prenatal diagnosis, clinical outcomes, and associated pathology in pregnancies complicated by massive subchorionic thrombohematoma (Breus' mole). *Prenatal diagnosis*. 33 (10): 973–978.
2. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. (2007). Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* (London, England). 369 (9575): 1791–1798.

3. Bondick CP, Das JM, Fertel H. (2022). Subchorionic Hemorrhage. In StatPearls. StatPearls Publishing.
4. Brownfoot, FC, Hastie R, Hannan NJ, Cannon P, Tuohey L et al. (2016). Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 214 (3): 356.e1-356.e15.
5. Charnock-Jones DS, Kaufmann P, Mayhew TM. (2004). Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta*. 25 (2-3): 103-113.
6. Ozkaya E, Altay M, Gelişen O. (2011). Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 31 (3): 210-212.
7. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. (2014). Innate immune system and preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 5: 244.
8. Romo A, Carceller R, Tobajas J. (2009). Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 6 (3): 332-336.
9. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. (2013). Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 40 (4): 548-550.
10. Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). (2009). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*. 15 (4): 409-421.
11. Villalain C, Herraiz I, Valle L, Mendoza M, Delgado JL, Vázquez-Fernández M et al. (2020). Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Extremely High Values for the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PLGF (Placental Growth Factor) Ratio. *Journal of the American Heart Association*. 9 (7): e015548.

#### Відомості про авторів:

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

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

Стаття надійшла до редакції 10.09.2022 р.; прийнята до друку 11.12.2022 р.

УДК 618.11+616.346.2-053-089

## Ю.Є. Коробко, В.С. Коноплицький, С.В. Клименко

### Апендикулярно-генітальний синдром у структурі «гострого живота» в дітей

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 16-21; doi 10.15574/PP.2022.92.16

**For citation:** Korobko Ye, Konoplytsky VS, Klymenko SV. (2022). Appendicular-genital syndrome in the structure of «acute abdomen» in girls. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 16-21. doi 10.15574/PP.2022.92.16.

Запалення придатків матки як окрема патологія, так і при апендикулярно-генітальному синдромі (АГС) призводить до порушення оваріального, гістогематичного і фолікулярного бар'єрів, що в майбутньому може спричинити порушення репродуктивної функції, первинної безплідності, порушення менструального циклу, розвитку спайкового процесу в малому тазі, а також до больового синдрому.

**Мета** — проаналізувати частоту виявлення АГС серед дитячого населення; привернути увагу медичного персоналу до цієї патології.

**Матеріали та методи.** У період 2019–2022 рр. до клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова госпіталізовано 310 пацієнток із гострим апендицитом і гінекологічною патологією. Із них 227 (73,23%) дівчат прооперовано з приводу гострого апендициту, 70 (22,58%) пацієнток мали гінекологічну проблему. У 13 (4,19%) пацієнток виявлено АГС.

**Результати.** Питома вага АГС серед монопатології апендикса і придатків матки становила 4,19%. Усі діти з АГС мали абдомінальний больовий синдром на момент госпіталізації. Більшість пацієнток мали локалізацію больового синдрому в правій здухвинній ділянці та над лоном. За даними ультразвукового дослідження, у 10 (76,92%) пацієнток відмічалися патологічні зміни в придатках матки, у 5 (38,46%) пацієнток — ознаки запальної трансформації апендикса. Усіх дітей з АГС прооперували. У 4 (30,77%) пацієнток оперативне втручання завершило видаленням придатка матки внаслідок некрозу тканини на тлі перекруту.

**Висновки.** Отже, при патології матки і придатків та апендикса слід проводити ревізію органів черевної порожнини. Згідно з клінічними протоколами та нашими судженнями, необхідно видаляти апендикс при катаральних змінах у стінці апендикса. Показаннями до аднексектомії є некроз придатків матки, злоякісні новоутворення придатків матки. У сумнівних випадках щодо локалізації вогнища патології слід проводити діагностичну лапароскопію.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перекрут придатків матки, гострий апендицит, апендикулярно-генітальний синдром, дівчата, операція, синдром «гострого живота», лапароскопія, лапаротомія.

## Appendicular-genital syndrome in the structure of «acute abdomen» in girls

Y. Ye. Korobko, V. S. Konoplytsky, S. V. Klymenko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Inflammation of the appendages of the uterus as a separate pathology and in appendicular-genital syndrome (AGS) leads to a violation ovarian, histogematic and follicular barriers, which in the future can cause reproductive function disorders, primary infertility, menstrual cycle disorders, the development of adhesions in the pelvis, as well as pain syndrome.

**Purpose** — to analyze the frequency of detection of ACS among the children's population; to draw the attention of medical personnel to this pathology.

**Materials and methods.** In the period 2019–2022, to the Pediatric Surgery Clinic of the National Pirogov Memorial Medical University 310 patients with acute appendicitis and gynecological pathology were hospitalized. Of them, 227 (73.23%) girls were operated on for acute appendicitis, 70 (22.58%) patients had a gynecological problem. ACS was detected in 13 (4.19%) patients.

**Results.** Specific weight AGS among monopathology of the appendix and uterine appendages was 4.19%. All children from AGS had abdominal pain syndrome at the time of hospitalization. Most of the patients had localization of the pain syndrome in the right pubic area and above the pubis. According to the ultrasound examination of pathological changes in the appendages of the uterus were noted in 10 (76.92%) patients, signs of inflammatory transformation of the appendix were observed in 5 (38.46%) patients. All children from AGS were operated. In 4 (30.77%) patients, surgical intervention was completed by removal of the uterine appendage due to tissue necrosis on the background of torsion.

**Conclusions.** So, when pathology of the uterus and appendages and appendix were detected, it should be followed conduct revision of abdominal organs. According to clinical protocols and our judgment, it is necessary to remove the appendix in case of catarrhal changes in the wall of the appendix. Indications for adnexectomy are necrosis of uterine appendages, malignant neoplasms of uterine appendages. In doubtful cases, a diagnostic laparoscopy should be performed regarding the localization of the pathology focus.

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. Informed consent of the children's parents was obtained for the research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** torsion of uterine appendages, acute appendicitis, appendicular-genital syndrome, girls, surgery, «acute abdomen» syndrome, laparoscopy, laparotomy.

## Вступ

Проблема вчасної діагностики та лікування гострого апендициту в дитячому віці на сьогодні залишається актуальною. Частота цієї патології становить 20–21 випадок на 10 тис. населення в Україні, частота гострого апендициту в країнах Європи та США сягає 7–12%. Гострий апендицит займає знач-

ний сектор за кількістю оперативних втручань порівняно з іншими патологіями, оперативні втручання з приводу гострого апендициту становлять близько 60–75% усіх оперативних втручань у невідкладній хірургії. Летальність при гострому апендициті серед дорослого та дитячого населення в Україні спричинена такими факторами: тяжкістю захворювання — 19,7%;

пізньою госпіталізацією — 46,1%; технічними помилками під час операції — 5,2%; тактичними помилками — 6,8%; дефектами післяопераційного лікування — 7,7%; супутніми захворюваннями — 9,3%; пізнім зверненням до лікувальних закладів — 5,2% [10,11].

«Гострий живіт» у дівчат-підлітків може бути спричинений різними патологічними станами. Часто цими причинами можуть бути хірургічні та гінекологічні, а в деяких випадках можливе поєднання цих станів, що значно ускладнює диференційну діагностику і подальше своєчасне лікування. На жаль, у деяких випадках, особливо при перекруті придатків, спричиненому об'ємним утворенням, неправильна хірургічна тактика щодо придатків матки призводить до необґрунтованого їх видалення, що в майбутньому може призводити до зниження репродуктивного потенціалу нації. У дівчат-підлітків, за даними літератури, клініка «гострого живота» найчастіше викликається об'ємними утвореннями малого таза — 16–35%, сальпінгоофоритом — 30,8–53,8%, вродженими аномаліями розвитку матки і піхви — 15%, овуляторним синдромом та апоплексією яєчника — 19%, гострим апендицитом — 17%, перекрутом придатків — 6% [2,4].

Джерела літератури стверджують про наявність хоча б мінімальних запальних змін у придатках матки при первинній локалізації запального процесу в апендикулярному відростку в 30% пацієнток, що підлягають оперативному втручання з приводу гострого апендициту. Вищезазначені зміни в маткових трубах та яєчниках зазвичай представлені у вигляді сальпінгоофориту. За такої ситуації слід називати цю поєднану патологію апендикулярно-генітальним синдромом (АГС) [3]. Уперше АГС як нозологічна одиниця затверджений у 1951 р. на Міжнародному конгресі гінекологів у Франції. Частота цього патологічного стану становить 12–68% [5].

Слід зауважити, що на сьогодні при АГС немає чітко визначеної тактики щодо видалення апендикса або придатків матки. Він не входить до переліку міжнародної класифікації хвороб останнього перегляду. Вторинну патологію в такому разі вносять до медичної карти стаціонарного хворого як ускладнення основного захворювання. Тому провести ретроспективний статистичний аналіз на певній території досить складно. Запалення придатків матки як окрема патологія, так і при АГС призводить до порушення оваріального, гістогематичного і фоліку-

лярного бар'єрів, що в майбутньому може спричинити порушення репродуктивної функції, первинну безплідність, порушення менструального циклу, розвиток гіпергонадотропного гіпогонадізму, спайкового процесу в малому тазі та больового синдрому [3].

Для розуміння механізму розвитку АГС необхідно відмітити анатомічні особливості тазово-абдомінального анатомічного «сегмента». Отже, слід нагадати, що матка і придатки мають спільну іннервацію з дистальним відділом клубової кишки, сигмоподібною, ободовою, прямою кишкою, а це спричиняє складнощі в диференційній діагностиці між гострим апендицитом і гінекологічною патологією [1]. У правій здухвинній ділянці в деяких пацієнтів існує непостійна зв'язка ligamentum appendiculoovaricum (зв'язка Clado), що спричиняє міграцію запального процесу з апендикса до правих придатків матки і навпаки [9]. Як зазначено вище, однією із найчастіших захворювань серед гострої гінекологічної патології є перекрут придатків матки. Частіше (3:2) перекрут придатків трапляється справа. Це пов'язано зі значним простором навколо придатка матки порівняно із лівим боком, де даний простір заповнений сигмоподібною кишкою. Також значну роль у мобільності правого придатка відіграє лабільна сліпа кишка [7].

**Мета** дослідження — проаналізувати частоту виявлення АГС серед дитячого населення; привернути увагу медичного персоналу до цієї патології.

### Матеріали та методи дослідження

У період 2019–2022 рр. до стаціонарного відділення клініки дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова госпіталізовано 310 пацієнток із гострим апендицитом і гінекологічною патологією. Із них 227 (73,23%) дівчат прооперовано з приводу гострого апендициту, 70 (22,58%) пацієнток мали гінекологічну проблему. У 13 (4,19%) пацієнтів виявлено АГС.

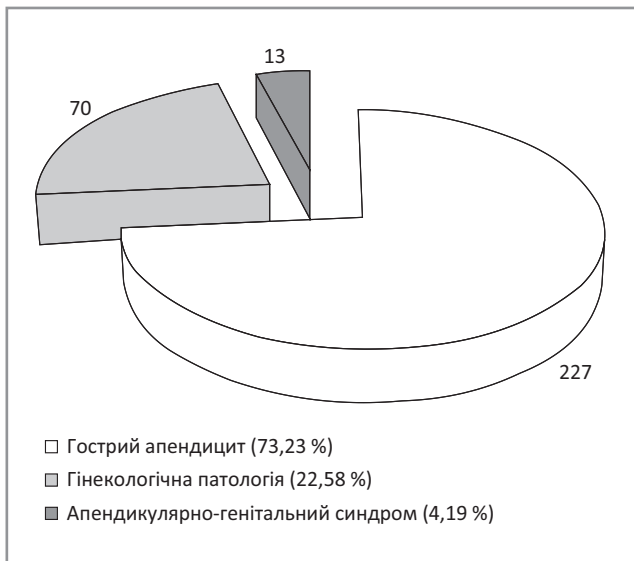
Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

Визначено питому вагу АГС серед хворих із патологією апендикса або придатків матки.



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 1.** Кількість пацієнтів із гострим апендицитом, гінекологічною патологією та апендикулярно-генітальним синдромом, які брали участь у дослідженні

Виявлено, що частка дівчат із таким синдромом становила 4,19% (рис. 1).

Щодо сезонності захворювання слід зазначити, що всі пацієнти із АГС мали патологію в так званий «період загострення» — в осінній або весняний період — відповідно 10 (76,92%) і 3 (23,07%) пацієнтки.

Усі діти, у яких встановлено АГС, мали абдомінальний больовий синдром на момент госпіталізації до приймального відділення. Локалізація больового синдрому була такою: біль у правій здухвинній ділянці — 4 (30,77%) пацієнтки; у правій здухвинній ділянці та над лоном — 6 (46,15%) пацієнток; у правій здухвинній ділянці і правому підребер'ї — 1 (7,69%) пацієнтка; абдомінальний больовий синдром по всій гіпогастральній ділянці — 1 (7,69%) пацієнтка; больовий синдром по лівому фланку, слабо позитивний симптом Пастернацького зліва — 1 (7,69%) пацієнтка. В 1 (7,69%) пацієнтки в анамнезі відмічалася міграція болю (позитивний симптом Кохера). Слід зазначити, що більшість пацієнток госпіталізовані до стаціонару з підозрою на гострий апендицит, у ході подальшого дообстеження клінічна думка з приводу ураження гінекологічної системи мала місце.

Усі діти з АГС прооперовані. На момент оперативного втручання у 3 (23,08%) дівчат тривалість захворювання становила до 1 доби, у 5 (38,46%) пацієнток — 2 доби, у 4 (30,77%) дівчат — 3 доби, в 1 (7,69%) хворій — 4 доби.

Щодо температурної реакції, то тільки в 3 (23,08%) дівчат відмічалася підвищення

температури тіла до субфебрильних значень. Менструація на момент первинного огляду в приймальному відділенні спостерігалася в 1 (7,69%) дівчинки (4 доба). У 12 (92,3%) пацієнток відмічався нерегулярний менструальний цикл. У дівчат із АГС больовий синдром при менструаціях тривав 2–6 діб, уперше менструації з'явилися у віці 12–13 років.

За даними загального аналізу крові, у 8 (61,54%) пацієнток спостерігався лейкоцитоз у межах  $10,09 \times 10^9/\text{л}$  —  $28,47 \times 10^9/\text{л}$ . У 4 (30,77%) пацієнток відмічалася підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у межах 14–46 мм/год.

У дітей з АГС здебільшого зустрічається тазове положення апендикса, що і спричиняє поєднане запалення апендикса і придатків матки. Також при тазовому розташуванні відростка до його запалення можуть приєднуватися реактивні зміни в стінці прямої кишки і сечового міхура, що супроводжується розрідженням випорожнень та незначними запальними змінами в загальному аналізі сечі. Проте, за даними загального аналізу сечі, у всіх наших пацієнток не виявлено значущих змін, лише в деяких відмічено ацетон сечі та незначну кількість слизу.

Усім дівчатам з АГС виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та порожнини таза трансабдомінально. У 10 (76,92%) пацієнток відмічалися патологічні зміни в придатках матки і тільки в 5 (38,46%) пацієнток — ознаки запальної трансформації апендикса. На нашу думку, вищий відсоток виявленої гінекологічної патології в дівчат порівняно з гострим апендицитом пояснюється тим, що в групі дівчат, які мали АГС, у більшості випадків виявлена об'ємна патологія придатків матки, яка краще візуалізується під час ультразвукового обстеження, і відповідно при цій патології ультразвукове обстеження має вищий рівень чутливості та специфічності порівняно з відносно малооб'ємним апендиксом.

Усі пацієнтки з АГС проліковані оперативно. У 9 (69,23%) пацієнток, на думку оперуючої бригади хірургів, патологічний процес при АГС розпочався з придатків матки і поширився на апендикс вторинно. У 4 (30,77%) пацієнтів первинно запалився апендикс, після чого запалення поширилося в порожнину малого таза.

У 4 (30,77%) пацієнток оперативне втручання завершилося видаленням придатка матки внаслідок некрозу тканини на тлі перекруту. Із цих 4 пацієнток 1 дівчинка хворіла протя-

гом 1 доби, 2 пацієнтки — протягом 2 діб, 1 дівчина — протягом 4 діб. Враховуючи знахідки — ознаки некрозу — рішення щодо видалення органу проводилося колегіально у складі інтраопераційного консилиуму із залученням лікарів дитячих гінекологів. Проте слід зауважити, що існують дослідження, що демонструють можливість ліквідації перекруту без видалення придатків матки навіть із тривалістю перекруту в терміні до 3 діб [6]. Необхідно пам'ятати, що некроз придатків матки залежить ще і від інших факторів, таких як жорсткість перекруту, довжина ніжки об'ємного утворення, довжина придатка матки, тривалість захворювання (до настання моменту перекруту).

У 100% пацієнтів з АГС проведено апендектомію. Важливо зазначити, що, за даними гістологічного дослідження апендикса, у 4 (30,76%) пацієнток відмічалися деструктивні форми апендициту, у 9 (69,23%) — катаральний апендицит. Можна припустити, що в деяких випадках апендикс можна було не видаляти при його незначних змінах, з огляду на те, що 9 (69,23%) пацієнток із групи мали катаральну форму запалення відростка. Такі зміни в апендиксі (при катаральній стадії) можливі за механічного пошкодження апендикса, особливо якщо апендектомія проводиться з технічними труднощами, що пов'язано з локалізацією та анатомічною будовою відростка. Проте, відповідно до чинних протоколів із дитячої хірургії, навіть незначні запальні зміни в апендиксі є показанням до апендектомії [8].

Усім пацієнтам з АГС у післяопераційному періоді призначено інфузійну, знеболювальну терапію, антибіотикотерапію, що включала зазвичай два препарати — цефалоспорин III–IV покоління, препарат із групи метранідазолу. З ускладнень в 1 (7,69%) пацієнтки відмічалася клініка ранньої спайкової кишкової непрохідності, що, на нашу думку, пов'язано з поширенням запального процесу на очеревину у вигляді дифузного-серозно-гнійного перитоніту.

### Клінічний випадок

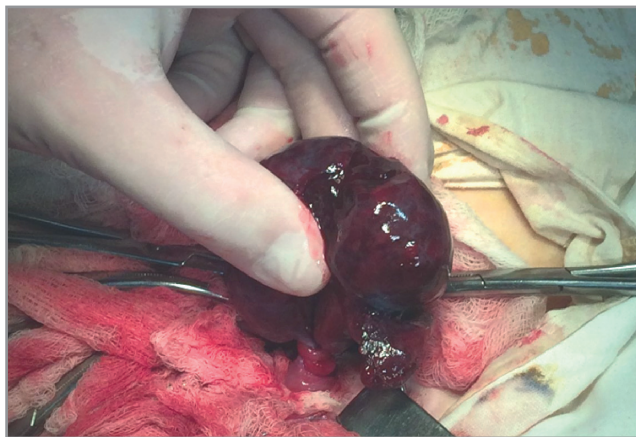
*Дівчинка К.*, віком 6 років, звернулася до приймального відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні зі скаргами на біль у животі, блювання, підвищення температури тіла до 38°C, які з'явилися протягом 2 діб. На момент огляду дитина мала нормальну температуру тіла. Біль локалізувався в правій здухвинній ділянці та над лоном, де відмічалися

напруження м'язів передньої черевної стінки, позитивні симптоми подразнення очеревини (Щоткіна—Блюмберга, болючість при перкусії за Шурінком, позитивний симптом Воскресенського). У загальному аналізі крові відмічено лейкоцитоз ( $13,0 \times 10^9/\text{л}$ ). У загальному аналізі сечі значущих змін не виявлено. За даними ультразвукового обстеження відмічено вільну рідину товщиною 10,2 мм у черевній порожнині. У правій здухвинній ділянці візуалізовано апендикс зі стінкою 2 мм, товщиною 4,7 мм, з нерівними, нечіткими контурами, правий придаток збільшений у розмірах  $65 \times 47$  мм (порівняно з лівим  $21 \times 12$  мм), ехогенність підвищена, неоднорідний. У режимі доплерографії кровоплин у правому придатку чітко не простежено. За даними ультразвукового обстеження органів черевної порожнини і таза сформульовано медичний висновок «Перекрут правого придатка, запальна трансформація апендикса». Після передопераційної підготовки дитині за ургентними показаннями виконано оперативне втручання відкритим методом — видалення придатків матки справа, апендектомію, санацію черевної порожнини (рис. 2, 3, 4). Видалення придатка матки проведено після інтраопераційного консилиуму із залученням лікаря-гінеколога. Встановлено післяопераційний діагноз «Перекрути правих придатків матки, вторинний апендицит, геморагічний пельвіоперитоніт». У післяопераційному періоді призначено інфузійну терапію протягом 3 діб, антибіотикотерапію, що включала цефалоспорин III покоління, метранідазол, нестероїдні протизапальні засоби, спазмолітики, протягом 1 доби — транексамову кислоту. Післяопераційний період перебігав без ускладнень.

