

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

# ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

5(162)/2022



КИЇВ 2022

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науко-вопрактичний журнал

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАСТУПНИК

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

**Моїсєєнко Раїса Олександрівна**, проректор з науково-педагогічної та лікувальної  
роботи НУОЗ України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор,  
м. Київ, Україна

## НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

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

## ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР

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

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

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

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

**ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ:** Бахтіярова Дана Олегівна

**ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР:** Шейко Ірина Олександрівна

**ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН:** Щербатих Володимир Станіславович

## Видавець

**ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ  
МЕД ЕКСПЕРТ»**

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — 6 номерів на рік  
Рекомендовано вченою радою

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства  
і гінекології імені академіка  
О.М. Лук'янової НАМН України»  
Протокол 10 від 14.11.2022  
Підписано до друку 25.11.2022 р.

Наклад — 3000 примірників

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

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

## Адреса для листування:

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ  
МЕДЕКСПЕРТ»,  
Журнал «Український журнал  
Здоров'я жінки»  
вул. Межигірська, 28, оф. 19,  
м. Київ-071, Україна, 04071  
**E-mail:** [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
**http://medexpert.com.ua/**

Формат 60х90/8. Папір офсетний.  
Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95  
Зам. № 26.11/01 від 26.11.2022  
Видруковано у друкарні  
«Аврора-принт»,  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
А00 № 777897 від 06.07.2009 р.  
вул. Причальна, 5, м. Київ,  
тел. (044) 550-52-44

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

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

Київ 2022

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

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

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

D.O. BAKHTIYAROVA

# UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

**Moiseenko Raisa**, Deputy Rector of the Shupyk National University of Health of Ukraine, Doctor of Medical Science, Professor, Kyiv, Ukraine

## SCIENTIFIC EDITOR

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

## ACADEMIC SECRETARY

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

## Publisher

GROUP OF COMPANIES  
MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration  
KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency — 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council  
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
and Gynecology named after academician  
O. Lukyanova of the National Academy  
of Medical Sciences of Ukraine»  
Protocol No. 10 from 14.11.2022

Passed for printing 25.11.2022

Circulation: 3000

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

## Mailing address:

GROUP OF COMPANIES  
MED EXPERT, LLC,  
«Ukrainian journal «Health of woman»,  
Mezhyhirska, of. 19, Kyiv, Ukraine, 04071.  
Email: [pediatr@med-expert.com.ua](mailto:pediatr@med-expert.com.ua);  
[seminar@med-expert.com.ua](mailto:seminar@med-expert.com.ua)  
<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.  
Conventional printed sheet. 13,95.  
Ord. No. 26.11/01 from 26.11.2022  
Printed in the «Aurora-print» printing  
house, 5, Prichal'naya 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.

## EDITORIAL BOARD:

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

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

**PROJECT DIRECTOR** Bakhtiarova Dana Olegivna

**EXECUTIVE EDITOR** Sheiko Irina Olexandrivna

**LAYOUT AND DESIGN** Shcherbatykh Vlodomyr Stanislavovych

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

Kyiv 2022

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

©Bogomolets National  
Medical University, 2022

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2022



# УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

## UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

5 (162) 2022

### ЗМІСТ

#### ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стаселович Л.Ю., Жалоба Г.М.  
**Особливості преморбідного фону, акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із перинатальними втратами в анамнезі**

Голяновський О.В., Фролов С.В.  
**Ускладнення перебігу вагітності та пологів, пов'язані з порушеннями сну**

Сокол І.В., Говсєєв Д.О.  
**Роль ендокринних факторів та маркерів клітинного стресу у прогнозуванні ефективності лікування клімактеричного синдрому в період перименопаузи**

Кротик О.І.  
**Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних після прегравідарної підготовки перед програмою допоміжних репродуктивних технологій**

#### ОГЛЯДИ

Попель О.К., Говсєєв Д.О.  
**Перспективи використання sFlt-1, PLGF як біомаркерів прееклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії**

#### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дука Ю.М., Ющенко М.І.  
**Профілактика і прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок)**

Карлова О.О., Кузьмінська О.В.  
**Пренатальне спостереження за розвитком доброякісної пухлини у плода: клінічний випадок**

#### МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Jauniaux E.R.M., Alfirevic Z., Bhide A.G., Burton G.J., Collins S.L., Silver R.  
**Передлежання судин пуповини (Vasa Praevia): діагностика та ведення**

Navaratnam K., Alfirevic Z.  
**Амніоцентез та забір ворсин хоріону**

### CONTENT

#### ORIGINAL ARTICLES

- 4 Staselovych L.Yu., Zhaloba H.M.  
**Peculiarities of the premorbid background, obstetric and perinatal consequences of childbirth in women with a history of perinatal losses**
- 11 Golianovskiy O.V., Frolov S.V.  
**Complications of pregnancy and childbirth related to sleep disorders**
- 17 Sokol I.V., Govsieiev D.O.  
**The role of endocrine factors and markers of cellular stress in predicting the effectiveness of the treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause**
- 22 Krotik O.I.  
**Changes in the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women after pregnancy preparation before the program of assisted reproductive technologies**

#### REVIEWS

- 28 Popel O.K., Govsieiev D.O.  
**Prospects of using sFlt-1, PLGF as biomarkers of superimposed preeclampsia**

#### CLINICAL CASE

- 35 Duka Yu.M., Yushchenko M.I.  
**Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case)**
- 39 Karlova O.O., Kuzminska O.V.  
**Prenatal observation of the development of a benign tumor in a fetus: a clinical case**

#### THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

- 44 Jauniaux E.R.M., Alfirevic Z., Bhide A.G., Burton G.J., Collins S.L., Silver R.  
**Vasa Praevia: Diagnosis and Management**
- 52 Navaratnam K., Alfirevic Z.  
**Amniocentesis and chorionic villus sampling**

УДК 618.3/.7-06-039:618.39-071.1

Л.Ю. Стаселович, Г.М. Жалоба

## Особливості преморбідного фону, акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із перинатальними втратами в анамнезі

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 4-10; doi 10.15574/HW.2022.162.4

**For citation:** Staselovych LYu, Zhaloba HM. (2022). Peculiarities of the premorbid background, obstetric and perinatal consequences of childbirth in women with a history of perinatal losses. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 4-10; doi 10.15574/HW.2022.162.4.

**Мета** — провести клініко-статистичний аналіз преморбідного фону, акушерських і перинатальних наслідків розродження в жінок із перинатальними втратами в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Контрольна група (КГ) — 50 акушерсько та соматично здорових вагітних, розроджених через природні пологові шляхи; основна група (ОГ) — 50 вагітних із перинатальними втратами в анамнезі. Обробку даних проведено з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0».

**Результати.** Середній період між вагітностями в ОГ становив  $2,1 \pm 0,2$  року; 42,0% пацієнток отримували різні реабілітаційні та лікувальні заходи, зокрема: антибіотикотерапію — 6 (12,0%); психопрофілактичний вплив — 5 (10,0%); седативну терапію — 4 (8,0%); імунокорекцію — 4 (8,0%), санаторно-курортне лікування — 2 (4,0%) випадки. Особливості перебігу I половини вагітності у вагітних ОГ: достовірно високий рівень загрози переривання — 10 (20,0%), бактеріального вагінозу — 26 (52,0%), гестаційної анемії — 28 (56,0%),  $p < 0,05$ ; II половини вагітності: достовірно вища частота розвитку гестаційної анемії — 28 (60,9%), вторинної плацентарної недостатності — 12 (26,1%),  $p < 0,05$ , бактеріального вагінозу — 15 (32,6%), пreeклампсії — 8 (17,4%),  $p < 0,05$ . Наслідком такої високої питомої ваги різних акушерських ускладнень у цій групі вагітних була достовірно висока частота кесаревих розтинів — 16 (39,1%) проти 3 (6,0%) випадків у вагітних КГ,  $p < 0,05$ . Слід відмітити високий рівень в ОГ середньотяжких форм асфіксії новонароджених — 10 (21,7%); затримки росту плода — 15 (32,6%) проти 2 (4,0%) в КГ,  $p < 0,05$ , та явних ознак інтраамніального інфікування — 5 (10,9%). Перинатальні втрати серед жінок ОГ становили 65,2‰ (3 випадки).

**Висновки.** Вагітність у жінок із перинатальними втратами в анамнезі супроводжується високою частотою як раннього переривання з приводу діагностування аномалій розвитку плода, так і мимовільних викиднів, а також значним рівнем анемії вагітних, плацентарної недостатності, синдрому затримки росту плода, бактеріального вагінозу і пreeклампсії. Розродження жінок із перинатальними втратами в анамнезі відбувається на тлі високої частоти передчасного розриву плодових оболонок, дистресу плода, аномалій пологової діяльності, передчасного відшарування плаценти, що призводить до значного рівня передчасних пологів і кесаревих розтинів. Перинатальна патологія в жінок із плодовими втратами в анамнезі характеризується високою частотою перинатальної смертності, а також значним рівнем середньотяжких форм асфіксії, постгіпоксичної енцефалопатії і реалізації внутрішньоутробного інфікування. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** преморбідний фон, акушерські та перинатальні ускладнення, перинатальні втрати.

## Peculiarities of the premorbid background, obstetric and perinatal consequences of childbirth in women with a history of perinatal losses

L.Yu. Staselovych, H.M. Zhaloba

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to conduct a clinical and statistical analysis of the premorbid background, obstetric and perinatal consequences of childbirth in women with a history of perinatal losses.

**Materials and methods.** Control group (CG) — 50 obstetrically and somatically healthy pregnant women, delivered through the natural birth canal. The main group (MG) — 50 pregnant women with a history of perinatal losses. Data processing was carried out using the «Stat Soft Statistica 8.0» software package.