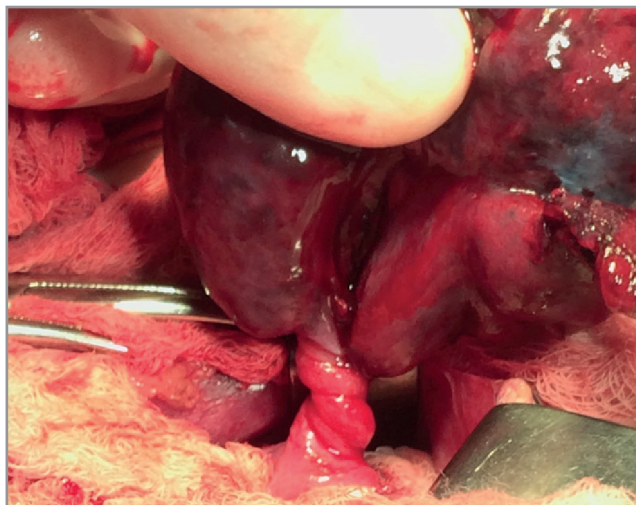
На рисунку 2 видно перекручений правий придаток матки темно-багряного кольору з імбібіцією тканини кров'ю, що свідчить про некротичні зміни в придатку, а відповідно є показанням до його видалення. Усунення перекруту не проводили з метою запобігання вивільнення токсичних продуктів розпаду та іонів  $K^+$  у кров'яне русло по типу «краш-синдрому».

На рисунку 3 чітко видно місце перекруту на короткій ніжці високої жорсткості, що за короткий період призвело до некротичних змін у правому придатку.

На рисунку 4 видно помірну ін'єкцію судинами апендикса, незначний набряк його, що макроскопічно відповідає вторинно зміненому апендикулярному відростку. Саме з цих причин



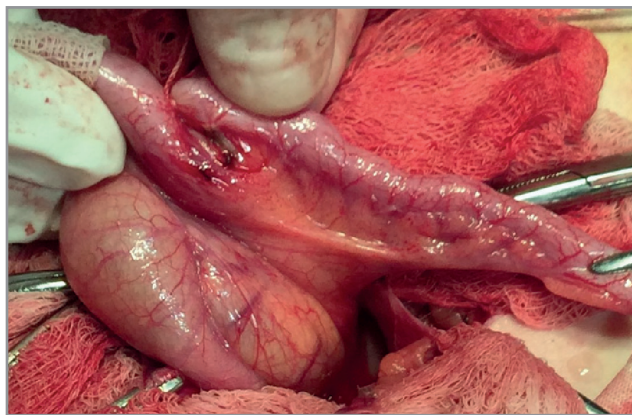
**Рис. 2.** Некротизований правий придаток матки внаслідок перекруту



**Рис. 3.** Місце перекруту правого придатка матки на 720°

прийнято рішення видалити відросток лігатурним антеградним способом.

У вказаному клінічному випадку наглядно показано АГС, першопричиною якого був перекрут придатка матки з некрозом. Перекрут придатка спричинив катаральні (вторинні) зміни в апендиксу, який прилягав до придатка, що наглядно демонструє інтраопераційне фото. Згідно з клінічними протоколами, у складі інтраопераційного консиліуму у складі чергових хірургів, лікаря-гінеколога та лікаря-анестезіолога прийнято рішення щодо видалення вторинно-зміненого апендикса після видалення некротизованого придатка матки.



**Рис. 4.** Вторинний апендицит, запалений унаслідок первинного вогнища в порожнині малого таза

### Висновки

Отже, при патології матки і придатків слід проводити ревізію органів черевної порожнини. Також потрібно звертати увагу на стан апендикса, особливо в разі його тазового розташування. Або, навпаки, коли є чіткі інтраопераційні ознаки запалення апендикса, необхідно проводити ревізію не тільки органів черевної порожнини, але й порожнини малого таза. На сьогодні не існує чіткого алгоритму дій щодо незначно зміненого апендикса при первинному патологічному вогнищі порожнини малого таза. Згідно з клінічними протоколами та нашими судженнями, слід видаляти апендикс при катаральних змінах у стінці апендикса для попередження ускладнень у майбутньому. Безсумнівними показаннями до аднексектомії є некроз придатків матки, злаякісні новоутворення придатків матки. У сумнівних випадках щодо локалізації вогнища патологічних процесів потрібно проводити діагностичну лапароскопію, що дає змогу краще проревізувати черевну порожнину і порожнину малого таза, ніж апендиктомний доступ у правій здухвинній ділянці. На нашу думку, враховуючи частоту виявлення патології, було б доцільно внести АГС до переліку міжнародної класифікації хвороб і до клінічних протоколів України.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Bodnar BM, Khoma MV, Unhuryan AM, Khashchuk VS, Pasternak II. (2011). Hostra hinekolohichna patolohiia v urhenthii dytiachii khirurhii. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 10 (4): 100–101. [Боднар БМ, Хома МВ, Унгарін АМ, Хашук ВС, Пастернак ІІ. (2011). Гостра гінекологічна патологія в ургентній дитячій хірургії. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 10 (4): 100–101].
2. Fatkina OA, Sibirskaya EV, Poddubnyy IV, Glybina TM. (2014). Algoritm obsledovaniya i lecheniya devochek s appendikulyarno-genitalnym sindromom. Problemy na patologiya v urgenthii dityachii khirurhii. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 10 (4): 100–101].



- reproduksii. 1: 33–40. [Фаткина ОА, Сибирская ЕВ, Поддубный ИВ, Глыбина ТМ. (2014). Алгоритм обследования и лечения девочек с аппендикулярно-генитальным синдромом. Проблемы репродукции. 1: 33–40].
3. Gerasimova TV, Gopchuk EN. (2017). Appendicular-genital syndrome in pediatric gynecology. Health of woman. 7: 11–13. [Герасимова ТВ, Гопчук ОМ. (2017). Апендикулярно-генітальний синдром у дитячій гінекології. Здоровье женщины. 7 (123): 11–13]. doi: 10.15574/HW.2017.123.11.
  4. Hnatenko OV, Prokopenko AM. (2016). Hostryi zhyvit u molodykh zhinok ta divchat-pidlitkiv (Doctoral dissertation). Kharkiv. [Гнатенко ОВ, Прокопенко АМ. (2016). Гострий живіт у молодих жінок та дівчат-підлітків. Kharkiv].
  5. Horbatiuk OM. (2016). Surgical Management of Acute Appendicular Genital Syndrome in Girls. Akusherstvo. Hinekologhiia. Henetyka. 2 (1): 49–51.
  6. Konopliyskyi VS, Korobko YU. (2021). Assessment of the influence of uterine appendages torsion on their pathomorphological changes in the experiment. Wiad Lek. 74 (8): 1876–1884.
  7. Korovin SA, Dzyadchik AV, Galkina YaA, Sokolov YuYu. (2016). Laparoskopicheskiye vmeshatelstva u devochek s perekrutami pridakov matki. Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii. anesteziologii i reanimatologii. 6 (2): 73–79. [Коровин СА, Дзядчик АВ, Галкина ЯА, Соколов ЮЮ. (2016). Лапароскопические вмешательства у девочек с перекрутами придатков матки. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 6 (2): 73–79].
  8. MOZ Ukraine. (2004). Protokol vid 30.03.2004 No. 88-Adm. Pro zatverdzhennya protokoliv likuvannya ditey zi spetsialnosti «Dityacha khirurgiya». [МОЗ України. (2004). Протокол від 30.03.2004 № 88-Адм. Про затвердження Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча хірургія»].
  9. Parashchuk YuS, Hryshchenko MH, Parashchuk VYu, Safonov RA. (2017). Operatyvna hinekologhiia: navch. posibnyk. Kharkiv: KhNMU, 132. [Парашчук ЮС, Грищенко МГ, Парашчук ВЮ, Сафонов РА (2017). Оперативна гінекологія: навч. посібник. Харків: ХНМУ, 132].
  10. Pogorilyi VV, Konopliyskyi VS, Navrotskyi VA, Korobko UE. (2019). Analysis of unsatisfactory results of treatment of acute appendicitis in children. Paediatric Surgery. Ukraine. 4 (65): 30–34. [Погорілий ВВ, Коноплицький ВС, Навроцький ВА, Коробко ЮЄ. (2019). Аналіз незадовільних результатів лікування гострого апендициту у дітей. Хірургія дитячого віку. 4 (65): 30–34]. doi: 10.15574/PS.2019.65.30.
  11. Rusak PS, Tolstanov OK, Rybalchenko VF, Stakhov VV, Voloshin YL. (2020). Problematic issues of diagnosis and treatment of acute appendicitis in children. Paediatric Surgery. Ukraine. 3 (68): 28–36. [Русак ПС, Толстанов ОК, Рибальченко ВФ, Стахов ВВ, Волошин ЮЛ. (2020). Проблемні питання діагностики та лікування гострого апендициту у дітей. Хірургія дитячого віку. 3 (68): 28–36]. doi: 10.15574/PS.2020.68.28.

#### Відомості про авторів:

**Коробко Юрій Євгенійович** — аспірант каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>.

**Коноплицький Віктор Сергійович** — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої хірургії Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>.

**Клименко Сергій Васильович** — лікар-хірург дитячий хірургічного відділення КНП ВОР «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня».

Адреса: м. Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108.

Стаття надійшла до редакції 02.09.2022 р.; прийнята до друку 11.12.2022 р.

UDC 616.12+616.3+616.62/-007.46-053.2

A. Khanam, Sh. Abqari, R.A. Khan

## Congenital heart defects in children with Gastro-intestinal malformations

J. Nehru Medical College of Aligarh Muslim University, Aligarh, India

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 22-27; doi 10.15574/PP.2022.92.22

**For citation:** Khanam A, Abqari Sh, Khan RA. (2022). Congenital heart defects in children with Gastro-intestinal malformations. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 22-27. doi 10.15574/PP.2022.92.22.

**Background.** Congenital malformations of the gastrointestinal (GI) tract are common birth defects detected in the neonatal period and usually present with signs of GI obstruction which at times can be life threatening. Anorectal malformations are among the more frequent congenital anomalies. The co-occurrence of congenital heart defect (CHD) along with GI malformation can significantly affect the natural history of either defect.

**Purpose** — to study the prevalence of GI malformations in children with CHD and study the risk factors.

**Materials and methods.** A total 100 patients of GI malformations were enrolled out of which 66 (66%) were males and 34 (34%) were females. All patients with any GI malformations (anorectal malformation, tracheoesophageal fistulae, anterior abdominal wall defects) presenting to Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Paediatric Cardiac unit, Pediatric and Pediatric surgery outpatient department (OPD) as well as In-patient department (IPD) between October 2019 to October 2021 were included in study. A detailed history and examination was done followed by echocardiography and the prevalence of CHD among GI malformation was observed and risk factors were studied.

**Results.** Most common GI anomaly was anorectal malformation (71%) followed by tracheoesophageal fistula (17%), CHD was seen in 14 children. Most common heart defect was ventricular septal defect (VSD) (43%) followed by patent ductus arteriosus (PDA) (36%) and atrial septal defect (ASD) (14%). Among cases with anorectal malformation, CHDs was seen in 10% and the most common defect was VSD (43%). Forty one percent of cases with tracheoesophageal fistula had CHDs with PDA (57%) being the most common underlying defect. Functional heart defects were present in 28 children of GI malformations.

**Conclusions.** The coexistence and severity of CHD in patients with GI malformation can have prognostic implications. Thus, early cardiac evaluation should be performed in every case of GI malformation, preferably with echocardiography. This is likely to help in the risk stratification as well as management of such children.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Study is approved by Ethical Committee of the Institution. Informed consent of patients was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, gastrointestinal malformation, congenital heart defect, tracheoesophageal fistula, anorectal malformations, ventricular septal defect.

## Вроджені вади серця в дітей з вадами розвитку шлунково-кишкового тракту

A. Khanam, Sh. Abqari, R.A. Khan

Медичний коледж Дж. Неру Алігарзького мусульманського університету, Алігар, Індія

**Вступ.** Вроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є поширеними вродженими дефектами, які виявляються в неонатальному періоді та зазвичай супроводжуються ознаками шлунково-кишкової непрохідності, які інколи можуть бути небезпечними для життя. Аноректальні вади розвитку належать до найчастіших вроджених аномалій. Поєднання вродженої вади серця (ВВС) із вадою розвитку ШКТ може істотно вплинути на природний перебіг будь-якої вади.

**Мета** — вивчити поширеність вад розвитку ШКТ в дітей з ВВС та виявити фактори ризику.

**Матеріали та методи.** Усього залучено 100 пацієнтів із вадами розвитку ШКТ, із них — 66 (66%) хлопчиків і 34 (34%) дівчинки. Усіх пацієнтів із будь-якими вадами розвитку ШКТ (аноректальні вади розвитку, трахеоезохімічні нориці, дефекти передньої черевної стінки), які надходили до відділення інтенсивної терапії новонароджених, дитячого кардіологічного відділення, амбулаторного відділення дитячої та дитячої хірургії, а також стаціонарного відділення в період із жовтня 2019 року до жовтня 2021 року, включили в дослідження. Проведено детальний анамнез і обстеження з подальшою ехокардіографією, виявлено поширеність ВПС серед вад розвитку ШКТ, вивчено фактори ризику.

**Результати.** Найпоширенішою аномалією ШКТ була аноректальна мальформація (71%), за якою слідувала трахеоезохімічна нориця (17%), ВПС спостерігалися в 14 дітей. Найчастішою вадою серця був дефект міжшлуночкової перегородки (43%), за яким слідували відкрита артеріальна протока (36%) і дефект міжпередсердної перегородки (14%). Серед випадків аноректальної мальформації ВПС зустрічалися в 10%, а найчастішим дефектом був дефект міжшлуночкової перегородки (43%). 41% випадків із трахеоезохімічною фістулою мали ВПС, із відкритою артеріальною протокою — 57%, що є найчастішим основним дефектом. Функціональні вади серця виявлені у 28 дітей із вадами розвитку ШКТ.

**Висновки.** Співіснування і тяжкість ВПС у пацієнтів із вадами розвитку ШКТ можуть мати прогностичне значення. Отже, у кожному випадку вади розвитку ШКТ слід проводити ранню кардіологічну оцінку, переважно за допомогою ехокардіографії. Це може допомогти в стратифікації ризику, а також у веденні таких дітей.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Дослідження схвалено Локальним етичним комітетом установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, вада розвитку шлунково-кишкового тракту, вроджена вада серця, трахеоезохімічний свищ, аноректальні вади розвитку, дефект міжшлуночкової перегородки.



## Introduction

All organ systems within the body can be affected by congenital anomalies (CA). The cardiovascular system is the most common system followed by musculoskeletal and genitourinary system [23] whereas in another study, the most commonly affected system was gastrointestinal (GI) system followed by musculoskeletal system [5]. Congenital heart defects (CHDs) affect approximately 5 to 10 per 1000 live births while the occurrence of GI malformations has been reported to be between 1.3 to 1.8 per 1000 live births. The most frequent GI malformation is anorectal malformations (ARM) with an incidence of 1 in 2000 live births [12]. Other GI anomalies include tracheoesophageal fistula (TEF) and anterior abdominal wall defects with an incidence of 1 in 3000–4500 live births [4] and 5 per 10000 live births respectively [20].

The co-occurrence of CHDs along with GI malformations is commonly described with about 20% of patients with major GI malformations can have an associated CHD, particularly amongst those with recognised syndromes [6,17,25].

The study is **aimed** to look into the burden of CHD in these patients so that early measures can be instituted. The spectrum of CHD is also important to know as an innocuous small restrictive ventricular septal defect (VSD) or a patent foramen ovale (PFO) will not have much of an effect as compared to a complex cyanotic heart disease. Similarly a duct dependent circulation is an equal emergency as an obstructed ARM which require tacking of both the conditions simultaneously and coordination of both the specialities.

**The purpose** of the study – to study the prevalence of GI malformations in children with CHD and study the risk factors.

## Materials and methods

This is a cross sectional observational study in which first 100 patients with GI malformation presenting to our hospital were included in the study and incidence of CHD was observed among those children.

**Sample size:** It is calculated by the formula  $4pq/l^2$  where 'l' is an absolute error, 'p' is a prevalence known from earlier studies, 'q' is a 100 minus 'p', 'l' is an allowable error (taken here as 10%). The size of study is N=95.16. If we add 5% non-response rate, the total sample size is 99.66 (~ 100).

All the patients coming to the hospital with any GI malformations were first screened by history (including maternal risk factors) and examination

followed by echocardiography. Informed consent was taken before screening. The prevalence of CHD among GI malformations was calculated. Risk factors associated with GI malformations with or without CHD was also studied.

**Place of Study.** Neonatal Intensive Care Unit (NICU), Pediatrics & Pediatric surgery outpatient & ward, Pediatric Cardiac unit – Department of Pediatrics, Jawaharlal Nehru Medical College, AMU, Aligarh.

**Inclusion criteria.** All patients with any GI abnormality (ARM, TEF, anterior abdominal wall defects, anomalies associated with any syndromes).

**Exclusion criteria.** Parents not giving consent.

## Outcome measures

**Primary outcome measures.** Prevalence and spectrum of CHDs in children with GI malformations.

**Secondary outcome measures.** Risk factors in children associated with GI malformations with or without CHDs.

**Ethical considerations.** Study is approved by Ethical Committee of the Institution.

**Data analysis.** The study was analysed statistically by means of the SPSS 20 (for Windows). Chi Square test was used to compare any significant difference in the prevalence of CHD among different groups of GI anomaly and also to find the relation with incidence of CHD and various maternal risk factors. Logistic regression analysis was used to study the association of risk factors with GI malformation and CHD.

## Results

A total of 100 children with GI malformation were studied in which 14 children were found to have CHD. Out of the total 100 patients, there were 66 (66%) males and rest were females. Those children with CHDs (i.e. 14) were taken as cases and without CHDs were taken as controls 86. The profile of various CHD was evaluated in these cases. ARM was the most common GI malformation followed by TEF in both the genders. Out of the total 14 children who were found to have CHDs, 10 (71.4%) cases were males while females constituted 4 (28.5%) cases. There was male preponderance in various cases of CHD.

A total of 71 (71%) children had ARM of whom 7 (10%) had CHD (Table 1).

TEF was found to be the second most common GI malformation constituting a total of 17 (7%) children of whom 7 (41.2%) had CHDs. No CHD was found in patients of omphalocele and conge-

Table 1

Spectrum of various gastrointestinal malformation according to gender

Diagnosis	Male	Female	Total
Anorectal malformation	45 (63.3%)	26 (36.6%)	71 (100%)
Tracheoesophageal fistula	13 (76.4%)	4 (23.5%)	17 (100%)
Congenital Hypertrophic Pyloric Stenosis	5 (83.3%)	1 (16.6%)	6 (100%)
Atresia	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3 (100%)
Omphalocele	2 (66.6%)	1 (33.3%)	3 (100%)
Total	66 (66%)	34 (34%)	100 (100%)

Table 2

Spectrum of various CHDs according to gender

Diagnosis	Male	Female	Total
VSD	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6 (100%)
ASD	2 (100%)	0 (0.0%)	2 (100%)
PDA	3 (60%)	2 (40%)	5 (100%)
Cor triatriatum	1 (100%)	0 (0.0%)	1 (100%)
Total	10 (71.4%)	4 (28.5%)	14 (100%)

nital hypertrophic pyloric stenosis (CHPS). The most common CHD detected was VSD seen in 6 (43%) patients followed by PDA in 5 (36%) patients and ASD in 2 (14.2%) patients.

There were 28 (28%) patients of functional heart defect, most common was PFO 19 (19%) followed by Pulmonary Artery Hypertension (PAH) in 8 (8%). There was a child with ventricular hypertrophy present along with ARM (Table 2).

#### **Risk factors for CHD in children with GI malformation**

The association of various risk factors with the occurrence of CHD among children with GI malformations was studied. The risk factor studied were associated with CHD from the past studies [6,9,19]. The data was retrieved from the history which was recorded in a predesigned proforma and from the maternal records. Various risk factors studied are shown in Table 3 and on univariate analysis the risk factor found to be significantly associated with CHD are history of maternal diabetes and hypertension. Maternal diabetes (OR=11.455; 95% CI 1.719 to 76.305) and maternal history of preeclampsia (OR=16.800; 95% CI 2.723 to 103.647) were found to be significantly associated with CHD. However, maternal age, paternal age, febrile illness during the 1<sup>st</sup> trimester, bad obstetric history, obesity, alcohol consumption, smoking, drug intake during the 1<sup>st</sup> trimester were not found to be significantly associated with the risk of CHDs in their babies. Maternal intake of multivitamin and folic acid was not found to be protective against CHD (Table 3).

#### **Discussion**

There was male preponderance both in children with GI malformation with or without CHD. Similar studies also showed male preponderance in children with GI defect [9,17,19,23]. The study subjects included 62 (62%) term and 38 (38%) preterm deliveries. 70 children were delivered by normal vaginal route while 30 children were caesarean deliveries.

In our study, ARM was found to be the most common GI malformation 71 (71%) followed by TEF 17 (17%), CHPS 6 (6%), atresia 3 (3%) and omphalocele which was similar studies by R.K. Gokhroo et al. [9], H. Olgun et al. [17] also found ARM to be the most common GI malformation (74.41%) and (34.5%) respectively followed by TEF. U.A. Orun et al. [19] conducted similar study and found cases of ARM to be the most common (43.2%) followed by atresia of stomach, ileal atresia and colonic atresia (21%) and TEF (18.3%).

The association between GI malformation and CHD is increasingly being recognized. The most popular theory for the association of GI malformation and CHD is early failure of midline mesodermal embryogenesis [14,22], the incidence of CHD can be in range of 16.5–28.5% in patients with GI malformations [8,10,17,27]. The prevalence of CHD is reported to be as high as 65% in patients of GI malformation accompanied with syndromes [10]. R.M. Tulloh et al. [25] documented 20% incidence of CHD in patients with GI malformations. A study by G. Chehab et al. [3] from Lebanon found the prevalence of cardiac anomalies

Table 3

**Analysis of various risk factors for congenital heart disease in gastrointestinal malformation children on applying logistic regression analysis**

Maternal risk factors	Variable taken	Degree of freedom	P value	Odd's ratio	Confidence interval	
					Lower limit	Upper limit
Maternal age	<30 yrs	1	0.697	0.729	0.148	3.584
	≥30 yrs					
Paternal age	<30 yrs	1	0.068	6.964	0.869	55.842
	≥ 30 yrs					
History of multivitamin and folic acid intake in the 1 <sup>st</sup> trimester	absent	1	0.750	0.830	0.264	2.607
	present					
Preeclampsia (PIH)	present	1	0.002	16.800	2.723	103.647
	absent					
Maternal diabetes	present	1	0.012	11.455	1.719	76.305
	absent					
Febrile illness during the 1 <sup>st</sup> trimester	present	1	0.794	0.750	0.086	6.505
	absent					
Obesity	present	1	0.073	3.120	0.901	10.805
	absent					
Bad obstetric history	present	1	0.127	2.440	0.775	7.678
	absent					
History of drug intake	present	1	0.740	1.238	0.351	4.363
	absent					

in 40 (38%) patients out of 105 patients with GI malformation while in a similar study by U.A. Orun et al. [19], the incidence of CHD was found to be 28.5%.

We found that the prevalence of CHD was 14% in children with GI malformation which was similar to studies conducted by I.A. Schierz et al. [23] and H. Olgun et al. [17] who have found the prevalence of CHD to be 15.5% and 17.9% respectively.

H. Olgun et al. [17] found out that the incidence of CHD in ARM, TEF and omphalocele was 15.9%, 23.7% and 28.6% respectively. Similarly, A.J. Thompson et al. [24] stated the similar incidence in ARM, TEF and omphalocele as 23%, 12% and 19% respectively. We found that the incidence of CHD in these anomalies was 10%, 41.2%, however no case of omphalocele (total of three cases) was associated with CHD during the study period.

In present study, the incidence of CHD was high among patients with TEF. This is in agreement with other studies conducted by R.K. Gokhroo et al. [9] and U.A. Orun et al. [19] where the risk of having CHD is highest among children with TEF.

R.K. Gokhroo et al. [9], H. Olgun et al. [17] and U.A. Orun et al. [19] found ASD to be the most common CHD in children with GI defect. In our

study, VSD was found to be the most common CHD which is in agreement with the study done by I.A. Schierz et al. [23], other studies also found a similar spectrum of CHD [4,11]. Although patients of TEF can have various types of CHDs but VSD, PDA and ASD are the commonly seen in that order. In the present study, the most common CHD in TEF patients was found to be PDA followed by VSD.

Ingrid Ann Schierz et al. [22] found the prevalence of functional heart defect in 23 (32.4%) newborns. The most common functional heart anomaly was PFO 19 (82.6%) followed by hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) 4 (17.3%) and PDA 3 (13%) cases.

In the present study, the functional heart defect was present in 28 out of 100 patients of GI malformation. The most common being PFO seen in 19 out of 28(67.8%) patients followed by PAH with TR 8 (28.5%) while ventricular hypertrophy was present in 1(3.5%) patient only.

### **Risk factors**

**1. Maternal age.** In our study, we didn't find significant association of occurrence of cardiac anomalies in children with digestive tract malformation with maternal age. However, study done

by A. Miller et al. [15] found advanced maternal age >35 years was associated with increased prevalence of CHDs.

**2. Paternal age.** We found no significant association of occurrence of heart disease in GI malformation children with paternal age. In contrast, A.F. Olshan et al. [18] and Z.H. Lian et al. [13] found that the occurrence of CHD is higher with advancing paternal age.

**3. Intake of multivitamin and folic acid.** In the present study, intake of multivitamin and folic during first trimester had no protective role against CHD in the study subjects. In a study done by Shaad Abqari et al [1], mother who had taken multivitamin and folic acid during the 1<sup>st</sup> trimester had reduced risk of having CHDs in comparison to those who didn't take it in general population.

**4. Maternal diabetes.** Significant association was found between maternal diabetes and CHD (OR=11.455; 95% CI 1.719–76.305) in children with GI malformation. Similar findings were reported by Dabelea et al where he found diabetes in mothers was associated with increased risk of cardiac anomalies [7].

**5. Preeclampsia.** In the present study, association of pregnancy induced hypertension with CHD in patients with GI malformation was found to be significant (OR=16.800; 95% CI 2.723–103.647). Nathalie et al found similar findings in their patients with preeclampsia [16].

**6. Febrile illness during the trimester I.** There was no significant association found between febrile illness during the trimester I and CHD in patients with GI malformation, however a study in general population from the same centre [1] has found a significant association of CHD with febrile illness during the trimester I.

**7. Smoking and alcohol intake.** No case with maternal history of smoking and alcohol intake during the study period was found, but a study by Zhongyuan [28] found no association between smoking and alcohol intake with CHD in GI children, however, Sadia et al. found an association of smoking with increased risk of CHDs [21].

**8. Bad obstetric history.** A study from our centre in 2016 [1] in general population found significant association of CHDs with bad obstetric history but in this study no significant relationship between bad obstetric history and CHD in children with GI malformation was found.

**9. Drug intake during the trimester I.** We didn't find significant association of CHD with

intake of drug during the trimester I in children with GI malformation. Shaad Abqari et al. [1] also reported the same findings and documented no significant association of CHD with intake of drug during the trimester I.

The study was undertaken in patients with GI malformation to assess the prevalence and spectrum of CHD in these children and also to assess the risk factors in patients with GI malformation with or without cardiac anomalies. The incidence of CHD in GI malformation patients was found to be high as compared to general population. The child can have a simple lesion like VSD or PDA or sometimes may be associated with complex cyanotic or obstructive heart defect like a case of cor triatriatum in a child with ARM.

The co-occurrence of CHD along with GI malformations can significantly affect the natural history of the defect. Association of a significant heart defect can have a long term implications in the operative and post-operative course of the malformations having prolong intensive care unit stay which further adds cost of treatment. As almost all patients of GI malformations require early surgical intervention, they should be evaluated for the presence of CHD at the earliest opportunity which may improve post-operative prognosis.

The association of various risk factors (though the sample size is not large enough) with occurrence of CHD will enable us to investigate further on lines of modifiable risk factors during pregnancy and helps in the prevention of the defect.

## Conclusions

There have been limited studies on the topic of association of CHD in patients with GI malformation. This study tries to fill the gap in literature regarding the prevalence and the risk factors in these patients. The occurrence of CHD in patients with GI malformation was found to be high as compared to general population.

The presence of coexisting CHD is an important prognostic factor in patients with GI malformation. Therefore every patient of GI malformation warrants cardiac evaluation.

**Limitation of study.** Since the study recruited fewer numbers of patients, so the power of the study is low. Risk factors were assessed on questionnaire based performa rather than documented evidence.

*No conflict of interests was declared by the authors.*



## References/Література

1. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani MU, Ali SM, Firdaus U. (2016, Sep). Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Annals of Pediatric Cardiology*. 9(3):216–21.
2. Charki S, Priyadarashini MK, Hadalgi L, Agarwal S, Kul-karni T, Loni R, Bidari LH. (2019, Apr 1). Experience of tracheoesophageal fistula in neonates in a Tertiary Care Center-Case series. *Journal of Clinical Neonatology*. 8(2): 71.
3. Chéhab G et al. (2007, Apr 1). Congenital heart disease associated with gastrointestinal malformations. *Le Journal Medical libanais. The Lebanese Medical Journal*. 55(2): 70–74.
4. Cho S, Moore SP, Fangman T. (2001, May 1). One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Archives of Pediatrics & Adolescent medicine*. 155(5): 587–591.
5. Chowdhury P, Devi RP, Singh LB, Thakare AS, Tamang ZD, Debroy S, Bhutia TZ, Banik P. (2017). Clinical study on congenital malformations at birth in a tertiary level Hospital in North-East India. *IOSR J Dent Med Sci IOSR-JDMS*. 1: 24–27.
6. Copel JA, Piliu G, Kleinman CS. (1986, May 1). Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 154(5): 1121–1132.
7. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. (2005, Mar 1). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes care*. 28(3): 579–584.
8. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. (1989, Oct 1). Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula: associated anomalies and prognosis in the 1980s. *Journal of Pediatric Surgery*. 24(10): 1055–1059.
9. Gokhroo RK, Gupta S, Arora G, Bisht DS, Padmanabhan D, Soni V. (2015, Jun 1). Prevalence of congenital heart disease in patients undergoing surgery for major gastrointestinal malformations: an Indian study. *Heart Asia*. 7(1): 29–31.
10. Hassink EA, Rieu PN, Hamel BC, Severijnen RS, Staak FV, Festen C. (1996, Jun). Additional congenital defects in anorectal malformations. *European Journal of Pediatrics*. 155(6): 477–482.
11. Kamal JS, Azhar AS. (2013, Mar 1). Congenital cardiac anomalies and imperforate anus: A hospital's experience. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 4(1): 34–36.
12. Levitt MA, Peña A. (2010). Imperforate anus and cloacal malformations. *Ashcraft's pediatric surgery*. 5th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia: 468–490.
13. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. (1986, Nov). Paternal age and the occurrence of birth defects. *American Journal of Human Genetics*. 39(5): 648.
14. Martinez-Frias ML, Frias JL, Opitz JM. (1998). Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am. J. Med. Genet*. 76(4): 291–296.
15. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, Frías JL, Correa A (2011, Sep). Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 155(9): 2137–2145.
16. Auger N, Fraser WD, Healy-Profittós J, Arbour L. (2015, Oct 20). Association Between Preeclampsia and Congenital Heart Defects. *JAMA*. 314(15): 1588–1598.
17. Olgun H, Karacan M, Caner I, Oral A, Ceviz N. (2009, Apr). Congenital cardiac malformations in neonates with apparently isolated gastrointestinal malformations. *Pediatrics International*. 51(2): 260–262.
18. Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. (1994, Jul). Paternal age and the risk of congenital heart defects. *Teratology*. 50(1): 80–84.
19. Orun UA, Bilici M, Demirçeken FG, Tosun M, Ocal B, Cavusoglu YH. (2011, Mar 1). Gastrointestinal system malformations in children are associated with congenital heart defects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 11(2): 146–149.
20. Petrova JG, Vaktskjold A. (2009, Feb 1). The incidence and maternal age distribution of abdominal wall defects in Norway and Arkhangelskaja Oblast in Russia. *International Journal of Circumpolar Health*. 68(1): 75–83.
21. Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD et al. (2008, Apr). Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics*. 121(4): e810–e816.
22. Sadler TW, Landman J. (2012). Third to eighth weeks: the embryonic period. *Landman's Medical Embryology, Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia*: 43–85.
23. Schierz IA, Pinello G, Giuffrè M, La Placa S, Piro E, Corsello G. (2016, Dec 1). Congenital heart defects in newborns with apparently isolated single gastrointestinal malformation: A retrospective study. *Early Human Development*. 103: 43–47.
24. Taksande A, Vilhekar K, Chaturvedi P, Jain M. (2010, Sep). Congenital malformations at birth in Central India: A rural medical college hospital based data. *Indian Journal of Human Genetics*. 16(3): 159.
25. Thompson AJ, Mulholland HC. (2000, May). The incidence of cardiac lesions in infants born with major gastrointestinal malformations in Northern Ireland. *The Ulster Medical Journal*. 69(1): 23–26.
26. Tulloh RM, Tansey SP, Parashar K, De Giovanni JV, Wright JG, Silove ED. (1994, May 1). Echocardiographic screening in neonates undergoing surgery for selected gastrointestinal malformations. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 70(3): 206–208.
27. Wojtalik M et al. (2005, Nov 1). Congenital heart defect with associated malformations in children. *Journal of pediatric surgery*. 40(11): 1675–1680.
28. Zhongyuan Wen et al. (2016, Dec). Association between alcohol consumption during pregnancy and risks of congenital heart defects in offspring: meta-analysis of epidemiological observational studies. *Italian Journal of Pediatrics*. 42(1): 1–1.

## Відомості про авторів:

**Afreen Khanam** — MD, Department of Paediatrics of J. Nehru Medical College of Aligarh Muslim University, Aligarh, in the Indian state of Uttar Pradesh.

**Shaad Abqari** — MD, FNB, Department of Paediatrics of J. Nehru Medical College of Aligarh Muslim University, Aligarh.

**Rizwan Ahmad Khan** — MS, MCh, PhD, Department of paediatric surgery of J. Nehru Medical College of Aligarh Muslim University, Aligarh, in the Indian state of Uttar Pradesh. Ph: +919410210281.

Стаття надійшла до редакції 14.10.2022 р.; прийнята до друку 13.12.2022 р.



UDC 616.5-002.2

O.V. Mozyrska

# The association of rs4696480 polymorphism in *TLR2* gene and *Staphylococcus aureus* skin colonization in children with atopic dermatitis

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 28-32; doi 10.15574/PP.2022.92.28

**For citation:** Mozyrska OV. (2022). The association of rs4696480 polymorphism in *TLR2* gene and *Staphylococcus aureus* skin colonization in children with atopic dermatitis. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 28-32. doi 10.15574/PP.2022.92.28.

**Topicality.** Up to 90% of patients with atopic dermatitis are colonized with *S. aureus*, with *S. aureus* predominance being unique to atopic dermatitis. *TLR2* play a role in the presentation of *S. aureus* antigens in a course of atopic dermatitis.

**Purpose** — to investigate the association of rs4696480 polymorphism in *TLR2* gene and *S. aureus* skin colonization.

**Materials and methods.** The study included 101 patients with eczema and 84 healthy children. Skin swab cultures were taken. Subjects were classified as carriers if the cultures were positive, while those with culture found to be negative were classified as non-carriers. Genotyping for *TLR2* rs4696480 was performed by using Real-time PCR.

**Results.** We determined the prevalence of *S. aureus* carriage in a cohort study of atopic dermatitis patients in Ukraine. Skin culture for the presence of *S. aureus* was performed in 82 patients: 45.1% children had positive culture for *S. aureus*, 54.9% had a negative result. SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index was significantly higher in *S. aureus* carriers ( $p < 0.001$ ). There was no difference in genotype distribution among patients and control group (OR=1.021 (95% CI 0.507–2.054) for AT genotype, OR=0.880 (95% CI 0.398–1.947) for TT genotype,  $p > 0.05$ ). AA genotype was significantly more frequent among *S. aureus* carriers (OR=2.745 (95% CI 0.865–8.708) for AT genotype, OR=7.000 (95% CI 1.852–26.462) for TT genotype). To our knowledge, the association of T16934A (rs4696480) and *S. aureus* colonization of lesion skin in children with atopic dermatitis have not been studied before.

**Conclusions.** AA variant of *TLR2* rs4696480 polymorphism predisposes to *S. aureus* colonization of skin in children with atopic dermatitis.

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

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** children, atopic dermatitis, Single Nucleotide Polymorphism SNP, *TLR2*, *S. aureus*.

## Асоціація поліморфізму rs4696480 гена *TLR2* та колонізації шкіри *Staphylococcus aureus* у дітей з atopічним дерматитом

O.V. Мозирська

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

**Актуальність.** До 90% пацієнтів з atopічним дерматитом колонізовані *S. aureus*, причому переважання *S. aureus* є характерним лише для atopічного дерматиту. *TLR2* відіграють роль у презентації антигенів *S. aureus* у перебігу atopічного дерматиту.

**Мета** — вивчити зв'язок поліморфізму rs4696480 у гені *TLR2* та колонізації шкіри *S. aureus*.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 101 хворого на екзему та 84 здорові дитини. Взято посів мазків шкіри. Хворих класифіковано як носіїв, якщо культури були позитивними, а тих, у кого культура виявилася негативною, — як неносіїв. Генотипування для *TLR2* rs4696480 проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

**Результати.** Визначено поширеність носійства *S. aureus* у когортному дослідженні пацієнтів з atopічним дерматитом в Україні. Посів шкіри на наявність *S. aureus* проведено у 82 пацієнтів: 45,1% пацієнтів мали позитивний посів на *S. aureus*, 54,9% — негативний. Бал SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) був достовірно вищим у носіїв *S. aureus* ( $p < 0,001$ ). Не було різниці в розподілі генотипу між пацієнтами та контрольною групою (ВШ=1,021 (95% ДІ: 0,507–2,054) для АТ-генотипу, ВШ=0,880 (95% ДІ: 0,398–1,947) для ТТ-генотипу,  $p > 0,05$ ). АА-генотип достовірно частіше зустрічався серед носіїв *S. aureus* (ВШ=2,745 (95% ДІ: 0,865–8,708) для АТ-генотипу, ВШ=7,000 (95% ДІ: 1,852–26,462) для ТТ-генотипу). Наскільки нам відомо, асоціація Т16934А (rs4696480) та *S. aureus* колонізації ураженої шкіри у дітей з atopічним дерматитом раніше не досліджувалася.

**Висновки.** АА-варіант поліморфізму *TLR2* rs4696480 схиляє до колонізації шкіри *S. aureus* у дітей з atopічним дерматитом.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, atopічний дерматит, одонуклеотидний поліморфізм SNP, *TLR2*, *S. aureus*.

## Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin condition caused by multiple genetic, immune and environmental factors [11]. AD patients have skin barrier dysfunction, which is demonstrated by increased trans-epidermal water loss, increase of pH, reduced stratum corneum hydration, and altered microbiota. The skin microbiome is strongly associated with pathogenesis of AD

with an over growth of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) at the infected lesions. This may be due to the virulence factors and ability to evade the cutaneous immunity of patients with AD. *S. aureus* fibronectin has a special affinity for type 2 inflammation [3,13]. In addition, *S. aureus* produces enterotoxins — superantigens, that are known to impair the skin barrier and induce T-helper 2 (TH2) inflammation [3]. Increased

percutaneous sensitization from microbial products produces a vicious cycle stimulating host immunity with resulting AD symptoms [4,13].

Toll-like receptors (TLRs) play an important role in activating the immune system by regulating the production of antimicrobial peptides and inflammatory cytokines. TLR2 are involved in the innate immune response to gram-positive bacteria, a kind of immune sensor for components of the cell wall of gram-positive bacteria. The colonization of *S. aureus* on lesional skin of AD patients resulted in enhanced expression of Th2 cytokines, such as interleukin (IL)-4, IL-13, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [5]. When incubated with *S. aureus*-derived peptidoglycan, TLR2 induced chemokine (C-C motif) ligand 5, 17 and 22 (CCL5, CCL17, and CCL22) production in Langerhans cells (LC) from AD patients [5]. This suggests that TLR2-mediated chemokine production may be a crucial process that protects against skin bacterial infection but, on the other hand, it can contribute to the development of AD. Furthermore, increased levels of chemokines, which regulate the immune response by attracting leukocytes, lead to the infiltration of skin by immune cells, such as eosinophils, T cells, mast cells, monocytes, and LC. So, increased serum levels of chemokines are closely related to the disease severity of AD [9].

Polymorphisms in TLR2 impair the body's immune response, which is associated with the development of bacterial infection. M. Żukowski et al. studied the frequency of TLR2 R753Q (rs5743708) and T16934A (rs4696480) polymorphisms in patients to determine the association between polymorphisms and the *S. aureus* nasal carriage, but no correlation was found for rs4696480 polymorphism [15]. As TLR2 plays a role in the presentation of *S. aureus* antigens in a course of AD, and has been shown to be associated with worsening of AD [8], we decided to investigate the association of rs4696480 polymorphism and *S. aureus* skin colonization in AD patients.

**Purpose** of the study — to investigate the association of rs4696480 polymorphism in TLR2 gene and *S. aureus* skin colonization for the potential identification of the risk group among children with AD regarding the development of *S. aureus* infection and the use of further therapy.

## Materials and methods

The study included patients with AD (n=101); aged 6 month to 18 years, median 6 [3;10] from de-

partment of allergy at Kyiv City Children Clinical Hospital No.2 (group AD) and 84 children aged 12 month to 18 years old (6 [5;9]) without allergic disease at the time of examination or according to history data (control group). This study was approved by the ethical committee of the Bogomolets National Medical University; all patients / parents of affected children gave informed consent to participate.

**Outcome measures.** The diagnosis of AD was established according to the criteria of Hanifin & Rajka [14], by the patient's history. Clinical parameters of patients included age, gender, age of onset and severity of eczema. Scoring of AD severity and skin sampling to determine *S. aureus* were performed at the same visit.