**Results.** The average period between pregnancies in MG was  $2.1 \pm 0.2$  years; 42.0% of patients received various rehabilitation measures, the most common of which were antibiotic therapy 6 (12.0%); psychoprophylactic effect 5 (10.0%); sedative therapy 4 (8.0%); immunocorrection 4 (8.0%) and spa treatment 2 (4.0%). Peculiarities of the course of the 1st half of pregnancy in pregnant women of the MG: a significantly high level of threat of abortion 10 (20.0%); bacterial vaginosis 26 (52.0%) and gestational anemia 28 (56.0%)  $p < 0.05$ . II half of pregnancy: significantly higher frequency of the following complications: gestational anemia 28 (60.9%), secondary placental insufficiency 12 (26.1%)  $p < 0.05$ , bacterial vaginosis 15 (32.6%) and preeclampsia 8 (17.4%)  $p < 0.05$ . As a consequence of such a high specific gravity of various obstetric complications, we observed a significantly high frequency of cesarean sections in this group of pregnant women — 16 (39.1%) versus 3 (6.0%) cases in pregnant women of CG,  $p < 0.05$ . It is necessary to note the high level in the MG of medium-severe forms of asphyxia of newborns 10 (21.7%); fetal growth retardation 15 (32.6%) versus 2 (4.0%) in CG  $p < 0.05$ , and clear signs of intra-amniotic infection 5 (10.9%). Perinatal losses among women of the MG amounted to 65.2‰ (3 cases).

**Conclusions.** Pregnancy in women with a history of perinatal losses is accompanied by a high frequency of early interruption due to the diagnosis of abnormalities of fetal development and spontaneous abortions, as well as a significant level of anemia in pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, bacterial vaginosis and preeclampsia. The birth of women with a history of perinatal losses occurs against the background of a high frequency of premature rupture of membranes, fetal distress, anomalies of labor, premature detachment of the placenta, which leads to a significant level of premature births and cesarean sections. Perinatal pathology in women with a history of fetal

loss is characterized by a high frequency of perinatal mortality, as well as a significant level of medium-severe forms of asphyxia, posthypoxic encephalopathy and intrauterine infection.

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:** premorbid background, obstetric and perinatal complications, perinatal losses.

## Вступ

Проблема перинатальних втрат є не тільки медичною. Вона належить до тієї категорії проблем, що відбиваються на всіх показниках життя суспільства й окремої людини — соціально-демографічних, економічних, медико-біологічних і психологічних [7,17,20,24]. Перинатальні втрати зазвичай стають джерелом тяжких переживань, особистою і сімейною психотравмою, причиною невротичних розладів, а іноді — й руйнації сім'ї [1,7,15,16,24]. В умовах зниженого рівня відтворення населення, що характерно для багатьох економічно розвинутих держав, а в Україні прийняло масштаби, що дають підставу розцінювати його як депопуляцію, втрата кожного плода розцінюється як соціально значущий факт [1,7,12,20]. За даними статистики, в Україні, як і в багатьох інших пострадянських країнах, за останнє десятиліття склалася критична демографічна ситуація, обумовлена значним зниженням рівня народжуваності, збільшенням кількості сімей з однією дитиною чи бездітних і високим показником загальної смертності населення [1,16,20]. Крім основних причин такої ситуації — соціально-економічного й екологічного неблагополуччя, не можна недооцінювати значення і такий причинний фактор, як зниження показників загального здоров'я жінок репродуктивного віку. Останнє десятиліття ознаменувалося різким зростанням рівня соматичної і гінекологічної захворюваності жінок усіх вікових груп, у тому числі вагітних [3,10,21–23].

Повноцінний репродуктивний процес може і має здійснюватися на тлі повного фізичного, психічного та соціального добробуту. З іншого боку, він може порушуватися через несприятливий вплив навколишнього середовища: інфекцій, хімічних, фізичних, екологічних агентів, стресових впливів, соціально-економічного неблагополуччя тощо [1,16,17,20]. Як вважає багато вітчизняних і зарубіжних авторів, основним джерелом і причиною перинатальних втрат є вагітність у жінок, які входять до груп високого ризику [6,9,13]. До чинників високого ризику належать соціально-економічні, демографіч-

ні, материнські, плодово-материнські, плацентарні, інтранатальні та неонатальні. Частіше за все поєднується декілька факторів, що збільшує ступінь ризику й обтяжує прогноз як для матері, так і для плода [2,13,18,24]. Певною мірою перинатальна смертність залежить від рівня матеріально-технічного оснащення акушерських стаціонарів, методів антенатальної охорони плода. У більш значному ступені рівень і якість охорони материнства та дитинства в прегравідарному періоді, а також у всі періоди вагітності і під час пологів відображають показники мертвонароджуваності [4,11,17].

Виявлення та аналіз причин перинатальної смертності дуже важливі для оцінювання питомої ваги і значущості окремих захворювань у загальному рівні перинатальних втрат і відповідно розроблення методів їхньої профілактики.

**Мета** дослідження — провести клініко-статистичний аналіз преморбідного фону, акушерських і перинатальних наслідків розродження в жінок із перинатальними втратами в анамнезі.

## Матеріали та методи дослідження

На базі Київського обласного перинатального центру за період 2020–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика) проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 100 жінок, з яких: основна група (ОГ) — 50 вагітних із перинатальними втратами в анамнезі, проведених за загальноприйнятими реабілітаційними та лікувально-профілактичними заходами; контрольна група (КГ) — 50 акушерсько і соматично здорових вагітних, розроджених через природні пологові шляхи. При підрахунку результатів застосовано методи, прийняті медико-біологічною статистикою, описані в керівництві Мінцера О.П. Обробку даних проведено з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0» [8,14].

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

Таблиця 1

## Клінічний перебіг I половини вагітності (абс., %)

Показники	Основна група (n=50)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Ранні гестози	12	24,0 *	3	6,0
Загроза переривання	10	20,0 *	2	4,0
Первинна плацентарна дисфункція	6	12,0	–	–
Аномалії розвитку плода	2	4,0	–	–
Респіраторна вірусна інфекція	6	12,0	2	4,0
Гестаційна анемія	28	56,0 *	2	4,0
Бактеріальний вагіноз	26	52,0 *	2	4,0

Примітка: \* $p < 0,05$  — значущість відмінностей між основною і контрольною групами.

## Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення аналізу основних особливостей преморбідного фону в жінок ОГ встановлено, що середній період між вагітностями становив  $2,1 \pm 0,2$  року. За цей період 21 (42,0%) пацієнтка отримувала різні реабілітаційні та лікувальні заходи: антибіотикотерапію — 6 (12,0%); психопрофілактичний вплив — 5 (10,0%); седативну терапію — 4 (8,0%); імунотерапію — 4 (8,0%), санаторно-курортне лікування — 2 (4,0%). При цьому всі ці заходи призначалися різними спеціалістами і несистематизовано. Основним поясненням є відсутність практичних рекомендацій щодо цього питання. Серед обстежених жінок 22 (44,0%) особи взагалі не застосовували жодних методів контрацепції. На нашу думку, це є дуже негативним моментом, що свідчить про відсутність програми реабілітації для жінок із перинатальними втратами в анамнезі. З використовуваних методів контрацепції найчастіше жінки застосовували гормональні контрацептиви — 6 (12,0%); біологічний календар — 6 (12,0%); механічні засоби — 5 (10,0%), внутрішньоматкові контрацептиви — 5 (10,0%).

Одержані дані свідчать про існуючі резерви в методиці відновлювального лікування жінок, а краще подружніх пар, із перинатальними втратами в анамнезі, у тому числі в плані реабілітаційних заходів і використовуваної контрацепції. Наочним підтвердженням цьому є те, що частота планованої вагітності в ОГ становила лише 10 (20,0%) випадків, що є достатньо низьким показником для такої групи високого перинатального ризику.

За даними таблиці 1, серед основних особливостей I половини вагітності слід вказати на діагностику аномалій розвитку плода в 2 (4,0%) спостереженнях і первинну пла-

центарну недостатність в 6 (12,0%) випадках. На наш погляд, ці аспекти свідчать про недостатнє обстеження жінок із перинатальними втратами в анамнезі на етапі планування сім'ї. З решти моментів клінічного перебігу I половини вагітності можна виділити достовірно високий суттєвий рівень ранніх гестозів — 12 (24,0%); загрози переривання — 10 (20,0%); бактеріального вагінозу — 26 (52,0%), гестаційної анемії — 28 (56,0%),  $p < 0,05$ . Унаслідок вищеперерахованих особливостей вагітність у жінок ОГ була перервана в ранні терміни в 4 (8,0%) спостереженнях: у 2 (4,0%) — артифіційні аборти з приводу діагностованих аномалій розвитку у плода, ще у 2 (4,0%) — клінічна симптоматика — мимовільні викидні на тлі загрози переривання вагітності. Отже, до 20 тижнів ОГ жінок становила вже 46 пацієнток.

Після 20 тижнів вагітності (табл. 2) частота різних акушерських і перинатальних ускладнень була на порядок вищою порівняно з I половиною гестаційного періоду. Так, достовірно найчастіше відмічалися два основні ускладнення: гестаційна анемія — 28 (60,9%), вторинна плацентарна недостатність — 12 (26,1%),  $p < 0,05$ . У структурі цих ускладнень переважали анемія II ст. та затримка росту плода (ЗРП). Крім того, можна виділити достовірно суттєву питому вагу бактеріального вагінозу — 15 (32,6%), а також прееклампсії — 8 (17,4%)  $p < 0,05$ , частіше за все у вигляді тяжкої прееклампсії. У 10 (21,7%) спостережень вагітні вказували на наявність клінічної симптоматики загрози передчасних пологів,  $p < 0,05$ , проти 2 (4,0%) випадків у КГ, а в 6 (13,1%) випадків — на перенесену респіраторну інфекцію. Дуже показовим є те, що частота передчасних пологів достовірно становила 10 (21,7%) випадків серед жінок ОГ проти 2 (4,0%) випадків у КГ,  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

## Клінічний перебіг II половини вагітності (абс., %)

Показники	Основна група (n=46)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Гестаційна анемія	28	60,9 *	12	24,0
Прееклампсія	8	17,4 *	3	6,0
Вторинна плацентарна дисфункція	12	26,1 *	2	4,0
Загроза передчасних пологів	10	21,7 *	2	4,0
Респіраторна вірусна інфекція	6	13,1	4	8,0
Бактеріальний вагіноз	15	32,6 *	4	8,0

Примітка: \* $p < 0,05$  — значущість відмінностей між основною і контрольною групами.