**Assessment of atopic dermatitis severity.** The severity of AD was assessed using SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index. A SCORAD <25 indicated mild AD, a SCORAD between 25 and 50 indicated moderate AD, and a SCORAD >50 (with a maximum index of 103) indicated severe AD [1].

**Skin culture.** Skin swabs were taken by wiping the skin with a sterile cotton swab for 5 seconds on the flexural (antecubital fossa) surface of the hand in the affected area of skin in children with AD. Swabs with the selected material were immersed in a test tube with Amies transport medium and transported to the laboratory. Blood agar (CA) and yolk-salt agar (CSA) were inoculated from the swab. The plates with the material were incubated in a thermostat at 37°C for 24 hours. In the absence of visible colonies, incubation was continued for another 24 hours under the same conditions. Gram-stained smears were prepared from the growing colonies. For further study, colonies were selected, which, according to the results of bacterioscopy, were formed by Gr + cocci. These colonies were then tested for catalase (the ability to break down hydrogen peroxide to form water and gaseous oxygen). Subsequent identification of catalase-positive colonies was performed on a Vitek2compact bacteriological analyzer. Subjects were classified as carriers if the cultures were positive, while those with culture found to be negative were classified as non-carriers.

**Selection of Single Nucleotide Polymorphism (SNP).** An SNP **TLR2** rs4696480 (A>T), which was located in intron region, was selected for genotyping, as it can affect expression of **TLR2** and is reported to be common in European populations.

**DNA extraction.** Buccal epithelium was taken by using buccal brushes with the following

Table 1

## Characteristics of the group AD

Parameters	<i>S. aureus</i> carriers (n=37)	<i>S. aureus</i> non-carriers (n=45)	P
Age [mediana]	5 (2.5;8)	6 (4;12)	>0.05
Male / Female, n (%)	19 (51.4) / 18 (48.6)	22 (48.9) / 23 (51.1)	>0.05
SCORAD, mean	48.9	29.1	
<i>Genotype</i>			
AA	14	6	1.00
AT	17	20	2.745 (95% CI 0.865–8.708)
TT	6	18	7.000 (95% CI 1.852–26.462)
<i>Dominant model</i>			
AA	14	6	1.00
AT+TT	23	38	3.855 (95% CI 1.299–11.438)
<i>Recessive model</i>			
AA+AT	31	26	1.00
TT	6	18	3.577 (95% CI 1.238–10.333)

freezing of samples and their storage at -20°C. DNA for genotyping was extracted from the samples by using NeoPrep 100 DNA (Neogen, Ukraine) according to manufacturer's protocol. The concentration of total DNA was determined by using a NanoDrop spectrophotometer ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., USA).

**qPCR Genotyping.** Amplification reactions were performed by using a 7500 Fast Real-time PCR System («Applied Biosystems», USA) in a final reaction volume of 20 µl, which contained 2X TaqMan Universal Master Mix («Applied Biosystems», USA), assay C\_\_27994607\_10 and the template DNA. The thermal cycling conditions involved a denaturation step at 95°C for 20 s, followed by 40 cycles of amplification at 95°C for 3 s and 60°C for 30 s. Analysis of the data was carried out with 7500 Fast Real-Time PCR Software. The primer sequences of rs4696480 TLR2 polymorphism were follows: For TLR2-F 5' AACAGAAATTTATC-CATTCATGGTT 3', Rev TLR2-R 5' AG-CAGTTTATTGTGAGAATGAGTTT 3' (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>).

**Statistical analysis.** Since the distribution of most of the sample characteristics differed from the Gaussian (normal) distribution, the statistical sample was heterogeneous, and therefore non-parametric statistical methods were used. Quantitative data for each of the study groups were presented as median – Me [QI; QIII], categorical (dichotomous qualitative) variables – as the frequency of each of the values (n) and the percentage (%) in the group. Mann–Whitney U-test was used to compare differences between SCORAD in *S. aureus* carriers and non-carriers.

Statistical processing was performed using EZR (Easy R) software version 1.32 (graphical interface R (version 2.13.0)).

SNPAnalyzer (web-based software) was used to examine Hardy–Weinberg equilibrium.  $\chi^2$  test was performed to investigate if there was any difference in the frequency of the genotype and the allele between the group AD and the healthy control group.

## Results

101 children between 6 months and 18 years old of age were investigated in our study. The average age of children in the main group was 6 [3;10] years, including 52 boys and 49 girls. Skin culture for the presence of *S. aureus* was performed in 82 patients of the group AD. Among them 37 (45.1%) patients had positive culture for *S. aureus*, 45 (54.9%) patients had a negative result. There was no difference in age or sex distribution among *S. aureus* carriers and non-carriers. SCORAD was significantly higher in *S. aureus* carriers ( $p<0.001$ ) (Table 1).

**Genotyping.** We found that SNP was in Hardy–Weinberg equilibrium. There was no difference in genotype distribution among patients and control group (OR=1.021 (95% CI 0.507–2.054) for AT variant, OR=0.880 (95% CI 0.398–1.947) for TT variant,  $p>0.05$ ) (Table 2).

We investigated the association of the TLR2 rs4696480 polymorphism with *S. aureus* colonization. AA genotype was significantly more frequent among patients with *S. aureus* positive culture (OR=2.745 (0.865–8.708) for AT genotype, OR=7.000 (95% CI 1.852–26.462) for TT genotype) (Table 1).

Table 2

The distribution of rs4696480 polymorphisms in *TLR2* gene in group AD and control group

Genotype	Group AD	Control group	OR (CI)	p
AA	27	23		
AT	46	40	1.021 (95% CI 0.507–2.054)	>0.05
TT	28	21	0.880 (95% CI 0.398–1.947)	>0.05
<i>Dominant model</i>				
AA	27	23	1.00	
AT+TT	74	61	0.968 (95% CI 0.505–1.856)	>0.05
<i>Recessive model</i>				
AA+AT	73	63	1.00	
TT	28	21	0.869 (95% CI 0.450–1.679)	>0.05

There were statistically significant differences in the distribution of genotypes in patients with *S. aureus* colonization of the skin and among non-carriers ( $\chi^2=8.905$ ;  $p=0.012$ ). AA genotype rs4696480 in the *TLR2* gene predisposes to *S. aureus* carriage or infection, while the T allele seems to have a protective value.

Studies demonstrated that the progression and severity of AD are related to the ability of *S. aureus* to penetrate through skin barrier, stimulating the chronic inflammation in skin [3]. Up to 90% of patients with AD are colonized with *S. aureus*, with *S. aureus* predominance being unique to AD. We determined the prevalence of *S. aureus* carriage in a cohort study of AD patients in Ukraine. Skin culture of 82 patients with AD was performed. 45.1% participants of our study were colonized with *S. aureus*. Meta-analysis of 95 observational studies of culture-based methods reported that the prevalence of *S. aureus* carriage by patients with AD was 70% on lesional skin compared with 39% on nonlesional skin or healthy control skin within the same patient [10]. The rate of *S. aureus* colonization in this meta-analysis was related severity of AD [10].

Proinflammatory staphylococcal lipoproteins induce TSLP expression in primary human keratinocytes in a *TLR2/TLR6*-dependent manner, identifying another possible mechanism how *S. aureus* induces a Th2 response [12]. M. Żukowski et al. [15] aimed to investigate the frequencies of *TLR2* gene polymorphisms R753Q (rs5743708) and T16934A (rs4696480) in cardiac surgery patients and to explore the association between the polymorphisms and the nasal carriage of *S. aureus* in patients undergoing cardiac surgery operations, but no correlation was found for rs4696480. Polymorphism rs4696480

was studied in AD individuals, with conflicting data have been received. Our study did not reveal difference in genotype distribution among patients and control group. To our knowledge, the association of T16934A (rs4696480) and *S. aureus* colonization of lesion skin in children with AD have not been studied before. Our data demonstrated, that AA genotype rs4696480 in the *TLR2* gene is significantly associated with a higher risk of *S. aureus* carriage in children with AD, while the T allele seems to have a protective value. Undoubtedly, many factors, both environmental factors and the immune status of the host, play a crucial role in determining the skin or infection of the *S. aureus* carrier.

## Conclusions

*TLR2* rs4696480 polymorphism was not found to play a role in the development of atopic dermatitis in children in Ukraine. However, the AA variant of *TLR2* rs4696480 polymorphism is significantly associated with a higher risk of *S. aureus* colonization of the skin in children with atopic dermatitis, thus possibly predisposing to a more severe disease phenotype. Carriers of variant AA may be considered as a risk group for the development of *S. aureus* infection and potentially subject to the use of further therapy. At that time, the T allele can play a protective role. The role of other predisposing factors, such as disease severity and host immune status, in *S. aureus* infection and carriage must also be considered.

**Further research perspectives.** There remains a need for further study of the exact mechanisms by which pattern recognition receptors, and *TLR2* in particular, and their polymorphisms influence the recognition of microbial antigens and disrupt the normal immune response to them. In particular, there is a need to conduct such research for



*S. aureus* colonization of the skin in children with atopic dermatitis.

**Acknowledgements.** The author would like to thank the patients and their parents, medical personal of the department of allergy at Kyiv City Children Clinical Hospital No.2, Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sector of Molecular Physiology.

**Sources of funding.** This research was financed from the state budget. The scientific study is a fragment of the planned research work of the Department of Pediatrics No. 2 of the Bogomolets National Medical University «Features of the clinical course and treatment of bronchial asthma in children with excess body weight and obesity» (No. 0120U100804).

*No conflict of interests was declared by the author.*

## References/Література

1. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. (1993). Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 186 (1): 23–31. <https://doi.org/10.1159/000247298>.
2. Drislane C, Irvine AD. (2020). The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 124 (1): 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.10.008>.
3. Kim J, Kim BE, Ahn K, Leung D. (2019). Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus*. *Infection: Clinical Implications. Allergy, asthma & immunology research*, 11 (5): 593–603. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.5.593>.
4. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, Sokolowska M, Eiwegger T, O'Mahony L. (2018). Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 73 (12): 2314–2327. <https://doi.org/10.1111/all.13634>.
5. Miyano K, Matsushita S, Tsuchida T, Nakamura K. (2016). Inhibitory effect of a histamine 4 receptor antagonist on CCL17 and CCL22 production by monocyte-derived Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatology*. 43 (9): 1024–1029. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13294>.
6. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, Hata TR, Gallo RL. (2016). *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *The Journal of investigative dermatology*. 136 (11): 2192–2200. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>.
7. Nowicka D, Grywalska E. (2018). The Role of Immune Defects and Colonization of *Staphylococcus aureus* in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Analytical cellular pathology* (Amsterdam). 2018: 1956403. <https://doi.org/10.1155/2018/1956403>.
8. Park G, Moon BC, Choi G, Lim HS. (2021). Cera Flava Alleviates Atopic Dermatitis by Activating Skin Barrier Function via Immune Regulation. *International journal of molecular sciences*. 22 (14): 7531. <https://doi.org/10.3390/ijms22147531>.
9. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, de Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, Flohr C, Hijnen D. (2015). Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 15 (5): 453–460. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000198>.
10. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 175 (4): 687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
11. Volosovets OP, Bolbot YuK, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OO et al. (2021). Allergic and non-allergic skin diseases in children of Ukraine: a retrospective study of the prevalence and incidence over the past 24 years. *Medicni perspektivi*. 26 (3): 188–196. [Волосовець ОП, Больбот ЮК, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Уманець ТР, Речкіна ОО та інш. (2021). Алергічні та неалергічні хвороби шкіри в дітей України: ретроспективне дослідження за останні 24 роки. Медичні перспективи. XXVI (3): 188–196]. doi: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319.
12. Vu AT, Baba T, Chen X, Le TA, Kinoshita H, Xie Y et al. (2010). *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 126 (5): 985–993. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.002>.
13. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. (2021). The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 126 (1): 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.002>.
14. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ et al. (1994). The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 131 (3): 383–396. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x>.
15. Żukowski M, Taryma-Leśniak O, Kaczmarczyk M, Kotfis K, Szydlowski Ł, Ciechanowicz A, Brykczyński M, Żukowska A. (2017). Relationship between toll-like receptor 2 R753Q and T16934A polymorphisms and *Staphylococcus aureus* nasal carriage. *Anaesthesiology intensive therapy*. 49 (2): 110–115. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2017.0027>.

## Відомості про авторів:

Мозирська Олена Вікторівна — к.м.н., доц., доц. каф. педіатрії №2 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2022 р.; прийнята до друку 11.12.2022 р.



UDC 616.342-002.44-053:615.322

V.M. Dudnyk, N.O. Buhlova, I.V. Morozova, T.Y. Kukuruza

## The effect of the reparative action drug in treatment of pediatric duodenal ulcer

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya, Ukraine

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 33-36; doi 10.15574/PP.2022.92.33

**For citation:** Dudnyk VM, Buhlova NO, Morozova IV, Kukuruza TY. (2022). The effect of the reparative action drug in treatment of pediatric duodenal ulcer. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 33-36. doi 10.15574/PP.2022.92.33.

**Background.** Digestive tract diseases occupy one of the first places in the structure of childhood pathology, including duodenal ulcers (DU), the development of which in 70–100% of cases is associated with *H.pylori* infection. It is found that the important role in the development of inflammatory process in digestive tract have toll-like receptors 4 (TLR4), due to reactivity to *H.pylori*. It is proved that growth factors, in particular epidermal growth factor (EGF), are able to influence on the healing processes in the mucous membrane. It is advisable to include drugs of reparative action in complex treatment of pediatric DU.

**Purpose** — to evaluate the effect of the reparative action drug in the treatment of pediatric DU, taking into account the dynamics of TLR4 and EGF in blood serum.

**Materials and methods.** The total clinical group consisted of 39 children aged 7–18 years with *H.pylori*-associated duodenal ulcer. In 20 patients of the group 1 with DU a standard triple regimen was used. In 19 patients of the group 2 a drug of reparative action was included. The content of TLR4 and EGF in serum were determined by ELISA.

**Results.** It was found that the level of TLR4 decreased by 15.1% and 27.5% after a course of treatment in patients of the group 1 and in the group 2, respectively compared to a level before treatment. It is showed that in patients of the group 1 and the group 2 after 3 weeks from the start of treatment there were changes in the content of EGF manifested by a decrease by 19.81% and 23.3%, compared to a level before treatment.

**Conclusions.** Our results indicated that after the course of treatment the content of TLR4 and EGF in the group 1 of patients was lower by 12.37% and 3.49% respectively, than in the group 2.

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:** children, duodenal ulcer, *H.pylori*, drug of reparative function.

### Ефект препарату репаративної дії в терапії виразки дванадцятипалої кишки у дітей

В.М. Дудник, Н.О. Буглова, І.В. Морозова, Т.Ю. Кукуруза

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

**Актуальність.** Захворювання травного тракту посідають одне з перших місць у структурі патології дитячого віку, і за останні десятиліття відзначається зростання їх поширеності до 75%, у тому числі виразки дванадцятипалої кишки (ВДПК), розвиток та хронічний перебіг якої у 70–100% випадків пов'язаний з інфекцією *H.pylori*. Відомо, що важливу роль у розвитку запального процесу в слизовій оболонці травного тракту відіграють тол-подібні рецептори 4 (TLR4), оскільки ці рецептори володіють реактивністю до *H.pylori*. Також доведено, що ростові фактори, зокрема епідермальний фактор росту (EGF), здатні впливати на процеси загоєння в слизовій оболонці. У лікуванні ВДПК рекомендовано застосовувати лікарські засоби репаративної дії. Перспективним у цьому напрямку є використання засобів рослинного походження.

**Мета** — оцінити ефект застосування препарату репаративної дії в терапії ВДПК у дітей з урахуванням динаміки TLR4 та EGF у сироватці крові.

**Матеріали та методи.** Загальну клінічну групу становили 39 дітей віком 7–18 років, хворих на *H.pylori*-асоційовану ВДПК. У 20 пацієнтів із ВДПК, асоційованою з інфекцією *H.pylori*, що становили групу 1, застосовували потрійну схему протягом 7 діб. У 19 хворих групи 2 до лікування додавали лікарський засіб репаративної дії. Вміст TLR4 та EGF у сироватці крові визначали методом ELISA.

**Результати.** Встановлено, що в пацієнтів групи 1 та групи 2 через 3 тижні від початку лікування спостерігали значні зміни вмісту EGF порівняно з рівнем у сироватці крові до початку лікування, проявляючись зниженням на 19,81% і 23,3% відповідно ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що рівень TR4 зменшився на 15,1% та 27,5% після курсу проведеного лікування як у пацієнтів групи 1, так і групи 2 відповідно порівняно з рівнем до початку лікування.

**Висновки.** У дослідженні виявлено, що після курсу лікування препаратом, що володіє репаративною дією, вміст TLR4 та EGF у групі 1 був меншим на 12,37% і 3,49% відповідно, ніж у дітей, хворих на ВДПК, із групи 2.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, виразка дванадцятипалої кишки, *H.pylori*, препарат репаративної дії.

### Introduction

Digestive tract diseases occupy one of the first places in the structure of childhood pathology and in recent decades there has been an increase in their prevalence to 79.3% [9], including duodenal ulcer (DU), which is a common multifactorial disease, the development and chro-

nic course of which in 70–100% of cases is associated with an infectious process in the mucous membrane initiated by *H.pylori* [1]. It is known that *H.pylori* leads to the formation of chronic gastritis, the nature of which determines the full range of conditions associated with infection — from asymptomatic course to the development of gastric

cancer [8]. An important role in the development of *H.pylori*-associated DU is played by toll-like receptors 4 (TLR4), which are reactive to lipopolysaccharides of gram-negative bacteria [6]. Thus, due to the ability to express TLR4, epithelial cells can detect typical pathogen-associated molecular patterns (PAMP) of microbial or other origin. Recognition of PAMP by TLR4 activates the cascade of intracellular responses, which can manifest in the form of increased secretion of cytokines, peptide mediators, defensins, inhibitors of pro-inflammatory agents.

Considerable attention is paid to determining the effect of *H.pylori* on the processes of the duodenal mucosa regeneration, which is carried out using a number of substances of endogenous origin, such as epidermal growth factor (EGF), which accelerates migration and proliferation of epithelium. Scientists have established that EGF in combination with other cytokines is the most important factor that indirectly affects on the healing process [7].

It is important and relevant to improve the prognosis of peptic ulcer and search for drugs that have a complex and positive effect on treatment results by accelerating regenerative processes and the impact on the inflammatory process, while meeting the safety requirements in pediatric practice. Promising in this direction is the use of herbal drugs [5]. The basis of the drug of reparative action are liquid extracts of seven medicinal plants, widely used in gastroenterology. Thus, the substance of wormwood improves gastric motility. In particular, licorice root contains glycyrrhizinic acid, which has a powerful anti-inflammatory effect and stimulates the formation of granulation tissue, as well as provides an antispasmodic effect. Chamomile, in addition to anti-inflammatory effect, contains components that have anti-allergic and regenerating effects, thistle fruits have a cytoprotective effect.

The components of this drug reduce the severity of the inflammatory process and accelerate its reparative stage. The drug of reparative action improves abdominal blood circulation and accelerates the healing of ulcers, by stimulating the formation of granulations at the site of the ulcer defect of the mucous membrane and increase its vascularization, reduces the severity of symptoms and has a positive effect on the autonomic nervous system.

Due to the multifaceted positive effect on the body, the ability to maximize its manifestation in the area of the pathological focus, the drug

can have a positive effect on the inflammatory process in duodenal mucosa, and make faster and more complete recovery of the mucous membrane.

**Purpose** of the study — to evaluate the effect of the reparative action drug in the treatment of pediatric DU, taking into account the dynamics of TLR4 and EGF in blood serum.

### Materials and methods

The total clinical group consisted of 39 children aged 7–18 years with *H.pylori*-associated DU. Under observation there were 24 (61.54%) boys, representing of the total number of examined patients with DU, and 15 (38.46%) girls. In 20 patients of the group 1 with *H.pylori*-associated DU a standard triple regimen was used for 7 days. In case of increased acid-forming function of the stomach, H<sub>2</sub>-histamine blockers (1–2 mg/kg/day) were added to children before 12 years old, and proton pump inhibitors (0.5–0.8 mg/kg/day) were added after 12 years. At the same time with the use of these drugs before treatment in 19 patients of the group 2 a drug of reparative action was included in the dosage recommended for use in pediatric practice (children over 12 years — 20–30 drops, in children aged 6 years old 1 drop per year of life 3 times a day *per os* for 3–4 weeks of treatment).

The control group consisted of 25 healthy children of the appropriate age. The mean age of patients was  $13.3 \pm 0.2$  years old. Clinical, laboratory and instrumental methods of examination were used in the study. All children underwent esophagoduodenoscopy using the video system «VIDEO SYSTEM OTV-SC, OLIMPUS GIF-XPE». An urease test (URE-HPtest) was used to diagnose *H.pylori* infection. The content of TLR4 in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay according to the set «Human TLR4 ELISA Kit» (NeoBiolab, USA) according to the manufacturer's instructions. Serum epidermal growth factor (EGF) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using the Human EGF ELISA Kit (Invitrogen, USA). Statistical processing of the obtained data was carried out according to the generally accepted methods of variation statistics. Basic statistical indicators were determined — arithmetic mean (*M*), mean error (*m*), *p* — achieved level of statistical significance, *n* — volume of the analyzed group. The probability of differences in the compared groups was assessed by standard parametric and nonparametric methods using Student's criteria. The effectiveness of therapy was performed

Table 1

The content of EGF in the serum of children with duodenal ulcer, Me (25–75)

Group of patients	EGF, pg/ml		
	(M±m)	Me	25–75-percentile
Group 1, n=20	641.01±42.58*	642	515–726.5
Group 2, n=19	625.8±33.17	626	483–727
Control group, n=25	284±22.67	280	206–332

Note: \*p<0,05 — the difference is probable with respect to the group of healthy children.

Table 2

The content of TLR4 in the serum of children with peptic ulcer, Me (25–75)

Group of patients	TLR 4, pg/ml		
	M±m	Me	25–75-percentile
Group 1, n=20	1713.50±190.95*	1560	1230–2085
Group 2, n=19	1667.9±143.6	1420	1230–2010
Control group, n=25	672±36.43	658	528–768

Note: \*p<0.05 — the difference is probable with respect to the group of healthy children.

three weeks after the start of treatment. It was calculated Mediana (Me), (25–75)-percentile.

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.

## Results and discussion

We studied the biochemical marker of proliferation EGF, as well as the level of TLR4 in the serum of patients in both groups. Prior to therapy, both observation groups did not differ significantly in age, sex, course of the disease, laboratory parameters and morphofunctional changes in the organs of the gastroduodenal system. Before starting therapy, there were no differences between patients in the compared groups and the severity of clinical manifestations of DU.

In children with DU, the features of the mechanisms that regulate reparative processes under the influence of standard treatment and with the inclusion of the reparative action drug were determined, for which the dynamics of EGF in serum was assessed. Significant differences in serum EGF levels in patients of the group 1 and the group 2 before treatment were absent.

All patients with DU, who were monitored before treatment had significantly higher serum EGF values compared to healthy children (Table 1). Thus,

there was an increase in EGF 55.69% and 54.62% to 641.01±42.58 pg/ml (p<0.05) in the group 1 and to 625.8±33.17 pg/ml (p<0.05) — in the group 2.

It was found that in patients of the group 1 and the group 2 after 3 weeks the of treatment there were significant changes in the content of EGF compared with the level in the serum before treatment, manifested by a decrease to 514.51±32.96 pg/ml (p<0.05) and 479.4±32.59 pg/ml in 19.81% and 23.3%, respectively, and approximation to the values of healthy children. Our results indicated that after the course of treatment, the EGF content in patients of the group 2 was lower 3.49% respectively, than in children with duodenal ulcer the group 1.

It has been observed that in all children with duodenal ulcer before the therapy was significantly increased content of TLR4, compared with healthy children: up to 1713.50±190.95 pg/ml in the group 1 and up to 1667.9±143.6 pg/ml (p<0.01) in the group 2 by 59.71% and 60.78% (Table 2).

It was found that the level of TLR4 decreased to 1453.0±165.7 pg/ml and 1208.4±111.24 pg/ml by 15.1% and 27.5% after a course of treatment in both patients of the group 1 and in the group 2 (p<0.05), respectively.

After treatment, the content of TLR4 in patients of the group 2 was lower by 12.37%, than in children with duodenal ulcer the group 1 (Table 3).

Similar features of TLR4 changes in blood serum at this stage of supervision are caused by more expressed decrease in inflammatory changes

Table 3

The dynamics of the content EGF, TLR4 in the serum of children with duodenal ulcer before and after treatment

Group of patients	TLR4, pg/ml		EGF, pg/ml	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Group 1, n=20	1713.50±190.95	1453.0±165.7	641.01±42.58	514.51±32.96
Group 2, n=19	1667.9±143.6	1208.4±111.4*	625.8±33.17	479.4±32.59*

Note: \*p<0.05 — the difference is probable.

of a mucous membrane at patients who received drug of reparative action.

### Conclusions

The research suggests the need for inclusion drugs of reparative action in complex treatment of duodenal ulcer that can positively effect on the pathogenesis link of the disease.

Evaluation of the main clinical symptoms of the disease showed that in all patients the therapy gave positive results in the form of improvement of general condition, significant reduction or disappearance of pain, dyspeptic syndrome. However, it should be noted that against the background of complex therapy with a drug of reparative action in all patients there was a complete elimination of the disease, and when using only the eradication scheme in 1 (5%) of 20 patients remained episodic abdominal pain and heartburn.

Serum analysis showed that in patients of the group 1 and the group 2 after 3 weeks from the

start of treatment there were significant changes in the content of EGF manifested by a decrease 19.81% and 23.3%, respectively.

It has been observed that, TLR4 were significantly increased in all children before therapy, compared with healthy children in the group 1 by 59.71% and by 60.78% in the group 2 ( $p < 0.01$ ), respectively. It was found that the level of TLR4 decreased by (15.1% and 27.5%) after a course of treatment in patients of the group 1 and in the group 2 ( $p < 0.01$ ), respectively.

Against the background of taking the drug, which has a reparative effect, there was a decrease in the content of TLR4 and EGF at the level that could help improve the recovery processes in duodenal mucosa.

Thus, after 3 weeks of treatment with drug of reparative function, the content of TLR4 and EGF in the group 1 of patients was lower by 12.37% and 3.49%, respectively, than in the group 2.

*No conflict of interests was declared by the authors.*

### References/Література

1. Aydin K, Okutur SK et al. (2014). Effect of epidermal growth factor receptor status on the outcomes of patients with metastatic gastric cancer A pilot study. *Oncol Lett.* 7; 1: 255–259.
2. Lagunes-Servin H, Torres J, Maldonado-Bernal C, Pérez-Rodríguez M. (2013). Toll-Like Receptors and Cytokines are Upregulated during *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Helicobacter.* 18: 423–432.
3. Martin GR, Wallace JL. (2006). Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair. *Exp. Biol. Med.* 231: 130–137.
4. Murata M, Sugimoto M, Mizuno H et al. (2020). Clarithromycin versus metronidazole in first-line *Helicobacter pylori* triple eradication therapy based on resistance to antimicrobial agents: meta-analysis. *J Clin Med.* 9: 543.
5. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwan'czak B. (2011). New effective treatment regimen for children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *JPediatrGastroenterolNutr.* 52; 4: 424–428.
6. Shaman R, Niranga MD, Hithanadura JdeS. (2009). *Helicobacter pylori* infection in children. *Saudi J. Gastroenterology.* 15; 2: 86–94.
7. Sullivan P. (2010). Peptic ulcer disease in children. *Paediatrics and Child Health.* 20; 10: 462–464.
8. Wang L, Trebicka E et al. (2011). Regulation of Lipopolysaccharide-Induced Translation of Tumor Necrosis Factor-Alpha by the Toll-Like Receptor4 Adaptor Protein TRAM. *J Innate Immun.* 3; 5: 437–446.
9. Wong GLH, Lau LHS, Ching JYL et al. (2020). Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomised trial. *Gut.* 69: 652–657.

#### Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>.

**Буглова Наталя Олександрівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56. <https://orcid.org/0000-0002-2566-9216>.

**Морозова Ірина Валер'янівна** — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56.

**Кукуруза Тетяна Юріївна** — к.мед.н., асистент каф. очних хвороб Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, буд. 56.

Стаття надійшла до редакції 22.09.2022 р.; прийнята до друку 13.12.2022 р.

УДК 616.314-07+613.84+616.31+613.96

І.С. Лісецька

## Вплив паління на біохімічні показники ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 37-41; doi 10.15574/PP.2022.92.37

**For citation:** Lisetska IS. (2022). The influence of smoking on the biochemical indicators of oral fluid in teenagers and young adults who smoke. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 37-41. doi 10.15574/PP.2022.92.37.

**Мета** — вивчити вплив паління на біохімічні показники ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку.

**Матеріали та методи.** Вивчено біохімічні показники ротової рідини в 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років, яких поділено на групи: I група — 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; II група — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); III група — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); IV група — 43 особи без шкідливої звички паління. Вивчено біохімічні показники: активність лужної та кислої фосфатази, вміст неорганічного фосфору та кальцію.

**Результати.** Середні значення активності лужної фосфатази в обстежених I групи були в 1,5 раза нижчими порівняно з особами підліткового та юнацького віку, які не палять (IV група), ( $p<0,05$ ). В осіб, які палять альтернативні види сигарет, активність лужної фосфатази також була в 1,2 раза зниженою порівняно з особами, які не палять, ( $p<0,05$ ). Водночас виявлено підвищену активність кислої фосфатази, показники якої теж залежали від типу паління. Так, в обстежених I групи активність кислої фосфатази була в 3,6 раза підвищеною порівняно з особами підліткового та юнацького віку, які не палять (IV група), ( $p<0,05$ ). В осіб, які палять альтернативні види сигарет, активність кислої фосфатази була в 2,2 раза підвищеною порівняно з особами, які не палять ( $p<0,05$ ). У ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку, які мають шкідливу звичку, виявлено підвищений вміст кальцію та знижений вміст неорганічного фосфору порівняно з обстеженими IV групи.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про порушення нормальної функціональної активності органів ротової порожнини під впливом шкідливої звички. В осіб підліткового та юнацького віку, які палять, відбуваються зміни біохімічних показників ротової рідини. Показники ротової рідини можуть бути раннім прогностичним тестом оцінювання стану ротової порожнини в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** підлітки, юнаки, біохімічні показники, ротова рідина, паління.

## The influence of smoking on the biochemical indicators of oral fluid in teenagers and young adults who smoke

I.S. Lisetska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

**Purpose** — is to study the effect of smoking on the biochemical indicators of oral fluid in teenagers and young adults.

**Materials and methods.** The study of biochemical indicators of oral fluid was carried out of 114 teenagers and young adults from 15 to 24 years' old who were divided into groups: the Group I included 26 people who regularly smoke traditional cigarettes; the Group II — 22 people who regularly smoke electronic cigarettes (Vapes); the Group III — 23 people who regularly smoke devices for heating tobacco (IQOS); the Group IV — 43 people without the harmful habit of smoking. Biochemical indicators were studied: the activity of alkaline and acid phosphatase, the content of inorganic phosphorus and calcium.

**Results.** The average values of alkaline phosphatase activity in the examined subjects of the I group were 1.5 times lower compared to persons of teenagers and young adults who do not smoke (IV group), ( $p<0.05$ ). Alkaline phosphatase activity was also 1.2 times lower in people who smoke alternative types of cigarettes compared to non-smokers ( $p<0.05$ ). At the same time, an increased activity of acid phosphatase was found, the indicators of which also depended on the type of smoking. Thus, the activity of acid phosphatase was 3.6 times higher in the examined subjects of the I group compared to persons of teenagers and young adults who do not smoke (IV group), ( $p<0.05$ ). In people who smoke alternative types of cigarettes, the activity of acid phosphatase was 2.2 times higher compared to people who do not smoke ( $p<0.05$ ). In the oral fluid of teenagers and young adults who have a bad habit, an increased content of calcium and a reduced content of inorganic phosphorus were found compared to those examined in the IV group.

**Conclusions.** The obtained data indicate a violation of the normal functional activity of the organs of the oral cavity under the influence of a bad habit. Changes in the biochemical parameters of the oral fluid occur in adolescents and young adults who smoke. Oral fluid parameters may be an early prognostic test for assessing oral health in teenagers and young adults who smoke. 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:** teenagers, young men, biochemical indicators, smoking oral fluid.

### Вступ

Незважаючи на впроваджені програми та заходи щодо боротьби з палінням, шкідлива звичка залишається значно поширеною серед різних верств населення, вікових груп і становить актуальну медико-соціальну проблему як у нашій країні, так і за кордоном.

Всесвітня організація охорони здоров'я прирівнює її епідемії, від якої щорічно вмирає понад 8 млн людей у всьому світі, причому серед них 1,2 млн пасивних курців. Так, станом на 2015 рік понад 1,1 млрд осіб у світі палили, що становить  $\frac{1}{3}$  населення світу віком від 15 років, а до 2025 р. вчені прогнозують зростання



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

до 1,7 млрд осіб із шкідливою звичкою та смертність до 10 млн [12,15,17,18]. За споживанням цигарок Україна посідає 17-те місце у світі, 40% населення палить, вік яких становить від 15 років (з них 34% палять щодня, 6% — час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. Крім того, викликає занепокоєння, що ця шкідлива звичка значно поширена серед дітей та підлітків, адже підлітковий вік є вирішальним із точки зору формування світогляду, життєвих цінностей, ставлення до шкідливих звичок, зокрема до тютюнопаління. До цієї звички щорічно долучається понад 500 тис. молоді. Близько 80% людей починає палити сигарети до досягнення віку 18 років, кожний третій підліток 12–14 років і кожний другий підліток від 15 років палить сигарети [9,11,16]. Слід зазначити, що нині в усьому світі на тлі зниження поширеності традиційних сигарет зростає популярність серед підлітків і молоді альтернативних видів куріння, переважно електронних сигарет (Е-сигарети, вейпи), пристроїв для нагрівання тютюну (IQOSi). Так, наприклад, кількість вейперів швидко зростає: якщо у 2013 р. їх було 2,8 млн осіб, то у 2015 р. — уже 5,1 млн. В Україні, згідно з Глобальним опитуванням молоді щодо вживання тютюну, серед осіб підліткового віку від 13 до 15 років майже кожний п'ятий курить електронні сигарети, понад 50% 15–17-річних підлітків курить електронні сигарети, а 7,5% пробує системи для нагрівання тютюну. Згідно з Європейським опитуванням учнів, понад 70% вважає альтернативні засоби для паління безпечними або значно безпечнішими за «звичайні» сигарети [5,6,13,14].

Численні дослідження довели, що паління є причиною багатьох тяжких захворювань — понад 20 хвороб (онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, ендокринних, імунологічних, репродуктивних, стоматологічних та ін.), що становлять майже 75% у структурі причин смертності населення, у тому числі 85 тис. осіб на рік в Україні, яким людство здатне запобігти. Крім того, шкідлива звичка знижує якість життя та скорочує його тривалість [8,17]. За статистикою, шкідлива звичка спричиняє 30% смертей від онкопатології та 90% усіх випадків захворювань на рак легень. Понад 50% усіх захворювань, що є причиною смерті курців, приходить на долю серцево-судинних захворювань. 80% хворих із хронічними захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки палять [1, 3, 4].

Доведено, що паління є керованим фактором, який викликає специфічні для курців захворювання, а також сприяє виникненню, поглибленню і прогресуванню стоматологічних захворювань, наприклад тканин пародонту. Ротова порожнина (РП) — це перший бар'єр в організмі людини від негативної дії диму, як від традиційних сигарет, так і від сучасних альтернативних засобів паління. Встановлено, що компоненти тютюнового диму впливають на слизову оболонку ротової порожнини РП як безпосередньо, так і опосередковано — токсичні речовини потрапляють із током крові в слинні залози і виділяються зі слиною в РП. Зміни ротової рідини при цьому можуть бути першими ознаками захворювань, обумовлених шкідливою звичкою [10,16]. Тому перспективним стає дослідження ротової рідини, оскільки доведено її важливу роль у підтриманні гомеостазу органів РП та її тісний зв'язок із кров'ю. Ротова рідина володіє унікальним набором досліджуваних показників — біохімічних і біофізичних біомаркерів, що достатньою мірою відображають патогенетичні ланки розвитку захворювань тканин пародонту і твердих тканин зубів. Крім того, має переваги, такі як простота та зручність забору, відсутність ризику інфікування при отриманні матеріалу для дослідження, неінвазивність і атравматичність, простий у виконанні, водночас інформативний та швидкий, може використовуватися як альтернатива дослідженню крові. Отже, ротова рідина може виступати діагностичним індикатором, який відображає стан органів РП та всього організму, а також для прогнозування перебігу захворювання, оцінки ефективності проведеного лікування [2, 19].

**Мета** дослідження — вивчити вплив паління на біохімічні показники ротової рідини в осіб підліткового та юнацького віку.

### Матеріали та методи дослідження

Вивчено біохімічні показники ротової рідини в 114 осіб підліткового та юнацького віку від 15 до 24 років (50 осіб підліткового (від 15 до 18 років) та 64 особи юнацького (від 18 до 24 років) віку), яких поділено на групи: I група — 26 осіб, які регулярно палять традиційні сигарети; II група — 22 особи, які регулярно палять електронні сигарети (Вейпи); III група — 23 особи, які регулярно палять пристрої для нагрівання тютюну (IQOS); IV група — 43 особи без шкідливої звички паління. Усі учасники спостереження не скаржилися на порушення соматичного здоров'я і не пе-

ребували на диспансерному обліку в суміжних спеціалістів.

Забір ротової рідини для дослідження здійснювали вранці, натщесерце, без стимуляції, після попереднього полоскання РП дистильованою водою, шляхом її спльовування за 3 хв після полоскання в мірні стерильні ємності. Транспортування та зберігання матеріалу забезпечували за температури  $-5^{\circ}\text{C}$ . Перед проведенням біохімічних аналізів ротову рідину центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв. Визначали такі біохімічні показники: активність лужної та кислої фосфатази уніфікованим методом із використанням реактивів фірми «Спл» (Україна) на спектрофотометрі SP-ECORD M40 (Німеччина) із застосуванням термостату з підтриманням температури  $37^{\circ}\text{C}$ ; вміст неорганічного фосфору та кальцію уніфікованим методом із використанням реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) на спектрофотометрі «ULAB» (Китай).

Для статистичної обробки матеріалу під час дослідження застосовано комп'ютерні програми на основі «Microsoft Excel», у якій згруповано матеріали за контингентом вивчення (розрахунків відносних і середніх величин, їхніх похибок,  $t$ -тесту). Частина завдань щодо розроблення даних виконано з використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу «Microsoft Excel» та «Statistica 12.0», зокрема, програм описової статистики, парного і множинного кореляційно-регресійного аналізу та графічного зображення.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України від 23.09.2009 № 690, від 03.08.2012 № 616. Протокол клініко-лабораторних досліджень схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 119/21 від 24.02.2021).

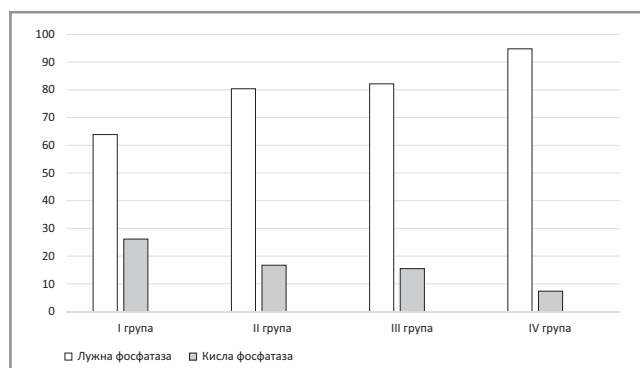
### Результати дослідження та їх обговорення

Ротова рідина — це багатокомпонентна складна структура, утворена секретом великих і малих слинних залоз, до складу якої входять неорганічні та органічні компоненти, а також мікроорганізми та продукти їхньої життєдіяльності, ясенною рідиною, вмістом пародонтальних кишень, десквамованим епітелієм, мігруючими лейкоцитами, залишками харчових продук-

тів та ін. Встановлено, що при захворюваннях РП відбувається зміна активності лужної та кислої фосфатази, які свідчать про стан метаболічних процесів у кістковій тканині та вказують на ступінь тяжкості захворювань тканин пародонту. Лужна та кисла фосфатаза — це ферменти, що беруть участь у регуляції фосфорно-кальцієвого обміну і впливають на процеси резорбції та регенерації, які постійно відбуваються в кістковій тканині. Лужна фосфатаза — цинковмісний фермент, локалізований переважно в остеобластах, маркер мінералізації та ремоделювання, каталізує перенесення залишків фосфорної кислоти від фосфорних ефірів глюкози на органічний матрикс, що використовується для утворення та осадження фосфорнокислого кальцію. Кисла фосфатаза синтезується переважно остеокластами, маркер резорбції кістки та демінералізації, належить до лізосомальних кислих гідролаз [7]. За результатами аналізу біохімічних показників ротової рідини виявлено суттєве зниження активності лужної фосфатази в осіб підліткового та юнацького віку, які палять традиційні сигарети, порівняно з особами аналогічного віку без шкідливої звички. Також відмічено незначне зниження активності лужної фосфатази в осіб підліткового та юнацького віку, які палять альтернативні види сигарет, відповідно (рис. 1).

За отриманими результатами дослідження, середні значення активності лужної фосфатази в обстежених I групи були в 1,5 раза нижчими порівняно з особами підліткового та юнацького віку, які не палять (IV група), ( $p<0,05$ ). В осіб, які палять альтернативні види сигарет, активність лужної фосфатази також була в 1,2 раза зниженою порівняно з особами, які не палять, ( $p<0,05$ ). Водночас виявлено збільшення активності кислої фосфатази, показники якої теж залежали від типу паління. Так, в обстежених I групи активність кислої фосфатази була в 3,6 раза вищою, ніж в осіб підліткового та юнацького віку, які не палять (IV група), ( $p<0,05$ ). В осіб, які палять альтернативні види сигарет, активність кислої фосфатази була в 2,2 раза вищою порівняно з особами, які не палять, ( $p<0,05$ ). Такі зміни можуть свідчити про порушення процесів ремоделювання кісткової тканини, посилення резорбції та розвиток патологічного процесу в тканинах пародонту в обстежених, які мають шкідливу звичку, особливо в осіб, які палять традиційні сигарети.