Таблиця 3

## Клінічний перебіг пологів (абс., %)

Показники	Основна група (n=46)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Передчасний розрив плодових оболонок	16	34,8 *	3	6,0
Аномалії пологової діяльності	7	15,2 *	2	4,0
Дистрес плода	8	17,4 *	1	2,0
Передчасне відшарування плаценти	4	8,7	—	—
Плацентарна недостатність на тлі ЗРП	9	19,6 *	1	2,0
Дистоція плечиків	2	4,3	1	2,0

Примітка: \* $p < 0,05$  — значущість відмінностей між основною і контрольною групами.

Тактика ведення вагітності в жінок із перинатальними втратами в анамнезі проводилася за загальноприйнятими підходами як у пацієнток із високим перинатальним ризиком, що, на нашу думку, не дає змоги повністю відобразити всі аспекти наукового питання, що вивчається.

За даними таблиці 3, основними ускладненнями клінічного перебігу пологів у жінок із перинатальними втратами в анамнезі (ОГ) були: достовірно більший показник передчасного розриву плодових оболонок — 16 (34,8%) проти 3 (6,0%) у КГ,  $p < 0,05$ ; плацентарна недостатність на тлі ЗРП — 9 (19,6%) проти 1 (2,0%),  $p < 0,05$ ; дистрес плода — 8 (17,4%) проти 1 (2,0%),  $p < 0,05$ ; аномалії пологової діяльності — 7 (15,2%) проти 2 (4,0%),  $p < 0,05$ . Крім того, в ОГ вагітних відмічався значний рівень передчасного відшарування плаценти — 4 (8,7%), дистогії плечиків — 2 (4,3%). Наслідком такої високої питомої ваги різних акушерських ускладнень у цій групі вагітних була достовірно висока частота кесаревих розтинів — 16 (39,1%) проти 3 (6,0%) випадків у вагітних КГ,  $p < 0,05$ . У структурі показань до абдомінального розродження переважали: гострий дистрес плода — 6 (37%) випадків; передчасне відшарування плаценти — 3 (19%); плацентарна недостатність на тлі ЗРП — 5 (31%); аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, — 2 (12%) випадки (рис.).

Аналізуючи перинатальні наслідки розродження в групах дослідження (табл. 4), слід від-

мітити високий рівень у ОГ середньотяжких форм асфіксії новонароджених — 10 (21,7%); ЗРП — 15 (32,6%) проти 2 (4,0%) в КГ,  $p < 0,05$ , та явних ознак інтраамніального інфікування — 5 (10,9%). Перинатальні втрати серед жінок ОГ становили 65,2% (3 випадки), з яких по од-

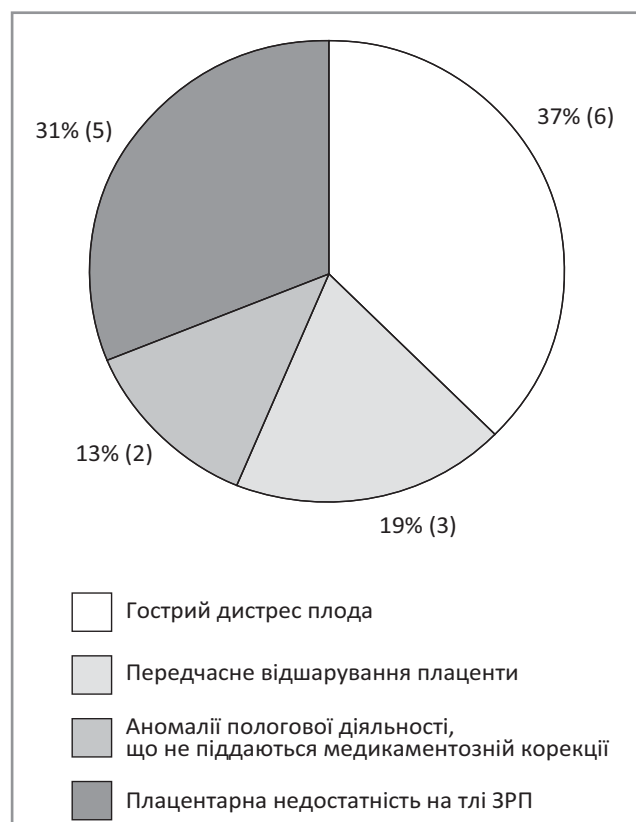


Рис. Структура показань до кесаревого розтину у вагітних основної групи, n=16 (%)



Таблиця 4

## Стан новонароджених (абс., %)

Показники	Основна група (n=46)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Недоношеність	4	8,7	–	–
Задовільний	26	52,5 *	48	96,0
Легка асфіксія	10	21,7	2	4,0
Середня асфіксія	7	15,2	–	–
Тяжка асфіксія	3	6,5	–	–
ЗРП	15	32,6 *	2	4,0
Інтраамніальне інфікування	5	10,9	–	–
Перинатальні втрати	3	65,2‰	–	–

Примітка: \*  $p < 0,05$  — значущість відмінностей між основною і контрольною групами.

Таблиця 5

## Постнатальна захворюваність (абс., %)

Показники	Основна група (n=46)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Постгіпоксична енцефалопатія	12	26,1 *	1	2,0
Реалізація внутрішньоутробної інфекції	6	13,0	–	–
Геморагічний синдром	2	4,3	–	–
Жовтяниця	6	13,1 *	2	4,0
Пневмопатія	4	8,7	–	–

Примітка: \*  $p < 0,05$  — значущість відмінностей між основною і контрольною групами.

Таблиця 6

## Післяпологові ускладнення (абс., %)

Показники	Основна група (n=46)		Контрольна група (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Ранова інфекція	3	6,5	1	2,0
Ендометрит	3	6,5	–	–
Субінволюція, лохіометра	5	10,9 *	1	2,0
Анемія	12	26,1 *	2	4,0
Гіпогалактія	12	26,1 *	3	6,0

Примітка: \*  $p < 0,05$  — значимість відмінностей між основною і контрольною групами.

ному випадку тяжкої пневмопатії на тлі глибокої недоношеності; гострої інтранатальної асфіксії та вродженого менінгоенцефаліту.

З основних постнатальних захворювань (табл. 5) можна відмітити достовірно вищу частоту розвитку постгіпоксичної енцефалопатії в новонароджених від жінок ОГ — 12 (26,1%) проти 1 (2,0%) у КГ, а жовтяниці — 6 (13,1%) випадків проти 2 (4,0%) випадків у КГ,  $p < 0,05$ .

У післяпологовому періоді (табл. 6) у жінок із перинатальними втратами в анамнезі слід вказати на достовірну вищу частоту таких ускладнень: порушення контрактильної здатності матки — 5 (10,9%) проти 1 (2,0%) випадку в КГ; первинної гіпогалакції — 12 (26,1%) випадків проти 3 (6,0%) в КГ, анемії — 12 (26,1%) випадків проти 3 (6,0%) в КГ,  $p < 0,05$ .

Отже, як свідчать результати проведеного дослідження, жінки з перинатальними втратами в анамнезі мають досить високий рівень

акушерських і перинатальних ускладнень, що вказує на недостатню прегравідарну і реабілітаційну підготовку на етапі планування сім'ї, а ведення вагітності та пологів у них відповідно до загальноприйнятих підходів не дає змоги суттєво знизити рівень акушерської та перинатальної патології, що розвивається.

## Висновки

Вагітність у жінок із перинатальними втратами в анамнезі супроводжується високою частотою раннього переривання з приводу діагностування аномалій розвитку плода і мимовільних викиднів, а також значним рівнем анемії вагітних, плацентарної недостатності, синдрому ЗРП, бактеріального вагінозу і прееклампсії.

Розродження жінок із перинатальними втратами в анамнезі відбувається на тлі високої частоти передчасного розриву плодових оболонок, дистресу плода, аномалій пологової діяль-

ності, передчасного відшарування плаценти, що призводить до значного рівня передчасних пологів і кесаревих розтинів.

Перинатальна патологія в жінок із плодовими втратами в анамнезі характеризується високою частотою перинатальної смерт-

ності, а також значним рівнем середньотяжких форм асфіксії, постгіпоксичної енцефалопатії і реалізації внутрішньоутробного інфікування.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Baranova VV. (2017). Psychoemotional peculiarities of women who have a history of miscarriage and a loss during the current pregnancy. *Perinatologiya i pediatriya*. 1 (69): 70–73. [Баранова ВВ. (2017). Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності. *Перинатологія і педіатрія*. 1:70–73]. doi: 10.15574/PP.2017.69.70.
- Barthes C, De Malartic CM, Baumann C et al. (2018). Echographic diagnosis of missed early miscarriage: Assessment of image quality. *Gynecol ObstetFertil Senol*. 46; 2: 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.002>.
- Butkova OI, Zhabchenko IA, Kovalenko TM. (2019). Akusherski ta perynatalni ryzyky u zhinok pislia 35 rokov. Dani retrosperytynoho analizu istorii polohiv. *Medychni aspekty zdorov'ia zhinky*. 7–8: 26–31. [Буткова ОІ, Жабченко ІА, Коваленко ТМ. (2019). Акушерські та перинатальні ризики у жінок після 35 років. Дані ретроспективного аналізу історій пологів. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 7–8: 26–31].
- Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. (2017). Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 17(1): 437. doi: 10.1186/s12884-017-1620-1.
- Huberty J, Matthews J, Leiferman JA, Lee C. (2018). Use of complementary approaches in pregnant women with a history of miscarriage. *Complement Ther Med*. 36: 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.11.003>.
- Kaminskyi VV, Zhdanovych OI, Vorobei LI, Kolomiichenko TV. (2019). Perynatalni vtraty v anamnezi yak faktor porushennia adaptatsii ploda. *Reproduktyvna endokrynologiya*. 3 (47): 48–52. [Камінський ВВ, Жданович ОІ, Воробей ЛІ, Коломійченко ТВ. (2019, чер). Перинатальні втрати в анамнезі як фактор порушення адаптації плода. *Репродуктивна ендокринологія*. 3(47): 48–52]. [www.reproduct-endo.com](http://www.reproduct-endo.com) / [www.reproduct-endo.com.ua](http://www.reproduct-endo.com.ua) ISSN 2309-4117.
- Kornatska AH, Danylenko OH, Bil I. (2012). Psykhoemotsiyni stan zhinok z vtratamy ploda. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii. (1): 64–66. [Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Біль І. (2012). Психоемоційний стан жінок з втратами плода. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. (1): 64–66].
- Lang TA, Sesik M. (2011). *Kak opisivat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА, Сесик М. (2011). Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая Медицина: 480].
- Lusink V, Wong C, deVries B, Ludlow J. (2018). Medical management of miscarriage: Predictive factors of success. *ANZJOG. Obstet Gynaecol*. <https://doi.org/10.1111/ajo.12808>.
- Lu S, Yu J, Xu X. (2018). A comparison of effectiveness among frequent treatments of recurrent spontaneous abortion: A Bayesian network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. e12856. <https://doi.org/10.1111/aji.12856>.
- Malanchuk LM, Kryvytska GO, Malanchuk SL. (2018). Otsinka perynatalnykh naslidkiv u zhinok iz syndromom vtraty ploda. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. (3): 86–90. [Маланчук ЛМ, Кривицька ГО, Маланчук СЛ. (2018). Оцінка перинатальних наслідків у жінок із синдромом втрати плода. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. (3): 86–90]. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9223>.
- Malanchuk LM, Kuchma ZM, Malanchuk SL. (2015). Syndrom vtraty ploda: suchasni pidkhody do likuvannia. *Medytsynske aspekty zdorov'ia zhenshchyni*. 9 (95): 19–22. [Маланчук ЛМ, Кучма ЗМ, Маланчук СЛ. (2015). Синдром втрати плода: сучасні підходи до лікування. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 9 (95): 19–22].
- MCN. (2018). Clinical Aspects of Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 43 (1): E1–E2. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000414>.
- Mintser A.P. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45. [Минцер А.П. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. *Практическая медицина*. 3: 41–45].
- Nevoienna O, Kadyhrob K. (2021). Smyslozhnytyi oriyentatsii zhinok, yaki zaznaly perynatalnykh vtrat. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V.N. Karazina. Seriya «Psykhologiya»*. (71): 15–23. [Невоєнна О, Кадигроб К. (2021). Складність орієнтації жінок, які зазнали перинатальних втрат. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Психологія»*. (71): 15–23]. <https://doi.org/10.26565/2225-7756-2021-71-02>.
- Perhamenshchik LA, Petrazhytskaia EA. (2020). Perynatalnaia poteria kak kryzysnoe sobytie v zhizni zhenshchyny. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo univertsyteta. Fylosophiya. Psykholohiya*. 1: 77–84. [Пергаменщик ЛА, Петражицкая ЕА. (2020). Перинатальная потеря как кризисное событие в жизни женщины. *Журнал Белорусского государственного университета. Философия. Психология*. 1: 77–84]. <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/242202/1/77-84.pdf>.
- Pirohova VI, Shurpiak SO. (2014). Syndrom vtraty ploda: vid nauky do praktyky. *Zdorov'ia Ukrainy*. 1: 16–17. [Пирогова ВІ, Шурпяк СО. (2014). Синдром втрати плода: від науки до практики. *Здоров'я України*. 1: 16–17].

18. Seliger G, Stenzel A, Kowalski EM et al. (2016). Evaluation of standardized, computerized Dawes/Redman heart-rate analysis based on different recording methods and in relation to fetal beat-to-beat heart rate variability. *J Perinat Med.* 1.7: 785–789.
19. Shelestova LP, Allakhverdiiev RS, Siusiuka VH. (2016). Akusherski ta perynatalni uskladnennia u zhinok iz defitsytom masy tila. Aktualnye voprosy farmatsevticheskoi y medytynskoi nauky u praktyku. 1 (20): 75–78. [Шелестова ЛП, Аллахвердієв РС, Сюсюка ВГ. (2016). Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із дефіцитом маси тіла. Актуальні питання фармацевтичної та медичинської науки та практики. 1 (20): 75–78].
20. Strelnyk O. (2017). Turbota yak robota: materynstvo u fokusi sotsiologhii. Monohrafiia. Kyiv: Krytyka: Kyiv. nats. un-t im. T. Shevchenka: 280. [Стрельник О. (2017). Турбота як робота: материнство у фокусі соціології. Монографія. Київ: Критика: Київ. нац. ун-т ім. Т. Шевченка: 280].
21. Stryzhakov AN, Lypato YS, Tezykov YuV. (2014). Platsentarnaia nedostatochnost: Patohenez. Prohnozyrovanye. Dyagnostyka. Profylaktyka. Akusherskaia taktyka. Samara: OOO «Ofort»: 239. [Стрижаков АН, Липато ІС, Тезиков ЮВ. (2014). Плацентарна недостатність: Патогенез. Прогнозування. Діагностика. Профілактика. Акушерська тактика. Самара: ООО «Офорт»: 239].
22. Toth B, Würfel W, Bohlmann M et al. (2018). Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 78 (4): 364–381. <https://doi.org/10.1055/a-0586-4568>.
23. Vorobey LI. (2018). Features of the course of labor in women with a history of perinatal loss. *Health of woman.* 7 (133): 66–68. [Воробей ЛІ. (2018). Особливості перебігу пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Здоров'я жінки. 7 (133): 66–68]. doi: 10.15574/HW.2018.133.66.
24. Zavorodniaia YV. (2017). Nevynashivanye beremennosti kak perezhivanye perynatalnoi utraty. Klynicheskaiia y medytynskaia psykhologhiia: yssledovaniia, obuchenye, praktyka: elektron. nauch. Zhurnal. 5 (2): 16. [Завгородня ІВ. (2017). Невынашивание беременности как переживание перинатальной утраты. Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журнал. 5; 2: 16]. URL: [http://medpsy.ru/climp/2017\\_2\\_16/article09.php](http://medpsy.ru/climp/2017_2_16/article09.php).

**Відомості про авторів:**

**Стаселович Лариса Юріївна** — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-4975-3356>.

**Жалоба Галина Миколаївна** — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1973-3346>.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.

УДК 618.2:612.821.7

О.В. Голяновський, С.В. Фролов

## Ускладнення перебігу вагітності та пологів, пов'язані з порушеннями сну

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 11-16; doi 10.15574/HW.2022.162.11

**For citation:** Golianovskiy OV, Frolov SV. (2022). Complications of pregnancy and childbirth related to sleep disorders. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 11-16; doi 10.15574/HW.2022.162.11.

**Мета** — провести ретроспективний аналіз ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із порушеннями сну за даними медичної документації.

**Матеріали та методи.** На клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика впродовж 2020–2022 рр. проведено ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів за даними медичної документації (індивідуальна карта вагітної / породіллі та анкета-опитувальник, історія вагітності та пологів) загальною чисельністю 10 694 жінки. Після відбору вагітних двох груп за критеріями залучення і вилучення основну групу становили 1675 вагітних жінок із виявленими ознаками порушень сну, а групу контролю — 7125 пацієнток без порушень сну. Ці історії вагітності та пологів проаналізовано за найбільш значущими факторами ризику, які частіше виявлялися у вагітних із порушеннями сну (вік матері >35 років, індекс маси тіла >40 кг/м<sup>2</sup>), що потребувало вживання снодійних препаратів. Також проаналізовано частоту виникнення ускладнень перебігу вагітності та пологів у жінок із порушеннями сну (анемія вагітних, передчасні пологи, розвиток прееклампсія, розродження шляхом кесаревого розтину). Для оцінки результатів дослідження використано метод статистичної перевірки гіпотез за t-критерієм Стюдента з визначенням відношення шансів та 95% довірчим інтервалом (ВШ з 95,0% ДІ).

**Результати.** Доведено, що у вагітних із порушеннями сну загальна частота виникнення ускладнень перебігу вагітності та абдомінального розродження були достовірно вищими, ніж у вагітних без порушень сну ( $p < 0,05$ ). Старший вік жінок, які вперше народжують, від 35 років та індекс маси тіла вагітних >40 кг/м<sup>2</sup> впливали на порушення сну у вагітних ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Розлади сну поширені під час вагітності та становлять реальну загрозу для розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів. Акушерам-гінекологам і лікарям загальної практики, які ведуть вагітність, необхідно отримувати інформацію про якість сну майбутньої матері та за наявності інсомнії своєчасно корегувати виявлені порушення з консультуванням профільних спеціалістів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** інсомнія, ускладнення вагітності, патологічні пологи, ретроспективний аналіз.

### Complications of pregnancy and childbirth related to sleep disorders

O.V. Golianovskiy, S.V. Frolov

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to conduct a retrospective analysis of complications during pregnancy and childbirth in women with sleep disorders according to medical records.