До неорганічних компонентів ротової рідини належать аніони хлоридів, бромідів, фосфатів,



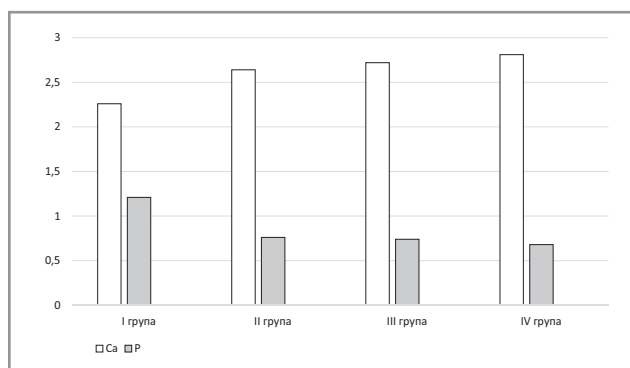
**Рис. 1.** Активність лужної та кислій фосфатази в ротовій рідині осіб підліткового і юнацького віку, які палять (Од/л)

бікарбонатів, роданідів тощо, а також катіони  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  тощо, які потрапляють у слину здебільшого з крові і підтримують оптимальні умови середовища. Кальцій та неорганічний фосфор визначають мінералізуючу здатність ротової рідини, а також беруть участь у підтриманні гомеостазу РП [7]. У ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку, які мають шкідливу звичку, виявлено незначне збільшення вмісту кальцію та зниження вмісту неорганічного фосфору порівняно з обстеженими IV групи (рис. 2).

Отже, виявлені закономірності вмісту кальцію та неорганічного фосфору в ротовій рідині свідчать про залежність змін від типу шкідливої звички, вказують на погіршення мінерального обміну в кістковій тканині та розвиток захворювань тканин пародонту.

## Висновки

Отримані дані свідчать про порушення нормальної функціональної активності органів РП під впливом шкідливої звички. В осіб



**Рис. 2.** Вміст кальцію і неорганічного фосфору в ротовій рідині осіб підліткового та юнацького віку, які палять (ммоль/л)

підліткового та юнацького віку, які палять, відбуваються зміни біохімічних показників ротової рідини. Показники ротової рідини можуть бути раннім прогностичним тестом оцінювання стану РП в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

**Перспективи подальших досліджень** у цьому напрямі полягають у вивченні змін показників біохімічних властивостей ротової рідини залежно від вікової підгрупи, тривалості паління та проведених лікувальних заходів в осіб підліткового та юнацького віку, які палять.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Наведене дослідження є фрагментом планової НДР: «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0121U109242.

**Фінансування.** Дослідження проведено без участі фармацевтичних компаній.

*Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Antipkin YG, Horban NE, Lutsenko OH, Lukyanova OM. (2021). Risk factors for diseases of civilization. Obstetrics, Gynecology, Reproduction. 1: 8–11. [Антипкін ЮГ, Горбань НЄ, Луценко ОГ, Лук'янова ОМ. (2021). Фактори ризику хвороб цивілізації. Акушерство, Гінекологія, Репродукція. 1: 8–11].
- Badanjak SM. (2013). An overview of salivaomics: Oral biomarkers of disease. Can J Dent Hygiene. 47 (4): 167–175.
- Badzai AO, Scherbina OM. (2019). Smoky women: trends, consequences and motivation of smoking cessation. Bulletin of Lviv State University of Life Safety. 19: 61–67. [Бадзай АО, Щербіна ОМ. (2019). Курящі жінки: тенденції, наслідки та мотивація відмови від куріння. Вісник Львівського державного університету безпеки життєдіяльності. 19: 61–67].
- Boffetta P. (2012). Involuntary smoking and lung cancer. Scand. J. of Work, Environment and Health. 28/2: 30–40.
- Chaplyak AP, Romanov OP, Nad' BYa. (2018). Problems of tobacco prevention among adolescents. Economics and health law. 2 (8):142–143. [Чапляк АП, Романів ОП, Надь БЯ. (2018). Проблеми профілактики тютюнопаління серед підлітків. Економіка і право охорони здоров'я. 2 (8): 142–143].
- Dobryanskaya OV. (2018). Smoking e-cigarettes as a risk factor for the health of modern adolescents. Child health. 5 (13): 456–461. [Добрянська ОВ. (2018). Куріння електронних сигарет як чинник ризику для здоров'я сучасних підлітків. Здоров'я ребенка. 5 (13): 456–461].
- Gubsky YI, Nizhenkovskaya IV, Korda MM et al. (2021). Biological chemistry: textbook. Vinnytsia: New Book: 648.

- [Губський ЮІ, Ніженковська ІВ, Корда ММ та ін. (2021). Біологічна хімія: підручник. Вінниця: Нова Книга: 648].
8. Gutor TG, Koziy-Bredeleva SP. (2020). Prevalence of the use of tobacco products among the young population of the Lviv region. *Herald of social hygiene and health care organization of Ukraine*. 4(86): 13–18. [Гутор ТГ, Козій-Бределева СП. (2020). Поширеність вживання тютюнових виробів серед молодого населення Львівської області. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 4 (86): 13–18].
  9. Korolyova ND, Chorna VV, Humeniuk NI, Angelska VYU, Khlestova SS. (2019). Prevalence of smoking among medical students. *Environment and Health*. 3: 28–30. [Корольова НД, Чорна ВВ, Гуменюк НІ, Ангельська ВЮ, Хлестова СС. (2019). Поширеність паління серед студентів-медиків. *Environment and Health*. 3: 28–30].
  10. Krivenko LS, Tishchenko OV, Lepilina KM. (2020). Influence of alternative smoking methods on the features of objective and subjective indicators of oral health. *Problems of continuing medical education and science*. 2(38):20–23. [Кривеко ЛС, Тищенко ОВ, Лепіліна КМ. (2020). Вплив альтернативних методів паління на особливості об'єктивних та суб'єктивних показників здоров'я ротової порожнини. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2 (38): 20–23].
  11. Picas OB. (2015). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 1 (126): 48–52. [Пікас ОБ. (2015). Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань. *Вісник проблем біології і медицини*. 1 (126): 48–52].
  12. GHO. (2022). Prevalence of tobacco smoking. *Global Health Observatory (GHO) data*. <https://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>.
  13. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. <https://phc.org.ua/news/sered-molodi-vikom-vid-13-do-15-rokiv-mayzhe-kozhen-pyatiy-kurit-elektronni-sigareti>.
  14. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG. (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017–2019. *N Engl J Med*. 381: 1490–1491.
  15. Romanova YG, Zolotukhina OL. (2018). Influence of exogenous factor — smoking and concomitant pathology of the stomach on the condition of periodontal tissues (literature review). *Experimental and clinical dentistry*. 1 (2): 14–17. [Романова ЮГ, Золотухіна ОЛ. (2018). Вплив екзогенного чинника — куріння та супутньої патології шлунка на стан тканин пародонту (огляд літератури). *Експериментальна та клінічна стоматологія*. 1 (2): 14–17].
  16. Shcherba VV, Lavrin OY. (2016). Smoking: prevalence and effects on organs and tissues of the oral cavity (literature review). *Clinical dentistry*. 2: 27–33. [Щербань ВВ, Лаврін ОЯ. (2016). Тютюнокуріння: розповсюдженість та вплив на органи і тканини порожнини рота (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2: 27–33].
  17. Tabachnikov SU, Ritkis IS, Vasiliev AY, Gurkova OV. (2013). Distribution of tobacco use and tobacco dependence in different countries of the world. *New approaches to prevention, psychotherapy and correction. Art of treatment*. 7: 35–41. [Табачников СУ, Ріткіс ІС, Васильєв АЮ, Гуркова ОВ. (2013). Розподіл вживання тютюну та тютюнової залежності в різних країнах світу. Нові підходи до профілактики, психотерапії та корекції. *Мистецтво лікування*. 7: 35–41].
  18. World Health Organization. (2018). Oral health. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
  19. Zalyubovska OI, Tyupka TI, Zlenko VV, Avidzba YN, Lytvynenko MI, Yavorska OM. (2016). Salivary diagnostics: realities and prospects. *Experimental and clinical medicine*. 4(73): 15–19. [Залюбовська ОІ, Тюпка ТІ, Зленко ВВ, Авідзба ЮН, Литвиненко МІ, Яворська ОМ. (2016). Саліводіагностика: реалії та перспективи. *Експериментальна та клінічна медицина*. 4 (73): 15–19].

#### Відомості про авторів:

**Лісецька Ірина Сергіївна** — к.мед.н., доц. каф. дитячої стоматології Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-9152-6857>.

Стаття надійшла до редакції 30.09.2022 р.; прийнята до друку 12.12.2022 р.



Г.І. Іщенко

## Патологічне прикріплення плаценти: діагностика, тактика ведення та розродження

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

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 4(92): 42-49; doi 10.15574/PP.2022.92.42

**For citation:** Ishchenko G.I. (2022). Pathological attachment of the placenta: diagnosis, management and delivery. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(92): 42-49. doi 10.15574/PP.2022.92.42.

Частота виявлення передлежання плаценти становить 0,2–0,9%, проте продовжує залишатися одним з найсерйозніших факторів розвитку акушерських кровотеч і перинатальних втрат. Ситуація ускладнюється тим, що передлежання поєднується з різноманітними варіаціями аномального (глибокого) прикріплення плаценти до стінки матки (placenta adhaerens, accreta, increta, percreta). Передлежання плаценти, прирощення плаценти та передлежання судин є вагомими причинами материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Зі збільшенням випадків кесаревого розтину та вагітностей із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій ці три стани стають все більш поширеними. Прирощення плаценти залишається основною причиною материнської кровотечі та акушерської гістеректомії, унаслідок чого значно високими залишаються показники материнської захворюваності та смертності. Фактори ризику передлежання плаценти включають кесарів розтин в анамнезі, переривання вагітності, внутрішньоутробне хірургічне втручання, куріння, багатоплідну вагітність, збільшення паритету та вік матері. Досягнення в ділянці ультразвукового обстеження значно полегшили пренатальну діагностику аномальної плацентації, дозволивши розробити міждисциплінарні плани лікування для досягнення найкращих результатів для матері та дитини.

**Мета** — провести огляд літератури щодо аномальної плацентації, включаючи доказовий підхід до діагностики, менеджменту та лікування; простежити еволюцію цієї акушерської патології за останні роки та ускладнень, які можуть виникнути. Виявлення факторів ризику, правильна антенатальна та передопераційна діагностика, міждисциплінарне лікування та відповідне консультування дадуть змогу проводити загальне лікування жінок із прирощенням плаценти та знизити рівень материнської захворюваності.

Згідно з проведенням оглядом літератури можна зробити висновки, що жінки зі справжнім передлежанням плаценти або placenta percreta, а також при підозрі на передлежання плаценти (наприклад, у випадках із кесаревим розтином в анамнезі) повинні вестись та розроджуватись шляхом кесаревого розтину в медичному закладі третинного рівня. Плаценту в жодному разі не можна відокремлювати, якщо в ділянці її прикріплення до передньої стінки матки виявлені набряклі кровоносні судини з видимим плацентарним кровотоком після лапаротомії, а також при встановленому діагнозі placenta percreta або placenta increta. Як тактику слід розглядати не тільки первинну гістеректомію, але й консервативну терапію або відстрочену гістеректомію (двоетапну гістеректомію). У ситуації, коли прирощення плаценти або часткове прирощення плаценти не можуть бути точно діагностовані, необхідно добре розбиратися в гемостазі за допомогою балонної катетерної оклюзії, різних методів шовного гемостазу та процедурах тотальної гістеректомії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** передлежання плаценти, вросання плаценти, прирощення плаценти, жінки, вагітність.

### Pathological attachment of the placenta: diagnosis, management and delivery

G.I. Ishchenko

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

The incidence of placenta previa is 0.2–0.9% but continues to be one of the most serious factors in the development of obstetric's bleeding and perinatal losses. The situation is aggravated by the fact that placenta previa is combined with various variations of abnormal (deep) attachment of the placenta to the uterus (placenta adhaerens, accreta, increta, percreta). Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa cause significant maternal and perinatal morbidity and mortality. With the increasing incidence of both cesarean delivery and pregnancies using assisted reproductive technology, these 3 conditions are becoming more common. Placental accretion remains the main cause of maternal hemorrhage and obstetric hysterectomy, resulting in significantly high maternal morbidity and mortality. Risk factors for placenta previa include prior cesarean delivery, pregnancy termination, intrauterine surgery, smoking, multifetal gestation, increasing parity, and maternal age. Advances in ultrasound have facilitated prenatal diagnosis of abnormal placentation allowing the development of multidisciplinary management plans to achieve the best outcomes for mother and baby.

**Purpose** — to review the literature on abnormal placentation, including an evidence-based approach to diagnosis, management and treatment; to follow the evolution of this obstetric pathology in recent years and the complications that may arise. Identification of risk factors, correct antenatal and preoperative diagnosis, multidisciplinary treatment and counseling will help in the overall management of women with placenta accreta and reduce maternal morbidity.

According to the literature, it can be concluded that true placenta previa or placenta percreta, as well as suspected placenta previa (for example, in cases with a history of caesarean section in anamnesis), should be managed and delivered by caesarean section in a tertiary health facility. In no case should the placenta be separated if edematous blood vessels with visible placental blood flow after laparotomy are found in the area of attachment of the placenta to the anterior wall of the uterus, as well as when the diagnosis is placenta percreta or placenta increta. As a tactic, not only primary hysterectomy should be considered, but also conservative therapy or delayed hysterectomy (two-stage hysterectomy). In a situation where placenta accreta or partial placenta accreta cannot be accurately diagnosed, a good understanding of hemostasis with balloon catheter occlusion, various methods of suture hemostasis, and total hysterectomy procedures should be considered.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** placenta previa, placenta accreta, placenta increta, women, pregnancy.

## Вступ

Захворюваність на патологію прикріплення плаценти протягом останніх чотирьох десятиліть зросла і становила приблизно 1 на 4000 пологів у 1970-х роках, до 1 на 2500 у 1980-х і 1990-х роках. Останні дані показали, що частота продовжує зростати і досягає 1 на 533 пологи. Цю прогресуючу статистику найбільше пов'язують зі збільшенням частоти кесаревого розтину [1,7]. *Placenta accreta* — це аномальне прилягання плаценти до міометрія, пов'язане з частковою або повною відсутністю базальної децидуальної оболонки та аномально або не повністю розвиненим фібриноїдним шаром Нітабуха. За нормального розвитку цей шар є лінією розщеплення, що забезпечує нормальний перебіг третього періоду пологів. Поширеність цього стану збільшується й зустрічається з частотою 1 на 2500 вагітностей [3]. Частота прирощення плаценти зростає в жінок із кесаревим розтином в анамнезі, іншими операціями на матці, літнім віком матері, багатоплідністю, у повторновагітних і жінок, які часто народжують, із попереднім вишкрібанням і передлежанням плаценти [1,7,17]. Найвищий ризик прирощення плаценти спостерігається у вагітних із кесаревим розтином в анамнезі та поточним передлежанням плаценти [3,17,23].

**Мета** роботи — провести огляд літератури щодо аномальної плацентації, включаючи доказовий підхід до діагностики, менеджменту та лікування; простежити еволюцію цієї акушерської патології за останні роки та ускладнень, які можуть виникнути. Виявлення факторів ризику, правильна антенатальна та передопераційна діагностика, мультидисциплінарне лікування та відповідне консультування дадуть змогу проводити загальне лікування жінок із прирощенням плаценти та знизити рівень материнської захворюваності.

«Патологічно прирощена плацента» — це загальний термін, який часто вживають для описання спектра патологічної інвазії плаценти в стінку матки.

Глибина інвазії в стінку матки дає змогу оцінити аномальне прикріплення плаценти:

*Placenta accreta*: ворсинки хоріона плаценти проникають у децидуальну оболонку і прикріплюються до міометрія.

*Placenta increta*: плацентарні хоріальні ворсинки проникають у стінку міометрія.

*Placental percreta*: ворсинки хоріона плаценти повністю проникають у стінку міометрія, порушуючи серозну оболонку та проникаючи

в навколишні структури (наприклад, сечовий міхур, широку зв'язку, сигмоподібну кишку).

Патологія бластогенезу, крім порушення гаметогенезу, включає всі патологічні процеси в бластоцисті, у тому числі ті, які виникають при її імплантації в ендометрій протягом перших 12–15 діб після запліднення. Хоча бластопатії відносяться сьогодні до найменш вивчених розділів антенатальної патології, відомо, що деякі патологічні процеси, що відбуваються в них, мають відстрочену дію, яка не становить серйозної загрози для розвитку ембріона та плода, проте загрожує ускладненнями в ранньому післяпологовому періоді. Йдеться про порушення глибини імплантації бластоцисти.

Більше серйозною формою глибокої імплантації є аномальне прикріплення плаценти. Унаслідок особливостей будови м'язової та слизової оболонок нижнього сегмента матки ворсини плаценти проникають глибше, ніж при її локалізації в тілі матки. У зв'язку з цим часто виникає щільне прикріплення (*placenta adhaerens*), іноді справжнє прирощення плаценти. У результаті нижній сегмент матки перетворюється на своєрідну кавернозну тканину, яка погано скорочується та легко травмується; процес відшарування плаценти під час пологів порушується, що призводить до маткової кровотечі та виникнення геморагічного шоку.

Основним методом скринінгу аномальної плацентації є ультразвукове дослідження (УЗД). Фінберг та його колеги вперше описали специфічні УЗ-критерії для діагностики аномальної плацентації ще в 1992 р. [8]. Ці автори проспективно оцінили 34 жінки з передлежанням плаценти та кесаревим розтином в анамнезі за трьома діагностичними критеріями: 1) втрата гіпоехогенної ретроплацентарної зони; 2) витончення гіперехогенної плівки між маткою та сечовим міхуром; 3) наявність вогнищевих змін у патологічно підозрюваній ділянці.

Історично склалося так, що діагноз передлежання плаценти ґрунтувався на клінічній підозрі, яка виникала, коли жінка зверталася з вагінальною кровотечею після 20 тижнів вагітності (зокрема неспровокованою або безболісною) і високим передлежанням плода або його аномальним положенням. Сучасна практика Великої Британії включає діагностику локалізації плаценти під час планового 20-тижневого сканування аномалій. Хоча ця практика спеціально не рекомендована Національним комітетом зі скринінгу Великої Бри-

танії (UKNSC, 2013) через відсутність доказів високого рівня, вона підтримується Національним інститутом здоров'я та Care Excellence (NICE, 2014) та RCOG (2011)).

Діагноз передлежання або низько розташованої плаценти на 20-тижневому терміні вагітності або раніше потребує повторного підтвердження на пізніх термінах вагітності, оскільки вважається, що в 90% випадків передлежання плаценти, діагностованих на цьому терміні вагітності, має місце мігрування плаценти (RCOG, 2011) [2,6,14,20].

Рекомендований термін проведення наступного УЗД передлежання плаценти залежить від ступеня первинно діагностованого передлежання плаценти, акушерського анамнезу жінки та наявності або відсутності клінічних симптомів [11]. Згідно з RCOG, рекомендовано спостерігати за жінками, які залишаються безсимптомними з підозрою на можливе передлежання плаценти до 36 тижнів вагітності. Тоді як жінок із підозрою на повне передлежання або сумнівне розташування плаценти слід оглядати на 32-му тижні вагітності, щоб спланувати відповідне ведення третього триместру. Жінки із симптомами мають пройти подальшу візуалізацію відповідно до їхніх індивідуальних потреб [20,21].

Різні методи візуалізації можуть бути доцільними, включаючи звичайне 2D і/або 3D УЗД із застосуванням енергетичної доплерівської сонографії та магнітно-резонансної томографії [4]. Використання магнітно-резонансної томографії продовжує обговорюватися в емпіричній літературі, а переваги сіро-тонового/кольорового тривимірного доплерівського ультразвуку в досягненні найбільш показових результатів очевидні [23].

Методи діагностики та основні маркери прирощення плаценти [33]:

- УЗД:

- наявність у плаценті багатьох ділянок низької інтенсивності (плацентарних лакун); схожа структура на швейцарський сир;

- втрата зони низької інтенсивності (сонопозора зона, ретроплацентарний світлий простір) між плацентою і міометрієм;

- нерівномірність і переривання межі сечового міхура;

- витончення ( $\leq 1$  мм) міометрія, випинання плаценти в бік сечового міхура.

- УЗД із кольоровим та імпульсним доплером:

- у плаценті є дифузні кровоносні судини (лакунарний потік) із пульсуючим швидким венозним потоком;

- є міометріальні або субплацентарні кровоносні судини з пульсуючим турбулентним венозним кровотоком;

- у сечовому міхурі та міометрії є розширені кровоносні судини з низьким індексом опору;

- помітно розширені субплацентарні кровоносні судини з пульсуючим венозним кровотоком.