**Materials and methods.** On the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine during 2020–2022, a retrospective analysis of the course of pregnancy and childbirth was carried out according to the data of medical documentation (individual card of the pregnant/puerperal woman and a questionnaire, history of pregnancy and childbirth) with a total number of 10,694 women. After the selection of two groups of pregnant women according to inclusion and exclusion criteria, the main group consisted of 1,675 pregnant women with signs of sleep disorders, the control group — 7,125 patients with no signs of sleep disorders. The data of the history of pregnancy and childbirth were analyzed according to the most significant risk factors, which were more often found in pregnant women with sleep disorders (maternal age >35 years, body mass index >40 kg/m<sup>2</sup>), which required the use of sleeping pills. The frequency of complications during pregnancy and childbirth in women with sleep disorders (pregnant anemia, premature birth, development of preeclampsia, delivery by cesarean section) was also analyzed. To evaluate the results of the study, we used the method of statistical testing of hypotheses according to the Student's t-test with determination of the odds ratio and 95% confidence interval (OR with 95.0% CI).

**Results.** We proved that in pregnant women with sleep disorders, the overall frequency of pregnancy complications and abdominal delivery was significantly higher than in pregnant women without sleep disorders ( $p < 0.05$ ). The older age of women with first pregnancy over 35 years and the body mass index of pregnant women >40 kg/m<sup>2</sup> influenced sleep disturbances in pregnant women ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Sleep disorders are common during pregnancy and pose a real threat to the development of complications during pregnancy and childbirth. Obstetricians and gynecologists and general practitioners who manage pregnancy need to receive information about the quality of sleep of the expectant mother and, in the presence of insomnia, correct the detected disorders in a timely manner with the consultation of specialized specialists.

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:** insomnia, complications of pregnancy, pathological childbirth, retrospective analysis.



## Вступ

Сон є складно організованим функціональним станом мозку, під час якого відзначаються виражені фізіологічні зміни практично у всіх відділах головного і спинного мозку [4,25]. Численні аспекти сну та безсоння залишаються неясними, багато нейрофізіологічних механізмів сну та окремих його сторін стають все більш зрозумілими останніми роками. Останніми дослідженнями встановлено роль активації ретикулярної формації у виникненні та прогресуванні порушень сну [25]. Однак у регуляції рівня сну, крім ретикулярної формації середнього мозку, важливу роль відіграє дифузна специфічна таламічна система [20].

Вагітність супроводжується значними психологічними та фізіологічними змінами та потребує напруження адаптаційних механізмів організму жінки. Перенапруження систем регуляції, своєю чергою, може призвести до зриву адаптації, неадекватної зміни функціонування систем організму і появи патологічних симптомів і станів [25]. Частота поширеності порушень сну у вагітних жінок варіює в межах від 6% до 50% серед дорослого населення залежно від способу визначення [26], але вагітних вкрай рідко включають до дослідження розладів сну. Фізіологічні процеси під час вагітності впливають на якість і тривалість сну жінки: скорочується обсяг екскурсій діафрагми, підвищені рівні пролактину та прогестерону зумовлюють денну сонливість, а через прискорене сечовипускання вагітні частіше прокидаються вночі [7,27].

У першій половині вагітності поряд із появою деякої загальмованості змін сприйняття навколишнього світу (смаку, запаху) відзначаються розлади настрою, легко виникають його коливання, неадекватні зовнішньому впливу. Наприкінці вагітності спостерігається підвищений рівень депресивних розладів [11], у зв'язку з чим можуть бути ускладнення впродовж вагітності. Особливо це характерно для жінок з обтяженим акушерським анамнезом [27]. Якщо ці процеси поєднуються з іншими факторами ризику порушень сну (ожиріння, дефіцит заліза, особистісна тривожність), то під час вагітності клінічні прояви цих порушень можуть зростати. З настанням вагітності ефективність сну знижується, незважаючи на те, що загальний час перебування жінки в ліжку може навіть збільшуватися, що пов'язано зі збільшенням

часу засинання та кількістю нічних пробуджень. Крім того, відзначається збільшення відсоткового змісту першої стадії сну (стадії дрімоти) та зменшенням стадії сну зі сновидіннями [11,28]. Нечисленні попередні дослідження вагітних із прееклампсією показали, що в більшості пацієнток відзначається зниження якості сну у зв'язку зі зміною звичного положення тіла, збільшенням кількості нічних пробуджень і появою синдрому періодичного руху кінцівок уві сні [28]. З прогресуванням вагітності змінюється загальний час сну, він трохи збільшується в першому триместрі, після чого прогресивно зменшується до третього триместру вагітності [10].

Розлади сну можуть становити загрозу здоров'ю вагітної та плода, оскільки можуть бути асоційованими з тяжкими ускладненнями вагітності, як прееклампсія (одна з провідних причин материнської смертності), гестаційним цукровим діабетом, передчасними пологами та ін. [9]. Суспільні наслідки поганої якості сну включають зниження продуктивності праці та дезадаптовані соціально-емоційні взаємодії [6,9]. Підвищення навантаження на систему охорони здоров'я виникає через зв'язок безсоння зі збільшенням частоти госпіталізацій, порушенням кардіометаболічної та імунологічної функцій, підвищеним рівнем медикаментозного лікування, у тому числі із застосуванням психоактивних препаратів, а також зі збільшенням поширеності депресивних розладів [11,28].

Через фізіологічні та соціально-емоційні зміни, пов'язані з настанням вагітності, слід враховувати вплив порушень сну на перебіг вагітності та пологів. Симптоми порушень сну спостерігаються щонайменше в третини вагітностей з переважанням у другому та третьому триместрах [12]. Це явище можна пояснити частими нічними пробудженнями через зниження глибини сну, частою ніктурією, синдромом неспокійних ніг і фізичним дискомфортом [1,12]. Поодинокі публікації описують дещо гірші неонатальні та материнські результати під час вагітності, пов'язані з порушеннями сну, у тому числі передчасні пологи, патологічне розродження, розвиток прееклампсії, та ускладнення, пов'язані зі сном (апноє сну, синдром неспокійних ніг) [9,13,14,17]. Безсоння має певний корелятивний зв'язок з ускладненнями психічного здоров'я жінок, зокрема, післяпологовою депресією, розвитком тривожності і навіть суїцидальними думками [3,11]. Зважаючи

на незначну кількість наукових публікацій, присвячених питанню акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із порушеннями сну, ця проблема залишається далекою від вирішення [8].

Згідно з чинним наказом Міністерства охорони здоров'я від 15.07.2015 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», усі вагітні жінки при першому зверненні до жіночої консультації заповнюють анкету вагітної, одним із пунктів цієї анкети є наявність психічних або депресивних розладів [19]. Психологічна підтримка та підготовка вагітної триває від етапу прекоцепційного спостереження жінки в лікаря загальної практики — сімейної медицини аж до післяпологового консультування в жіночій консультації. Усі підозрілі або тривожні ознаки зміни психологічного стану жінки, які можуть бути також пов'язані з розладами сну, необхідно відображати у відповідних записах в індивідуальній карті вагітних, історіях вагітності та пологів, щоденнику самопочуття вагітної і мають бути виведені в супутній діагноз, що дає змогу об'єктивно оцінювати і вчасно виявляти порушення сну з подальшою комплексною корекцією.

Існує припущення, що вагітні з порушеннями сну або з безсонням мають вищий ризик розвитку несприятливих перинатальних наслідків, ніж жінки без таких порушень [5,7,16,18,23]. Розлади сну у вагітних є багатофакторним порушенням, що зумовлює різні підходи до терапії. Протоколи і методичні рекомендації з діагностики та лікування поширених порушень сну у вагітних досі не розроблені. Такі клінічні настанови повинні бути засновані на міждисциплінарному підході за участю лікарів акушерів-гінекологів, неврологів, психіатрів, ендокринологів та ін. [1].

Зважаючи на актуальність проблеми і недостатню вивченість впливу інсомнії на перебіг вагітності та пологів, це стало основним аргументом для проведення цього дослідження.

**Мета** дослідження — дослідити перебіг вагітності та пологів у жінок із порушеннями сну на основі проведення ретроспективного аналізу медичної документації (історії пологів, індивідуальні картки вагітних та породілль).

### Матеріали та методи дослідження

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика впродовж 2020–2022 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації перебігу вагітності та пологів (форма № 111/о — індивідуальна карта вагітної та породілль та анкета-опитувальник, яку записує вагітна самостійно; форма № 096/о — історія вагітності та пологів) загальною чисельністю 10 964 жінки. За даними медичної документації і анкети-опитувальника, яку вагітна заповнювала самостійно, були вказівки на порушення сну без деталізації цих розладів. У подальшому загальну кількість вагітних поділено на дві групи залежно від наявності або відсутності порушень сну (основна і контрольна групи).

#### *Критерії залучення:*

- вагітні та роділль/породілль віком 18–40 років;
- вагітність у терміні 22–41 тиждень;
- одноплідна вагітність;
- головне передлежання плода.

#### *Критерії вилучення:*

- вади розвитку плода;
- багатоплідна вагітність;
- сідничне передлежання плода;
- інфекційна, хронічна соматична патологія в роділль.

Після проведеного відбору вагітних двох груп за критеріями залучення і вилучення основну групу становили 1675 вагітних жінок із виявленими ознаками порушень сну, а контрольну групу — 7125 пацієнток без порушень сну. Документацію обох груп жінок проаналізовано за наявністю порушень сну та ускладнень перебігу вагітності та пологів (анемія вагітних, розлади шлунково-кишкового тракту, передчасні пологи в термін до 36<sup>+6</sup> тижнів, розвиток преєклампсії, розродження шляхом кесаревого розтину) та загальних факторів ризику (вік матері від 35 років, індекс маси тіла (ІМТ) >40 кг/м<sup>2</sup>), які впливали на частоту інсомнії у вагітних і були пов'язані з вживанням снодійних препаратів.

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

Статистичне оброблення результатів дослідження проведено із застосуванням методу варіаційної статистики з обчисленням критерію Стьюдента. Також оцінено результати дослі-

Таблиця 1

## Частота факторів ризику, які впливають на розлади сну в групах дослідження

Ускладнення	Основна група n=1675		Контрольна група n=7125		p	ВШ 95% ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Вік матері від 35 років	363	21,7	513	7,2	<0,01	3,6 3,2–4,1
ІМТ >40 кг/м <sup>2</sup>	75	4,5	164	2,3	<0,05	2,0 1,5–2,6
Вживання снодійних препаратів	414	24,7	470	6,6	<0,05	4,6 4,0–5,4
Післяопераційний рубець на матці	219	14,2	1112	15,6	>0,05	0,8 0,7–1,0

Таблиця 2

## Частота виникнення ускладнень вагітності та пологів у групах дослідження

Ускладнення	Основна група n=1675		Контрольна група n=7125		p	ВШ 95% ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Анемія вагітних	208	17,4	634	16,2	<0,05	1,5 1,2–1,7
Загроза передчасних пологів	266	15,9	321	4,5	<0,05	4,0 3,4–4,8
Передчасні пологи	159	9,5	157	2,2	<0,05	4,7 3,7–5,8
Прееклампсія	47	2,8	128	1,8	<0,05	1,6 1,1–2,2
Кесарів розтин	338	20,2	926	13,0	<0,05	1,7 1,5–1,9
Розлади шлунково-кишкового тракту	367	21,9	335	4,7	<0,05	1,2 1,0–1,4
Розлади психологічного стану	894	53,4	399	5,6	<0,05	19,3 16,8–22,2

дження з визначенням показника відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

## Результати дослідження та їх обговорення

На першому етапі дослідження аналізували вплив загальних факторів ризику на розвиток інсомнії, а на другому — вивчали корелятивні зв'язки між порушеннями сну і наявністю ускладнень перебігу вагітності та пологів.

У першій (основній) групі середній вік вагітних жінок становив  $29,7 \pm 1,2$  року, а в контрольній —  $24,5 \pm 1,3$  року ( $p < 0,05$ ), тобто вік вагітної впливав на вірогідність розладів сну та розвитку інсомнії. Серед вагітних основної групи достовірно частіше були жінки, які народжували вперше, віком від 35 років порівняно з контрольною групою (ВШ — 3,6; 95% ДІ: 3,2–4,1) — відповідно 21,7% і 7,2% ( $p < 0,05$ ). Крім того, за проаналізованими даними частоту розладів сну частіше спостерігали у вагітних з ожирінням (ІМТ >40 кг/м<sup>2</sup>) — (ВШ — 2,0; 95% ДІ: 1,5–2,6), що потребувало за цими факторами ризику достовірно частіше призначати заспокійливі та снодійні медикаменти.

Дані загальних факторів ризику, які впливають на частоту виникнення інсомнії у вагіт-

них жінок у групах дослідження, наведено в таблиці 1.

До фактора ризику, який не мав достовірного впливу на розвиток порушень сну під час вагітності, за нашим дослідженням, належав післяопераційний рубець на матці після попереднього кесаревого розтину або попередньо проведеної консервативної міомектомії, що підтверджується статистичними даними (ВШ — <1,0;  $p > 0,05$ ). Проаналізувавши інші фактори ризику у вагітних за даними медичної документації, не встановили їхнього достовірного впливу на розвиток інсомнії під час вагітності в обох групах дослідження ( $p > 0,05$ ).

На другому етапі дослідження визначали можливу кореляційну залежність виникнення ускладнень вагітності та пологів від наявності порушень сну в групах дослідження (табл. 2).

За даними таблиці 2, достовірно частіше спостерігали ускладнений перебіг вагітності (анемія вагітних, загроза передчасних пологів, передчасні пологи, прееклампсія) в основній групі порівняно з контрольною групою, що підтверджується статистичними даними ( $p < 0,05$ ). Така тенденція зберігалася і щодо абдомінального розродження — цей показник був май-

же у 2 рази вищим в основній групі ( $p < 0,05$ ), що підтверджує вплив розладів сну на ускладнення перебігу пологів і необхідність розродження шляхом кесаревого розтину (ВШ — 1,7; 95% ДІ: 1,5–1,9). Крім того, в основній групі достовірно частіше спостерігали розлади психологічного стану і розлади шлунково-кишкового тракту ( $p < 0,05$ ).

За даними дослідження можна прослідкувати закономірності, які достовірно частіше траплялися в групі жінок із документально засвідченими ознаками порушень сну. За отриманими даними, виявили значний корелятивний зв'язок між старшим віком вагітної (від 35 років), високим індексом маси тіла ( $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ) і розладами сну, що потребує вживання снодійних препаратів. Водночас наявність післяопераційного рубця на матці після попереднього кесаревого розтину такого зв'язку не мала.

Виникнення ускладнень вагітності та пологів достовірно частіше, за даними нашого дослідження, зустрічались в основній групі: ризик розродження шляхом кесаревого розтину при поєднанні ознак порушень сну зростав майже вдвічі, ризик виникнення розладів психологічного стану (розвиток симптомів післяпологової депресії, тривожності та суїцидальних думок) — майже в 10 разів.

Результати нашого дослідження узгоджуються з малочисельними публікаціями у фахових виданнях та у схожих за дизайном досліджень

країнах Західної Європи та США [2,22,24]. Вплив цих ризиків та ускладнень у середньо- і довгостроковій перспективі залишається недостатньо вивченим та потребує більш довготривалих ретроспективних, проспективних і повздовжніх досліджень серед вагітних, породіль та новонароджених [15], що дасть змогу розробити сучасні протоколи та методичні рекомендації щодо ведення вагітності та пологів у жінок із порушеннями сну.

## Висновки

Факторами ризику, які частіше призводять до розвитку розладів сну у вагітних, є старший вік жінки від 35 років та  $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ , що потребує призначення заспокійливих і снодійних препаратів.

Розлади сну достатньо поширені серед вагітних і породіль, що є фактором, який достовірно обтяжує перебіг вагітності та пологів. Своєчасне виявлення і відновлення якості та тривалості сну дасть змогу акушерам-гінекологам зменшити показники перинатальних ускладнень.

Потрібне проведення подальших рандомізованих контрольованих досліджень, які дадуть змогу створити сучасні нормативні документи (протоколи, методичні рекомендації) з метою профілактики розладів сну у вагітних і породіль.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. August EM et al. (2021). Systematic review on sleep disorders and obstetric outcomes: scope of current knowledge. *Am J Perinatol.* 30 (4): 323–334. doi: 10.1055/s-0032-1324703.
2. Dørheim SK et al. (2022). Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study. *Behav Sleep Med.* 10 (3): 152–166. doi: 10.1080/15402002.2012.660588.
3. Emamian F et al. (2019). Link between insomnia and perinatal depressive symptoms: a meta-analysis. *J Sleep Res.* 28 (6): e12858. doi: 10.1111/jsr.12858.
4. Facco FI, Kramer J, Ho Kh, Zee P, Grobman WA. (2010). Sleep Disturbances in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 115: 77–83.
5. Facco FI, Parker CB, Reddy UM et al. (2017). Association between sleep-disordered breathing and hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 129: 31–41.
6. Gelaye B, Kajeepeta S, Zhong Q-Y et al. (2019). Childhood abuse is associated with stress-related sleep disturbance and poor sleep quality in pregnancy. *Sleep medicine.* 16: 1274–1280.
7. Giallo R, Rose N, Vittorino R. (2021). Fatigue, wellbeing and parenting in mothers of infants and toddlers with sleep problems. *J Reprod Infant Psych.* 29: 236–249.
8. Grandner MA. (2019). Sleep, health, and society. *Sleep Med Clin.* 12 (1): 1–22. doi: 10.1016/j.jsmc.2021.10.012.
9. Hedman C et al. (2022). Effects of pregnancy on mothers' sleep. *Sleep Med.* 3 (1): 37–42. doi: 10.1016/s1389-9457(01)00130-7.
10. Jackson CL et al. (2020). A workshop report on the causes and consequences of sleep health disparities. *Sleep.* 43: 8. doi: 10.1093/sleep/zsaa037.
11. Kalmbach DA et al. (2021). Depression and suicidal ideation in pregnancy: exploring relationships with insomnia, short sleep, and nocturnal rumination. *Sleep Med.* 65: 62–73. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.010.
12. Kuklina EV et al. (2020). An enhanced method for identifying obstetric deliveries: implications for estimating maternal morbidity. *Matern Child Health J.* 12 (4): 469–477. doi: 10.1007/s10995-007-0256-6.
13. Lee Ka. (2018). Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research. *Sleep Med Rev.* 2: 231–242.
14. Lee Ka. (2021). Sleep during Pregnancy and Postpartum. *Sleep: A Comprehensive Handbook:* 629–635.



15. Leonard SA et al. (2020). An expanded obstetric comorbidity scoring system for predicting severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol.* 136 (3): 440–449. doi: 10.1097/AOG.0000000000004022.
16. Louis JM et al. (2019). Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998–2009. *Sleep.* 37 (5): 843–849. doi: 10.5665/sleep.3644.
17. Lu Q et al. (2021). Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 58: 101436. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101436.
18. Matas JL et al. (2021). Severe maternal morbidity at delivery and postpartum readmission in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 35 (6): 627–634.
19. MOZ Ukrainy. (2011). Pro orhanizatsiiu ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy v Ukraini. Nakaz MOZ Ukrainy No. 417 vid 15.07.2011. [МОЗ України. (2011). Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011].
20. Ohayon MM. (2022). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 6 (2): 97–111. doi: 10.1053/smrv.2002.0186.
21. Okun ML et al. (2021). Poor sleep quality increases symptoms of depression and anxiety in postpartum women. *J Behav Med.* 41 (5): 703–710. doi: 10.1007/s10865-018-9950-7.
22. Palagini L et al. (2022). Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: impact on pregnancy outcome. *Sleep Med.* 15 (8): 853–859. doi: 10.1016/j.sleep.2014.02.013.
23. Sabanayagam C, Shankar A. (2022). Sleep Duration and Cardiovascular Disease: Results from the National Health Interview Survey. *Sleep.* 33: 1037–1042.
24. Salari N et al. (2021). A systematic review and meta-analysis of prevalence of insomnia in the third trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 21 (1): 284. doi: 10.1186/s12884-021-03755-z.
25. Santiago JR, Nolledo MS, Kizler W, Santiago TV. (2021). Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med.* 134 (5): 396–408.
26. Sateia MJ. (2020). The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
27. Taylor DJ et al. (2021). Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med.* 1 (4): 227–247. doi: 10.1207/S15402010BSM0104\_5.
28. Warland J et al. (2020). Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: a scoping review of the literature with meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 41: 197–219. doi: 10.1016/j.smrv.2018.03.004.