- Тестування біомаркерів:

- підвищений рівень  $\alpha$ -фетопротеїну;

- безклітинна фетальна ДНК, плацентарна мРНК, мікрочіповий аналіз ДНК.

Найоптимальнішим місцем для надання допомоги в третьому триместрі вагітності, ускладненої передлежанням плаценти, залишаються стаціонарні умови. Не вистачає доказів, які б скеровували клініцистів щодо переваг і безпеки амбулаторного та стаціонарного лікування. У найновішому Кокранівському систематичному огляді доказів (2003) не знайдено переваг [15]. Наявні докази стосуються тільки одного рандомізованого дослідження за участю 53 жінок [35]. Не виявлено суттєвих відмінностей у клінічних результатах, незважаючи на частоту рецидивів вагінальної кровотечі у 62%. Зменшення зайнятості ліжок було очевидним і мало б значні переваги з точки зору цільової тривалості перебування та впливу на пацієнтів. Однак обмеження розміру вибірки та, як наслідок, відсутність статистичної значущості обмежують широку екстраполяцію результатів, оскільки вона не показує загального впливу на безпеку матері та новонародженого. Прагматичний підхід до лікарняного або домашнього допологового лікування може бути можливим з огляду на ретроспективні дослідження [35], які підтримують амбулаторне лікування стабільних пацієнтів, і одне наступне ретроспективне оглядове дослідження 161 жінки з передлежанням плаценти в третьому триместрі [12]. Наразі національні та міжнародні рекомендації переважно рекомендують, щоб жінки з передлежанням плаценти залишалися в лікарні протягом третього триместру вагітності (Королівський коледж акушерів Австралії та Нової Зеландії, 2003; RCOG, 2011).

Рекомендований спосіб пологів визначається як відстанню від краю плаценти до внутрішнього вічка шийки матки, так і наявністю відповідних клінічних ознак і симптомів передлежання плаценти під час вагітності. На підставі

результатів УЗД на 35–36-му тижні та наявності вагінальної кровотечі і/або нестабільного положення плода зазвичай планується можливість вагінальних пологів або необхідність кесаревого розтину [11]. Результати п'яти досліджень, які вивчали ймовірність кесаревого розтину при передлежанні плаценти, підтвердили, що вагінальні пологи найчастіше доцільні при відстані понад 20 мм між переднім краєм плаценти та внутрішнім вічком шийки матки.

Єдиним методом розродження при центральному передлежанні плаценти є кесарів розтин. З позицій доказової медицини жодних даних на підставі контрольованих клінічних досліджень на підтримку інших способів ведення вагітних жінок із передлежанням плаценти не опубліковано. Однак оптимальний час для пологів у таких пацієнток продовжує обговорюватись, незважаючи на те, що доцільність вичікувального спостереження до 37 тижнів визнають практично всі фахівці. Деякі клініцисти, побоюючись кровотечі в пізні терміни вагітності, рекомендують планове розродження після 34-го тижня вагітності з попереднім дослідженням амніотичної рідини на рівень зрілості легень у плода.

У випадках передлежання плаценти за наявності кесаревого розтину в анамнезі, операцію слід проводити в спеціалізованому медичному закладі з достатньою кількістю персоналу та кров'ю для переливання. Доцільним є використання тимчасової передопераційної оклюзії загальної клубовій артерії або аорти для запобігання масивній кровотечі. У випадках із передлежанням плаценти по типу вrostання (*accrete*) тактика після кесаревого розтину може включати гістеректомію, збереження матки з гемостазом поверхні відділення плаценти, консервативне лікування із залишенням плаценти на місці та відстрочену гістеректомію. Масивна кровотеча відбувається на поверхні відділення плаценти (самовільне відділення та ручне відділення) та навколо сечового міхура (*placenta percreta* та *placenta increta*) [10,11].

Положення плода та плаценти слід підтвердити за допомогою УЗД, що дає змогу змодельовати розташування розрізу матки. Якщо планується тотальна гістеректомія при передлежанні або перкретній плаценті, потрібно розглянути передопераційне встановлення сечоводного стента або гемостатичного внутрішньоартеріального балонного оклюзійного катетера [33].

**Лапаротомія.** Можна використати попереочний розріз шкіри. Якщо поле зору вузьке,

розріз Мейларда поєднують із розрізом Пфанненштіля. У разі внутрішньоутробного інфікування або розриву оболонок використання ранопротектора (Alexis) після лапаротомії зменшує виникнення розриву рани черевної стінки та інфікування рани. Очеревину міхурово-маткового заглиблення розрізають поперечно, а потім обережно розтинають сечовий міхур.

За наявності великої кількості набряклих кровоносних судин на поверхні міометрія або в перикістозній ділянці уникають розрізу очеревини міхурово-маткового заглиблення і відділення сечового міхура. Рекомендують виконання поперечного розрізу, косого розрізу або J-подібного розрізу в тілі матки, тобто надмірне захоплення поперечним розрізом на нижньому сегменті матки є необґрунтованим.

**Розріз нижнього маткового сегмента.** Щоб уникнути надмірного розрізу, використовують ніж для розрізу міометрія з подальшим застосуванням ножиць Купера для здійснення додаткових розрізів після огляду материнської поверхні плаценти. Щодо розташування плаценти, визначеного за допомогою передопераційного УЗД, то розріз розширюють у напрямку, який досягає амніотичної порожнини найкоротшим шляхом, а материнську поверхню плаценти притискають донизу, щоб оголити вип'ячування плодових оболонок. Після розриву плодових оболонок проводять народження плода, притискають плаценту донизу, уникаючи її відділення. Немає необхідності спочатку діставати плаценту або трансплацентарно доставати плід. У разі передлежання плаценти, коли плацента переважно прикріплена до передньої стінки, розріз міометрія роблять знизу вгору до правої або лівої амніотичної порожнини або роблять поздовжній розріз тіла матки в ділянці, де немає плаценти.

Народження плода проводять одразу після розриву оболонок, а пуповину перетискають, щоб запобігти анемії новонародженого.

У разі сильної кровотечі застосовують гемостаз під тиском за допомогою двох або трьох згорнутих рушників, покладених на поверхню, що відділяється від плаценти. Для досягнення скорочення матки місцево та внутрішньовенно вводять утеротоніки. У разі сильної кровотечі з поверхні відділення плаценти накладають прямий Z-подібний шов синтетичною ниткою, що розсмоктується 1–0, або U-подібний шов або обвивний вузловий шов, що проколює міометрій [33]. Якщо ці процедури не забезпечують



гемостазу, використовують компресійні шви, такі як вертикальний шов [13,32], або перев'язку артерій. У разі незначної кровотечі проводять марлеву тампонаду або балонну тампонаду матки; наступного дня марлю або балон видаляють трансвагінально.

Зашивання рани матки та черевної порожнини. Правий і лівий кінці післяопераційної рани на рівні міометрія зашивають вузловими або Z-подібними швами, слідкуючи, щоб нитка виходила в порожнину матки. Слід пам'ятати, що внутрішня поверхня може мати глибокі тріщини. Потім рану зашивають вузловими швами синтетичною ниткою, що розсмоктується, зберігаючи цілісність поверхню ендометрія. Товстий міометрій можна ушити в два шари. Навіть при відділенні сечового міхура міхурово-маткову складку очеревини краще не зашивати; інакше сечовий міхур може бути підтягненим. Після внутрішньочеревного промивання фізіологічним розчином та контролю гемостазу вставляють закритий безперервний дренаж у Дугласовий простір на боці шва міометрія. На рани на матці накладають адгезійний бар'єр, що розсмоктується. Фасцію прошивають безперервним швом монофіламентною петльовою ниткою, наприклад PDSII. Перед виконанням підшкірного шва підшкірну рану зрошують фізіологічним розчином із подальшим закриттям черевної порожнини. При товстій підшкірній клітковині накладають підшкірний або дермальний шов із закритим підшкірним дренажем, а шкіру закривають пластиром.

Оскільки описана патологія є досить рідкісною, не існує єдиного алгоритму оперативного втручання. Так, для зменшення об'єму крововтрати перед спробою відділення плаценти або перед початком гістеректомії проводять повну хірургічну деваскуляризацію матки різними шляхами.

#### **Внутрішньоартеріальна балонна оклюзія.**

Тимчасові внутрішньоартеріальні балонні оклюзійні катетери використовують для уникнення масивної кровотечі в разі передлежання плаценти, частота якої зросла на тлі зростання частоти кесаревого розтину [16,25,28]. Оскільки неможливо точно діагностувати глибину плаценти *accreta/incrcta/percreta*, слід заздалегідь підготувати заходи проти кровотечі. Зупинити кровотечу після масивного крововиливу вкрай складно, а перев'язка внутрішньої клубової артерії шляхом оголення заочеревинного простору і перетискання артерій потребує до-

свіду. Отже, корисно встановити внутрішньоартеріальний оклюзійний катетер у загальну клубову артерію або пупкову аорту перед операцією; як тільки виникне кровотеча, балон буде надутим, щоб заблокувати кровотік. Оклюзійний катетер вводять із правої або лівої стегнової артерії до контрлатеральної загальної клубової артерії за допомогою артеріографії за Сельдінгером і перевіряють, скільки мілілітрів розчину необхідно для надування балона з метою блокування кровотоку. Аналогічним чином, інший оклюзійний катетер вводять із контрлатеральної стегнової артерії, щоб перетнути попередній катетер. Гепарин від 3000 до 5000 ОД вводять внутрішньовенно до надування балонів, щоб запобігти артеріальному тромбозу. Час блокування має бути не менше 40 хв, можливо, до 60 хв. Якщо необхідне більш тривале блокування, відновлюють кровотік один раз, а потім знову блокують. При оклюзії аорти балоном використовують тільки один катетер, тому для введення катетера потрібно менше часу.

Інші заходи щодо профілактики крововтрати:

1. Кліпування внутрішніх клубових артерій після їхньої десекції.

2. Катетер Нелатона проводять через білатеральні широкі зв'язки під нижнім сегментом матки, щоб ішемізувати нижній матковий сегмент шляхом перев'язування.

3. У літературі наведено випадки перев'язки артерій або місцевий гемостаз шляхом накладання U-подібних швів, обвивних шви, вузлових циркулярних швів, компресійних швів і балонна тампонада.

Однак ці методи не настільки ефективні для профілактики масивної кровотечі, особливо при відділенні сечового міхура, при передлежанні плаценти.

Серединна лапаротомія в нижній частині живота рекомендована для забезпечення поля зору при гістеректомії та перев'язуванні артерій. За наявності набряклих кровоносних судин у місці прикріплення плаценти до передньої стінки матки, що дає змогу візуалізувати плацентарний кровотік, або коли за допомогою діагностичної візуалізації вже встановлено діагноз *placenta percreta* або *placenta increta*, поперечний розріз у тіло матки або дно матки роблять таким чином, щоб він не досягнув плаценти і не викликав кровотечі.

**Поперечний розріз дна матки (техніка Коцудзі).** Роблять поперечний розріз передньої або задньої стінки дна матки, уникаючи

кута матки і дотримуючись значної відстані від ділянки прикріплення плаценти. Коли розріз досягає порожнини матки, міометрій утримують двома затискачами Келлі та розрізають між затискачами, щоб розширити розріз. Ці затискачі Келлі тримають на цьому місці до народження плода та зшивання міометрія [9].

**Кесарів розтин із гістеректомією.** У звичайних випадках операція переходить у повну гістеректомію. Однак, якщо кровотечі немає без спонтанного відділення плаценти, також проводять консервативне лікування із залишенням плаценти *in situ* або відкладають виконання гістеректомії.

На відміну від випадків звичайної гістеректомії при кесаревому розтині, плацента, що прилягала до ділянок від перешийки матки до нижньої частини тіла матки, має випинання, а в ділянках навколо сечового міхура можна побачити безліч набряклих кровоносних судин і навколо рубця від попереднього кесаревого розтину.

У деяких випадках передня поверхня матки та місце прикріплення плаценти мають забарвлення від пурпурного до темно-червоного кольору, а плацента напівпрозора. Сечовий міхур часто піднятий через попередній кесарів розтин. При тотальній гістеректомії оператор має уникати пошкодження судин, за можливості перев'язувати вени та звертати увагу на інтраопераційні маткові кровотечі та кров'яністі виділення через піхву та сечовий міхур.

**Перетин круглої зв'язки, розріз і оголення широкої зв'язки матки.** Круглу зв'язку матки та зв'язку яєчника утримують із двох боків довгими прямими затискачами Кохера, щоб підняти матку. Після захоплення круглої зв'язки щипцями Пеана її медіальний і латеральний бік перев'язують ниткою, що розсмоктується, з подальшим розрізанням між ними. Латеральний бік обробляють, накладаючи подвійну лігатуру. При підтягуванні лігатури очеревину передньої частки широкої зв'язки надсікають у напрямку до воронко-тазової зв'язки і сечового міхура, оголюючи заочеревинний простір. У цей час простежують воронко-тазову зв'язку краніально, щоб ідентифікувати сечоводи.

Якщо є кровотеча навколо сечового міхура або масивна маткова кровотеча, за потреби перекривають кровотік оклюзійним катетером. Якщо кровотечі немає, перед відділенням сечового міхура забезпечують блокування кровотоку. Блокування має тривати не менше 40 хв до 60 хвилин.

При відділенні сечового міхура залишають недоторканим місце прилягання плаценти та місце зрощення, а процедуру відділення починають із нижньої частини сечового міхура (метод Пелосі) [19].

Після відділення сечового міхура розрізають передню стінку піхви, а потім вирізають матку. Стінку піхви закривають Z-подібним швом або простим лікуванням. Оскільки кровотік системи зовнішньої клубової артерії по кардинальній зв'язці надзвичайно рясний, необхідний щільний гемостаз.

Після внутрішньочеревної іригації дренаж поміщають у простір Дугласа. Тазову очеревину можна залишити відкритою. На тазове дно та під черевну стінку наносять матеріал для запобігання спайкового процесу, а потім пошарово ушивають рану живота.

У разі кесаревого розтину, якщо плацента не відокремлюється спонтанно та немає кровотечі, операцію можна завершити, залишивши плаценту на місці, не намагаючись енергійно відокремити її. Плаценту можна відокремити на другому етапі після того, як кровотік у плаценті зменшиться, або об'єм кровотечі можна зменшити за допомогою планової відстроченої гістеректомії [31,33].

За деякими даними, у цих випадках емболізація внутрішньої клубової артерії або маткової артерії перед двоетапною операцією призводить до зменшення об'єму крововтрати [26]. Відстрочена гістеректомія має такий недолік, що навіть якщо вона запланована, її не можна виконувати в разі відшарування плаценти і виникнення кровотечі під час операції кесаревого розтину.

Матка може бути збережена за умови невідділення плаценти та відсутності кровотечі під час кесаревого розтину. Після ушивання черевної порожнини із залишеною на місці плацентою можна очікувати її спонтанного народження [21,34]. У будь-якому разі пацієнтку слід заздалегідь поінформувати про ризик масивної кровотечі та такого ускладнення, як сепсис унаслідок інфікування.

Масивна кровотеча під час пологів і тотальна гістеректомія для зупинки кровотечі трапляються набагато частіше під час кесаревого розтину, ніж під час вагінальних пологів. Тому для акушерів надзвичайно важливо навчитися правильно і швидко реагувати на масивну кровотечу та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові [27,29,30,32].

## Висновки

При передлежанні плаценти з кесаревим розтином в анамнезі існує високий ризик розвитку прирощення плаценти, що має клінічну характеристику та патологічний перебіг, а також є основним фактором, що призводить до материнської смертності. Жінки зі справжнім передлежанням плаценти або *placenta percreta*, а також у разі підозри на передлежання плаценти (наприклад, у разі із кесаревим розтином в анамнезі) повинні вестись та розроджуватись шляхом кесаревого розтину в медичному закладі третинного рівня. Плаценту в жодному разі не можна відокремлювати, якщо в ділянці її прикріплення до передньої стінки матки виявлені набряклі кровоносні судини з видимим плацентарним кровотоком після лапаротомії, а також при встановленому діагнозі *placenta percreta* або *placenta increta*. Як тактику слід розглядати не тільки первинну гістеректомію, але й консервативну терапію або відстрочену гістеректомію (двоетапну гістеректомію).

Маткова кровотеча після закриття черевної порожнини після кесаревого розтину може бути пов'язана з кровотечею з поверхні відділення плаценти, що передлежала, атонічною кровотечею, кровотечею з місця шва міометрія або матковою кровотечею через дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВС-синдром).

Відомо, що передлежання плаценти і прирощення/вросання/проростання часто пов'язані з виконанням гістеректомії після пологів. У зв'язку з цими станами в літературі багато даних про материнську смертність через масивні кровотечі, ДВС-синдром, поліорганну недостатність та необхідність переливання не менше 20000–30000 мл крові.

У ситуації, коли прирощення плаценти або часткове прирощення плаценти не можуть бути точно діагностовані, необхідно добре розбиратися в гемостазі за допомогою балонної катетерної оклюзії, різних методів шовного гемостазу та процедурах тотальної гістеректомії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

- Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, Ford JB. (2018, Feb). Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated with Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol.* 131 (2): 227–233.
- Becker RH, Vonk R, Mende BC, Ragosch V, Entezami M. (2001). The relevance of placental location at 20–23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 7 (6): 496–501.
- Cheung CS, Chan BC. (2012). The sonographic appearance and obstetric management of placenta accreta. *Int J Womens Health.* 4: 587–594.
- Chou MM, Tseng JJ, Ho ES, Hwang JL. (2001). Three-dimensional color power Doppler imaging in the assessment of uteroplacental neovascularization in placenta previa increta/percreta. *Am J Obstet Gynecol.* 185 (5): 1257–1260.
- Committee on Obstetric Practice. (2002, Jan). ACOG committee opinion: placenta accrete. Number 266, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 77 (1): 77–78. doi: 10.1016/s0020-7292(02)80003-0.
- Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. (2002). Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol.* 99 (5 Pt 1): 692–697.
- Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. (2011, Aug). Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG.* 118 (9): 1084–1089.
- Finberg HJ, Williams JW. (1992). Placenta accreta: Prospective diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *J Ultrasound Med.* 11: 333–343.
- Hiramatsu Y, Konishi I, Sakuragi N, Takeda S, eds. (2010). *Mastering the Essential Surgical Procedures OGS NOW, No.3. Cesarean section.* (Japanese). Tokyo: Medical View: 102–115.
- Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG et al. (2018). Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management (Green-top Guideline No. 27a). *BJOG.* 126: e1-e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg27a>.
- Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S. (2018). FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynaecol Obstet.* 140 (3): 281–290.
- Love CD, Fernando KJ, Sargent L, Hughes RG. (2004). Major placenta praevia should not preclude out-patient management. *Eur J Obstet Gynaecol Repr Biol.* 117: 24–29.
- Makino S, Tanaka T, Yorifuji T, Koshiishi T, Sugimura M, Takeda S. (2012). Double vertical compression sutures: a novel conservative approach to managing post-partum haemorrhage due to placenta praevia and atonic bleeding. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 52 (3): 290–292.
- Mustafa SA, Brizot ML, Carvalho MH, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib M. (2002). Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20: 356–359.
- Neilson JP. (2003). Interventions for suspected placenta praevia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2.
- Ono Y, Murayama Y, Era S et al. (2018). Study of the utility and problems of common iliac artery balloon occlusion for placenta previa with accreta. *J Obstet Gynaecol Res.* 44 (3): 456–462.
- Oppenheimer L et al. (2007). Diagnosis and management of placenta previa. *J Obstet Gynaecol Can.* 29 (3): 261–266.
- Oyelese Y, Smulian JC. (2006, Apr). Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 107 (4): 927–941.
- Pelosi MA 3rd, Pelosi MA. (1999, May). Modified cesarean hysterectomy for placenta previa percreta with bladder invasion: retrovesical lower uterine segment bypass. *Obstet Gynecol.* 93 (5 Pt 2): 830–833. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00426-8.
- RCOG. (2011). Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No 27.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Midwives National Patient Safety Agency. *Safer Practice in Intrapartum Care Project Care Bundles.* (2010).