**Відомості про авторів:**

**Голяновський Олег Володимирович** — д.мед.н, проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0002-5524-4411>.

**Фролов Сергій Володимирович** — аспірант каф. акушерства та гінекології № 1 НУОЗ імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. <https://orcid.org/0000-0003-4154-6969>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.

УДК 618.173-085.357:612.43:612.176-024.23

І.В. Сокол, Д.О. Говсєєв

## Роль ендокринних факторів та маркерів клітинного стресу у прогнозуванні ефективності лікування клімактеричного синдрому в період перименопаузи

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 17-21; doi 10.15574/HW.2022.162.17

**For citation:** Sokol IV, Govsieiev DO. (2022). The role of endocrine factors and markers of cellular stress in predicting the effectiveness of the treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 17-21; doi 10.15574/HW.2022.162.17.

Жінки клімактеричного віку становлять 10% популяції Землі, і наразі проблема патологічного клімактерію залишається актуальною. Причиною розвитку клімактерію вважається дефіцит естрогенів, тому використання замісної терапії є патогенетично обґрунтованим методом. Не виключено, що імунна система також відіграє певну роль у формуванні клінічної картини. Існує певний зв'язок між рівнем естрогенів та маркерами внутрішньоклітинного стресу. Вивчення рівня білків теплового шоку як доведених факторів клітинного стресу разом з ендокринними факторами може стати надійним маркером для прогнозу, перебігу і компенсації порушень нервово-вегетативного стану жінки в цей період життя.

**Мета** — вивчити роль рівнів антимюлерового, фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного гормонів, рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку (Hsp60) та його бактеріального гомолога (Groel) у прогнозуванні, діагностиці та лікуванні психопатологічних проявів у жінок у період перименопаузи.

**Матеріали та методи.** Обстежено 158 пацієнток із клімактеричним синдромом у перименопаузі в період із жовтня 2019 року по березень 2022 року. Пацієнток поділено на дві групи. До 1-ї (основної) групи увійшло 80 пацієнток, які погодилися отримувати лікування за стандартною схемою (комбіноване лікування в циклічному режимі (естрогени + гестагени), а до 2-ї (порівняльної) групи увійшло 78 жінок, які відмовилися від запропонованого лікування.

**Результати.** Виявлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,12 (95% ДІ: 0,06–0,26) порівняно з контрольною групою. Встановлено, що при вищому рівні антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ 0,984–0,996) виявлено нижчий ( $p=0,001$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування. При вищому індексі маси тіла (ІМТ) жінки зростає ризик недосягнення високого ефекту лікування ( $p < 0,001$ ), ВШ=1,19 (95% ДІ: 1,10–1,30) на кожен 1 кг/м<sup>2</sup>. При стандартизації за ІМТ інтегральним показником психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та рівнем антимюлерового гормону виявлено зниження ( $p=0,039$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,16 (95% ДІ: 0,07–0,39) порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** Встановлено, що найінформативнішим показником для прогнозування ефективності лікування жінок із психопатологічними проявами є антимюлеровий гормон. Отримані дані також свідчать, що визначення рівня антитіл до GroEl корелює з успішністю лікування жінок із психопатологічними проявами клімактеричного синдрому.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** клімактерій, перименопаузальний період, клімактеричний синдром, замісна гормональна терапія, HSP60, GroEl.

## The role of endocrine factors and markers of cellular stress in predicting the effectiveness of the treatment of climacteric syndrome in the period of perimenopause

I.V. Sokol, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Women of menopausal age make up 10% of the world's population, and the problem of pathological menopause remains relevant today. Estrogen deficiency is considered to be the cause of menopause, so the use of replacement therapy is a pathogenetically sound method. It is possible that the immune system also plays a role in shaping the clinical picture. There is a certain relationship between estrogen levels and markers of intracellular stress. Studying the level of heat shock proteins as proven factors of cellular stress, along with endocrine factors, can become a reliable marker for the prognosis, course and compensation of disorders of the neurovegetative state of women in this period of life.

**Purpose** — to study the role of levels of antimüllerian, follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating hormones, levels of antibodies (IgG) to human heat shock protein (Hsp60) and its bacterial homologue (Groel) in the prognosis, diagnosis and treatment of psychopathological manifestations in perimenopausal women.

**Materials and methods.** The study examined 158 patients with perimenopausal menopause between October 2019 and March 2022. The patients were divided into two groups. The 1st (main) group included 80 patients who agreed to receive treatment according to the standard regimen (combined treatment in a cyclic regimen (estrogens + gestagens), and the 2nd (comparative) group included 78 women who refused the proposed treatment.

**Results.** A decrease ( $p < 0.001$ ) in the risk of not achieving a high treatment effect was found for the main group, OR=0.12 (95% CI: 0.06–0.26) compared with the control group. It was found that a higher level of antibodies to GroEl, OR=0.989 (95% CI: 0.984–0.996), revealed a lower ( $p=0.001$ ) risk of not achieving a high treatment effect. A higher body mass index (BMI) of a woman increases the risk of not achieving a high treatment effect ( $p < 0.001$ ), OR=1.19 (95% CI: 1.10–1.30) for every 1 kg/m<sup>2</sup>. When standardized by BMI, an integral indicator of psychopathological manifestations, taking into account the method of treatment and the level of antimüllerian hormone, a decrease ( $p=0.039$ ) in the risk of failure to achieve a high treatment effect was found for the main group, OR=0.16 (95% CI: 0.07–0.39) compared with the control group.

**Conclusions.** It has been established that the most informative indicator for predicting the effectiveness of treatment of women with psychopathological manifestations is antimüllerian hormone. The data also show that the determination of the level of antibodies to GroEl correlates with the success of treatment of women with psychopathological manifestations of menopausal syndrome.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institutions mentioned in the paper. Informed consent of women was obtained for the study. No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** menopause, perimenopausal period, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy, HSP60, GroEl.

## Вступ

Щороку кількість жінок віком від 50 років значно зростає, а за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), серед усієї популяції Землі жінки клімактеричного віку становлять 10%. Клімактерій — це фізіологічний перехідний період, протягом якого в організмі жінки домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням генеративної і менструальної функції внаслідок припинення функціонування яєчників. Перименопауза — це стійка відсутність менструацій протягом хоча б 12 місяців після останньої менструації, причиною якої є зниження гормонів яєчників.

З точки зору патогенезу, фолікулярна фаза скорочується і секреція фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів збільшується, а рівень інгібіну В знижується [6]. Деякі автори стверджують, що єдиним маркером діагностики є антимюлерів гормон (АМГ), що показує незростаючі фолікули або «спокійні» фолікули [7,12]. Визначення ФСГ та АМГ в комплексі дає змогу оцінити оваріальний резерв для оптимізації й досягнення ефективної лікувальної тактики [3]. Під дією змін гормонального фону можуть з'являтися симптоми, що мають назву клімактеричний синдром (КС) [2]. Цей симптомокомплекс складається з вазомоторної, психопатологічної, загальнофізичної, урогенітальної та сексуальної дисфункції. Причиною розвитку клімактерію, а отже, і КС вважається дефіцит естрогенів, тому застосування замісної гормональної терапії (ЗГТ) є патогенетично обґрунтованим методом лікування [4].

Однак на перебіг перименопаузи може впливати не тільки ендокринна система. Імовірно, що імунна система також відіграє певну роль у формуванні клінічної картини. У період перименопаузи відбувається зсув автоімунної агресії, і в таких процесах беруть участь маркери клітинного стресу, зокрема, білки теплового шоку людини HSP60 [8]. У HSP60 є бактеріальний гомолог GroEl, який експресується на поверхні мікроорганізмів та інших збудників. Унаслідок цього імунною системою продукуються антитіла до GroEl, що перехресно ре-

агують з HSP60 і потенціюють автоімунну відповідь [1,9]. У літературі описано дослідження, які підтверджують зв'язок між внутрішньоклітинним стресом і впливом естрогенів, саме тому ЗГТ знижує рівень титру антитіл до HSP60 [10]. Отже, вивчення рівня білків теплового шоку як доведених факторів клітинного стресу разом з ендокринними факторами може стати надійним маркером для прогнозу, перебігу і компенсації КС.

**Мета** дослідження — вивчити роль рівнів АМГ, ФСГ, ЛГ, тиреотропного гормонів (ТТГ), рівня антитіл (IgG) до людського білка теплового шоку (Hsp60) та його бактеріального гомолога (Groel) у прогнозуванні, діагностиці та лікуванні психопатологічних проявів у жінок у період перименопаузи.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження анамнестичних і клініко-лабораторних даних 158 пацієнток із КС у перименопаузі. Усі обстеження та лікування виконано згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії [2] у період із жовтня 2019 року по березень 2022 року в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця на базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Усіх пацієнток поділено на дві групи. До 1-ї (основної) групи залучено 80 пацієнток, які отримували лікування за стандартною схемою — комбіноване лікування в циклічному режимі (естрогени + гестагени), а до 2-ї (порівняльної) групи — 78 жінок, які відмовилися від запропонованого лікування.