- Placenta praevia after previous lower-section caesarean segment care bundle. London: 23–31.
22. Sentilhes L, Kayem G, Silver RM. (2018). Conservative management of placenta accreta spectrum. *Clin Obstet Gynecol.* 61 (4): 783–794.
  23. Shih JC, Palacios JM, Su YN, Shyu MK, Lin CH, Lin SY. (2009). Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 33: 193–203.
  24. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY et al. (2006, Jun). Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 107 (6): 1226–1232.
  25. Sone M, Nakajima Y, Woodhams R et al. (2015). Interventional radiology for critical hemorrhage in obstetrics: Japanese Society of Interventional Radiology (JSIR) procedural guidelines. *Jpn J Radiol.* 33 (4): 233–240.
  26. Sumigama S, Itakura A, Ota T et al. (2007). Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. *J Obstet Gynaecol Res.* 33 (5): 606–611.
  27. Takeda J, Makino S, Takeda S. (2019). Hemostasis for massive hemorrhage during cesarean section. *Intech Open.* In press. doi: 10.5772/intechopen.86394.
  28. Takeda J, Makino S. (2018). Temporary arterial balloon occlusion for obstetrical field. Singapore: Springer: 33–39.
  29. Takeda J, Takeda S. (2019). Management of disseminated intravascular coagulation associated with placental abruption and measures to improve outcomes. *Obstet Gynecol Sci.* 62 (5): 299–306.
  30. Takeda S, Makino S, Takeda J et al. (2017). Japanese clinical practice guide for critical obstetrical hemorrhage (2017 revision). *J Obstet Gynaecol Res.* 43 (10): 1517–1521.
  31. Takeda S, Murayama Y. (2012). Cesarean hysterectomy for placenta previa accrete spectrum. Tokyo: Medical View: 122–133.
  32. Takeda S, Takeda J, Makino S. (2019). A minimally invasive hemostatic strategy in obstetrics aiming to preserve uterine function and enhance the safety of subsequent pregnancies. *Hypertens Res Pregnancy.* 7 (1): 9–15.
  33. Takeda S. (2010). Cesarean section for placenta previa and placenta previa accrete spectrum. Tokyo: Medical View: 102–115.
  34. Ueda Y, Kondoh E, Kakui K et al. (2013). Serial magnetic resonance imaging of placenta percreta with bladder involvement during pregnancy and postpartum: a case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 39 (1): 359–363.
  35. Wing DA, Paul RH, Millar LK. (1996, Oct). Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 175 (4 Pt 1): 806–811.

#### Відомості про авторів:

**Іщенко Ганна Іванівна** — к.мед.н., н.с. відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві

ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 484-18-71. <http://orcid.org/0000-0003-0700-4517>.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2022 р.; прийнята до друку 13.12.2022 р.



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

## Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 27a

September 2018

BJOG 2018 No. 126: e1-e48

doi: 10.1111/1471-0528.15306

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

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

### Executive summary

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

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

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

### Optimising the delivery of women with placenta praevia

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

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

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

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

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

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

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

## Optimising the delivery of women with placenta accreta spectrum

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

## 1. Purpose and scope

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

## 2. Introduction and background epidemiology

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

### 2.1. Placenta praevia

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



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

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

## 2.2. Placenta accrete

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

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

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

### 3. Identification and assessment of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Women diagnosed with placenta accreta spectrum should be cared for by a multidisciplinary team in a specialist centre with expertise in diagnosing and managing invasive placentation. [New 2018]	✓
Delivery for women diagnosed with placenta accreta spectrum should take place in a specialist centre with logistic support for immediate access to blood products, adult intensive care unit and NICU by a multidisciplinary team with expertise in complex pelvic surgery. [New 2018]	D
<p>More data have become available since the last version of this guideline on the specific management of placenta accreta spectrum. Overall, women with accreta placentation should be cared for according to the risks of severe maternal bleeding and premature delivery. Placenta percreta can be associated with major prenatal complications from early in pregnancy, such as uterine rupture [150–152] and bladder involvement with associated life-threatening haemorrhage [153–155].</p> <p>A 2015 expert review has suggested that caesarean delivery of women at high risk and/or diagnosed prenatally with placenta accreta spectrum, in particular its invasive forms, should occur in a specialist centre with multidisciplinary expertise and experience in managing complex pelvic surgery, and with access to an adult intensive care unit and NICU [135].</p>	Evidence level 4
A retrospective cohort study of 77 women with suspected placenta accreta found that women who delivered prior to a planned delivery date were significantly more likely to have had vaginal bleeding and uterine activity when compared with women who had a scheduled delivery [20]. Each episode of antenatal vaginal bleeding is associated with an increased risk of unscheduled delivery (aOR 3.8, 95% CI 1.8–7.8) and the risk increases when associated with preterm prelabour rupture of membranes.	Evidence level 2-
Considering the higher frequency of placenta praevia in the accreta group [143, 156], these results are likely to be influenced by the perinatal complications of placenta praevia. Surveys of healthcare providers in the US and Canada have highlighted widely varied approaches to virtually every aspect of care for placenta accreta spectrum [157–160]. Similarly, a recent online survey completed by members of the expert panel for the perinatal management of placenta accreta spectrum disorders for the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) has found wide variation in global practices [161].	Evidence level 4
There is increasing evidence from retrospective cohort studies from the USA that women with placenta accreta spectrum diagnosed prenatally, cared for by a specialist multidisciplinary team, are less likely to require large volume blood transfusion and reoperation within 7 days of delivery for bleeding complications compared with women cared for by non-multidisciplinary standard obstetric care without a specific protocol [21, 22, 135, 138, 162, 163]. Women admitted at 34 weeks of gestation and delivered between 34 and 35 weeks of gestation by a specialist multidisciplinary team have a significantly lower emergency surgery rate than those not cared for by such a team (23% versus 64%; $P=0.001$ ) despite a similar median gestational age at delivery (34 (16–39) weeks versus 34 (19–40) weeks; $P=0.50$ , respectively) [21]. In addition, maternal outcomes are improved over time with increasing experience within a well-established multidisciplinary team performing two to three cases per month [22]. Very few of these studies provide data on the differential clinical diagnosis between abnormally adherent and abnormally invasive accreta, or detailed pathologic confirmation of the depth and lateral extension of villous myometrial invasion.	Evidence level 2-

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

In the absence of risk factors for preterm delivery in women with placenta accreta spectrum, planned delivery at 35 <sup>+0</sup> to 36 <sup>+6</sup> weeks of gestation provides the best balance between fetal maturity and the risk of unscheduled delivery. [New 2018]	✓
<p>Similarly to placenta praevia, clinical factors should be considered when determining the timing of administration of antenatal corticosteroids and the optimal gestational age for delivery in women with placental accrete [164, 165]. There are currently no RCTs or well-controlled observational studies to guide best practice in delivery timing of placenta accreta spectrum.</p> <p>In cases of suspected placenta accreta spectrum, where significant blood loss and caesarean hysterectomy is anticipated, delivery at between 34 and 35 weeks of gestation has been proposed in order to avoid emergency delivery, which still occurs about 20% of the time even in scheduled cases [164, 166]. A 2010 decision analysis supports this approach based on the increasing likelihood of emergency delivery as pregnancy goes beyond 34 weeks of gestation [167].</p>	Evidence level 4
The data of three recent single institution retrospective cohort studies of women with prior caesarean delivery diagnosed prenatally with placenta accreta have indicated that in the absence of risk factors for preterm delivery, it is safe to plan the delivery at 36 weeks of gestation. The first study included 103 women delivered between 1982 and 2002 and found that the mean gestational age at delivery is 33 <sup>+5</sup> weeks of gestation in cases of deep placental invasion (incretta and percreta) compared with 35 <sup>+2</sup> weeks of gestation in the superficial adherent group [168]. The second study of 216 women found that urgent delivery for bleeding decreased significantly with advancing gestation [169]. Most women were delivered at 36 weeks of gestation or greater, with nearly 90% in the absence of bleeding complications. The third study of 84 women who had reached 34 <sup>+0</sup> weeks of gestation with a suspected praevia accreta found that those with no risk factors for preterm birth are at low risk for an unscheduled delivery prior to 36 weeks of gestation [170].	Evidence level 4

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

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

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

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

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

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

### 8.2 What healthcare professionals should be involved?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<i>8.4.1. What surgical approach should be used for women with placenta accreta spectrum?</i>	
Caesarean section hysterectomy with the placenta left in situ is preferable to attempting to separate it from the uterine wall.	C
When the extent of the placenta accreta is limited in depth and surface area, and the entire placental implantation area is accessible and visualised (i.e. completely anterior, fundal or posterior without deep pelvic invasion), uterus preserving surgery may be appropriate, including partial myometrial resection. [New 2018]	✓
Uterus preserving surgical techniques should only be attempted by surgeons working in teams with appropriate expertise to manage such cases and after appropriate counselling regarding risks and with informed consent. [New 2018]	D
There are currently insufficient data to recommend the routine use of ureteric stents in placenta accreta spectrum. The use of stents may have a role when the urinary bladder is invaded by placental tissue (see section 8.4.2). [New 2018]	C

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### 8.6. When is interventional radiology indicated?

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

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

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

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

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

Evidence level 4

## 9. Clinical governance

### 9.1. Debriefing

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

### 9.2. Training

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

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

### 9.3. Clinical incident reporting

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

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

## 10. Recommendations for future research

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

## 11. Auditable topics

### 11.1. Placenta praevia

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

### 11.2. Placenta accreta spectrum

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

## 12. Useful links and support groups

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

## Appendix I

### Explanation of guidelines and evidence levels

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



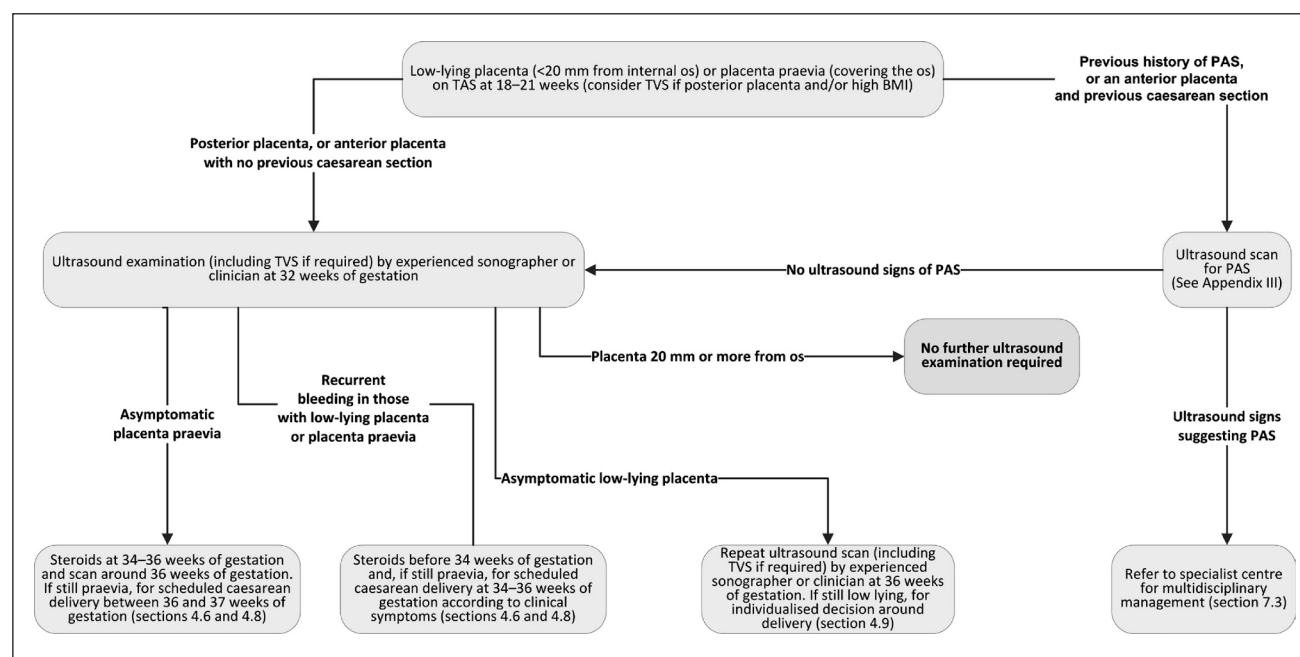
hoped that this process of local ownership will help to incorporate these guidelines into routine practice. Attention is drawn to areas of clinical uncertainty where further research may be indicated.

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

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

## Appendix II

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



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

## Appendix III

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

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

## REFERENCES

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

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



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

117. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 219.e1–7.
118. Kamara M, Henderson JJ, Doherty DA, Dickinson JE, Pennell CE. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. *BJOG* 2013; 120: 879–886.
119. Creanga AA, Bateman BT, Butwick AJ, Raleigh L, Maeda A, Kuklina E, et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 384.e1–11.
120. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M, Colmorn LB, Klungsoyr K, Bjarnadóttir RI, et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG* 2016; 123: 1348–1355.
121. Farquhar CM, Li Z, Lensen S, McIntock C, Pollock W, Peek MJ, et al. Incidence, risk factors and perinatal outcomes for placenta accreta in Australia and New Zealand: a casecontrol study. *BMJ Open* 2017; 7: e017713.
122. Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* 2013; 41: 141–149.
123. Esh–Broder E, Ariel I, Abas–Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG* 2011; 118: 1084–1089.
124. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014; 101: 128–133.
125. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril* 2015; 103: 1176–1184 e2.
126. Ben Naji J, Ofili–Yebovi D, Marsh M, Jurkovic D. First-trimester cesarean scar pregnancy evolving into placenta previa/accreta at term. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1569–1573.
127. Zosmer N, Fuller J, Shaiikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 367–375.
128. Timor–Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, Palacios–Jaraquemada JM, Maymon R, Arslan AA, et al. Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 383–395.
129. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, Farahani L, Mavrelos D, Ross JA. Surgical treatment of Cesarean scar pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 511–517.
130. Cali G, Forlani F, Timor–Tritsch IE, Palacios–Jaraquemada J, Minneci G, D'Antonio F. Natural history of Cesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 100–104.
131. Wright JD, Pri–Paz S, Herzog TJ, Shah M, Bonanno C, Lewin SN, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 38.e1–6.
132. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1140–1146.
133. Chantraine F, Braun T, Gonser M, Henrich W, Tutschek B. Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 439–444.
134. Hall T, Wax JR, Lucas FL, Cartin A, Jones M, Pinette MG. Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta: Impact on maternal and neonatal outcomes. *J Clin Ultrasound* 2014; 42: 449–455.
135. Silver RM, Fox KA, Barton JR, Abuhamad AZ, Simhan H, Huls CK, et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 561–568.
136. Bailit JL, Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal–Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 683–689.
137. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter TC 3rd, Woodward PJ, et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 177.e1–7.
138. Smulian JC, Pascual AL, Hesham H, Qureshey E, Bijoy Thomas M, Depuy AM, et al. Invasive placental disease: the impact of a multidisciplinary team approach to management. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 1423–1427.
139. Caligi G, Giambanco L, Puccio G, Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 406–412.
140. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff–Ross J, Morel O, et al.; European Working Group on Abnormally Invasive Placenta (EW-AIP). Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 271–275.
141. Alfirevic Z, Tang AW, Collins SL, Robson SC, Palacios–Jaraquemada J; Ad–hoc International AIP Expert Group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 276–278.
142. D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 509–517.
143. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 27–36.
144. Chantraine F, Nisolle M, Petit P, Schaaps JP, Foidart JM. Individual decisions in placenta increta and percreta: a case series. *J Perinat Med* 2012; 40: 265–270.
145. Palacios–Jaraquemada JM, Bruno CH, Martin E. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 392–397.
146. Rahaim NS, Whitby EH. The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance: systematic review. *Clin Radiol* 2015; 70: 917–925.
147. Meng X, Xie L, Song W. Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 1958–1965.
148. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios–Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 8–16.
149. Millischer AE, Salomon LJ, Porcher R, Brasseur–Daudruy M, Gourdier AL, Hornoy P, et al. Magnetic resonance imaging for abnormally invasive placenta: the added value of intravenous gadolinium injection. *BJOG* 2017; 124: 88–95.
150. Hornemann A, Bohlmann MK, Diedrich K, Kavallaris A, Kehl S, Kelling K, et al. Spontaneous uterine rupture at the 21st week of gestation caused by placenta percreta. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 875–878.
151. Dew L, Harris S, Yost N, Magee K, dePrisco G. Second trimester placenta percreta presenting as acute abdomen. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28: 38–40.
152. Sun JN, Zhang BL, Yu HY, Zhang Q. Spontaneous uterine rupture due to placenta percreta during pregnancy. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1918.e1–3.

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



189. Grace Tan SE, Jobling TW, Wallace EM, McNeillage LJ, Manolitsas T, Hodges RJ. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 445–450.
190. Woldu SL, Ordóñez MA, Devine PC, Wright JD. Urologic considerations of placenta accreta: a contemporary tertiary care institutional experience. *Urol Int* 2014; 93: 74–79.
191. Norris BL, Everaerts W, Posma E, Murphy DG, Umstad MP, Costello AJ, et al. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. *BJU Int* 2016; 117: 961–965.
192. Matsubara S, Kuwata T, Usui R, Watanabe T, Izumi A, Ohkuchi A, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 372–377.
193. Shabana A, Fawzy M, Refaie W. Conservative management of placenta percreta: a stepwise approach. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 993–998.
194. Clausen C, Lönn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 138–143.
195. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 526–534.
196. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 755–760.
197. Lin K, Qin J, Xu K, Hu W, Lin J. Methotrexate management for placenta accreta: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1259–1264.
198. Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, Senthiles L, Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 910–913.
199. Mazzoni I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Gerli S. Is the cold loop hysteroscopic technique a myometrial sparing treatment for placenta accreta residuals in a puerperal uterus? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 1613–1616.
200. Bai Y, Luo X, Li Q, Yin N, Fu X, Zhang H, et al. High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 492–498.
201. Judy AE, Lyell DJ, Druzin ML, Dorigo O. Disseminated intravascular coagulation complicating the conservative management of placenta percreta. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1016–1018.
202. Teixidor Viñas M, Chandrarahan E, Moneta MV, Belli AM. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. *Clin Radiol* 2014; 69: e345–351.
203. Bouvier A, Sentilhes L, Thouveny F, Bouet PE, Gillard P, Willoteaux S, et al. Planned caesarean in the interventional radiology cath lab to enable immediate uterine artery embolization for the conservative treatment of placenta accreta. *Clin Radiol* 2012; 67: 1089–1094.
204. Dilauro MD, Dason S, Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis. *Clin Radiol* 2012; 67: 515–520.
205. Clausen C, Stensballe J, Albrechtsen CK, Hansen MA, Lönn L, Langhoff-Roos J. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 386–391.
206. D'Souza DL, Kingdom JC, Amsalem H, Beecroft JR, Windrim RC, Kachura JR. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Can Assoc Radiol J* 2015; 66: 179–184.
207. Chou MM, Kung HF, Hwang JI, Chen WC, Tseng JJ. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 493–498.
208. Duan XH, Wang YL, Han XW, Chen ZM, Chu QJ, Wang L, et al. Caesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolisation for the management of placenta accreta. *Clin Radiol* 2015; 70: 932–937.
209. Wei X, Zhang J, Chu Q, Du Y, Xing N, Xu X, et al. Prophylactic abdominal aorta balloon occlusion during caesarean section: a retrospective case series. *Int J Obstet Anesth* 2016; 27: 3–8.
210. Wu Q, Liu Z, Zhao X, Liu C, Wang Y, Chu Q, et al. Outcome of Pregnancies After Balloon Occlusion of the Infrarenal Abdominal Aorta During Caesarean in 230 Patients With Placenta Praevia Accreta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016; 39: 1573–1579.
211. Xie L, Wang Y, Luo FY, Man YC, Zhao XL. Prophylactic use of an infrarenal abdominal aorta balloon catheter in pregnancies complicated by placenta accreta. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37: 557–561.
212. Wang YL, Duan XH, Han XW, Wang L, Zhao XL, Chen ZM, et al. Comparison of temporary abdominal aortic occlusion with internal iliac artery occlusion for patients with placenta accreta — a non-randomised prospective study. *Vasa* 2017; 46: 53–57.
213. Ikeda T, Sameshima H, Kawaguchi H, Yamauchi N, Ikenoue T. Tourniquet technique prevents profuse blood loss in placenta accrete cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 27–31.
214. Meng JL, Gong WY, Wang S, Ni XJ, Zuo CT, Gu YZ. Twotourniquet sequential blocking as a simple intervention for hemorrhage during cesarean delivery for placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 138: 361–362.
215. Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 254–259.
216. Bishop S, Butler K, Monaghan S, Chan K, Murphy G, Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 70–73.
217. Gagnon J, Boucher L, Kaufman I, Brown R, Moore A. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. *Can J Anaesth* 2013; 60: 1212–1217.
218. Teare J, Evans E, Belli A, Wendler R. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. *Int J Obstet Anesth* 2014; 23: 178–181.
219. Matsueda S, Hidaka N, Kondo Y, Fujiwara A, Fukushima K, Kato K. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico-isthmic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 1826–1830.
220. Salim R, Chulski A, Romano S, Garmi G, Rudin M, Shalev E. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 1022–1028.



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

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

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

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

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

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

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

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

## DISCLAIMER

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

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

## Правила подачі та оформлення статей

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

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

Статті приймаються українською або англійською мовами.

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

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

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

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

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

Таблиці та рисунки розташовують у тексті статті одразу після першого згадування. У підпису до рисунку наводять його назву, розшифровують усі умовні позначки (цифри, літери, криві тощо). Таблиці мають бути оформлені відповідно до вимог ДАК, бути компактними, пронумерованими, мати назву. Нумери 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 АА, Автор ВВ, Автор СС. (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 АА, Автор ВВ, Автор СС. (2005). Назва книжки. Місто: Видавець: 256].

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

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

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

Редакція забезпечує рецензування статей, виконує спеціальне та літературне редактування, 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

ГРУПА КОМПАНІЙ  
**«МедЕксперт»**  
медичні видання,  
конференції і семінари,  
маркетингові дослідження  
**med-expert.com.ua**

Група компаній  
**ME**  
**МедЕксперт**

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

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ

### ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«Український  
журнал  
Перинатологія  
і педіатрія»**



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



**«Сучасна педіатрія.  
Україна»**



**«Хірургія  
дитячого віку.  
Україна»**



**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.