Модель дослідження: обстеження гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ). Проведено дослідження рівнів антитіл (IgG) до HSP60 та GroEl за допомогою непрямого твердофазного імуноферментного аналізу. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи.

Критерії залучення до дослідження: жінки, у яких минуло до 2 років після останньої

Таблиця 1

**Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику  
недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні	Референтний		
	так	-2,11 $\pm$ 0,38	<b>&lt;0,001</b>	0,12 (0,06–0,26)
Паритет пологів		0,42 $\pm$ 0,25	0,084	–
ІМТ		0,18 $\pm$ 0,04	<b>&lt;0,001</b>	1,19 (1,10–1,30)
Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування		0,55 $\pm$ 0,12	<b>&lt;0,001</b>	1,73 (1,38–2,18)
ФСГ, на 100 мОд/мл		-0,004 $\pm$ 0,009	0,635	–
ЛГ, на 10 мОд/мл		-0,10 $\pm$ 0,12	0,371	–
АМГ, на 1 нг/мл		-1,97 $\pm$ 0,66	<b>0,003</b>	0,14 (0,04–0,51)
ТТГ, на 1 мМО/л		0,20 $\pm$ 0,18	0,274	–
Рівні антитіл (IgG) до HSP60, нг		-0,015 $\pm$ 0,027	0,567	–
Рівні антитіл до GroEl, нг		-0,010 $\pm$ 0,003	<b>0,001</b>	0,989 (0,984–0,996)

менструації, та віком від 45 до 53 років, у яких з'явилися перші прояви КС, зокрема, психопатологічні прояви (емоційна лабільність, депресивні стани, тривога, дратівливість, порушення сну, погіршення пам'яті та концентрації уваги). Психопатологічні прояви оцінено пацієнтками відповідно до опитувальника (NAMS Menopause Health Questionnaire) [13].

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

Для аналізу результатів використано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing», Відень, Австрія), обробку результатів здійснено за загальноприйнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Для аналізу даних усім 158 пацієнткам проведено обстеження гормонального профілю (ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ), дослідження рівня IgG до HSP60 та GroEl. Середній вік обстежених пацієнток становив в основній групі 50 років, а в контрольній — 50,5 року.

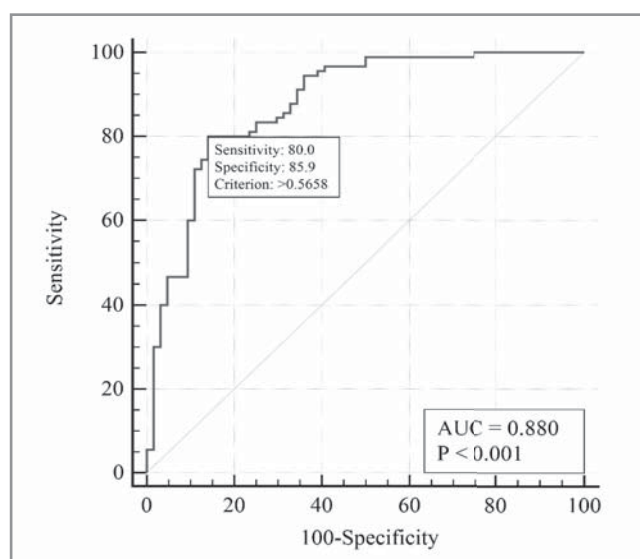
У результаті аналізу досліджено вплив наявності або відсутності лікування на перебіг у жінок психопатологічних проявів. Досягнення ефекту лікування оцінено за рівнем сумарної оцінки в пацієнток із психопатологічними проявами відповідно до опитувальника (NAMS Menopause Health Questionnaire) [13].

При сумарній оцінці після лікування використано інтегральні показники: за наявності лікування — 1 бал, а в разі відсутності лікування — 0 балів. Так, лікування було високоефективним у 64 пацієнток, а в 90 пацієнток високий ефект лікування вважали не досягнутим.

Для аналізу зв'язку ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії за факторними ознаками. Як факторні ознаки проаналізовано 10 показників: наявність або відсутність лікування, паритет пологів, індекс маси тіла (ІМТ), інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, рівні антитіл (IgG) до HSP60 та рівні антитіл до GroEl. У таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу.

На першому етапі дослідження за результатами проведеного однофакторного аналізу (табл. 1) не виявлено зв'язку ( $p > 0,05$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами між групами за такими ознаками: наявність або відсутність лікування, ФСГ, ЛГ, АМГ, ТТГ, рівні антитіл (IgG) до HSP60. Встановлено зниження ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,12 (95% ДІ: 0,06–0,26) порівняно з контрольною групою. Виявлено зростання ( $p < 0,001$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок при вищому рівні інтегральних показників психопатологічних проявів з урахуванням лікування, ВШ=1,73 (95% ДІ 1,38–2,18) на кожен пункт прояву. При вищому рівні антитіл до GroEl, ВШ=0,989 (95% ДІ: 0,984–0,996) відмічено нижчий





**Рис.** Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами

( $p=0,001$ ) ризик недосягнення високого ефекту лікування. У подальшому однофакторному аналізі встановлено, що зі збільшенням ІМТ зростає ризик недосягнення високого ефекту лікування ( $p<0,001$ ), ВШ=1,19 (95% ДІ: 1,10–1,30) на кожен 1 кг/м<sup>2</sup>.

На другому етапі дослідження використано метод побудови та аналізу багатофакторних моделей логістичної регресії для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами. Проведено відбір показників значущі пов'язаних із результуючою ознакою. Для відбору використано метод покрокового включення / виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення  $p<0,1$  та порогом виключення  $p>0,2$ ). Виокремлено чотири незалежні ознаки: наявність або відсутність лікування, ІМТ, інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування, АМГ.

Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках, є адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис.) —  $AUC=0,88$  (95% ДІ: 0,81–0,92), що свідчить про сильний зв'язок ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами.

У результаті проведеного багатофакторного аналізу (табл. 2) виявлено зниження ( $p=0,039$ ) ризику недосягнення високого ефекту лікування для основної групи, ВШ=0,16 (95% ДІ: 0,07–0,39) порівняно з контрольною групою (при стандартизації за ІМТ, інтегральним показником психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування та рівнем АМГ).

Фізіологічні зміни під час перименопаузи пов'язані зі зниженням функції яєчників. Зміни в яєчниках із віком у жінок призводять до компенсаторного підвищення ФСГ, що застосовується як маркер старіння яєчників, однак має непряму кореляцію зі зниженням функції яєчників. Так, в отриманих результатах можна зазначити відсутність впливу рівнів ФСГ на ефект лікування жінок із психопатологічними проявами перименопаузи. Щодо АМГ відомо, що його рівень зменшується протягом репродуктивного періоду життя жінки та безпосередньо відображає фолікулярний резерв яєчників [11]. Однак, якщо на початку лікування рівень АМГ менший, то це сприяє кращим результатам терапії, що можна пов'язати з впливом на вісь «яєчник-гіпофіз-гіпоталамус».

Менопаузальний перехід є важливим для жінки, адже в її організмі відбувається багато змін унаслідок дефіциту естрогену [5]. Наприклад, кісткова та безжирова маса тіла в цей період поступово зменшується, а отже, скорочуються витрати енергії і збільшується жирова тканина. У літературі наведено дослідження, що вивчали, чи відображає ІМТ у жінок у період перименопаузи ефективність лікуван-

Таблиця 2

**Аналіз чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення високого ефекту лікування жінок із психопатологічними проявами**

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності ВШ від 1, $p$	Показник відношення шансів моделі, ВШ (95% ДІ)
Лікування	ні	Референтний		
	так	-1,83 $\pm$ 0,45	<b>&lt;0,001</b>	0,16 (0,07–0,39)
ІМТ		0,11 $\pm$ 0,05	<b>0,021</b>	1,12 (1,02–1,24)
Інтегральний показник психопатологічних проявів з урахуванням методу лікування		0,49 $\pm$ 0,14	<b>&lt;0,001</b>	1,63 (1,25–2,13)
АМГ, на 1 нг/мл		-1,90 $\pm$ 0,82	<b>0,020</b>	0,16 (0,07–0,39)

ня ЗГТ. Проте отримані результати різняться в країнах світу внаслідок етнічної приналежності жінок. Однак, за даними проведеного нами дослідження, чим вищий ІМТ жінки, тим менш ефективне лікування.

Перименопаузальний період — це стрес для організму жінки. На перебіг перименопаузи впливає ендокринна система, але імунна регуляція також відіграє опосередковану роль у формуванні клінічної картини. Наша імунна система організму продукує антитіла до GroEl, що перехресно реагують з HSP60, що і потенціює автоімунну відповідь [1]. У дослідженні Agnieszka Rajtar–Ciosek та співавт. визначили позитивний вплив менопаузальної гормональної терапії на стан ендотеліальної дисфункції [10], а результати роботи Uint та співавт. [14] виявили підвищений рівень антитіл HSP60 пролікованої групи порівняно з непролікованою групою після шестимісячної ЗГТ. Проте в ході проведеного нами дослідження виявлено статистично значущий вплив на ефективність лікування психопатологічних проявів у період

перименопаузи, зокрема бактеріальний гомолог GroEl.

## Висновки

Аналіз гормонального профілю під час перименопаузи є головним у визначенні лікування жінок із клінічними проявами дефіциту естрогенів. Адже для прогнозування ефективності призначеної ЗГТ важливим є саме оцінювання стану ендокринної системи. За отриманими даними, найінформативнішим показником для прогнозування ефективності лікування жінок із психопатологічними проявами є АМГ.

Для оцінювання імунозапальних процесів у період перименопаузи може бути корисним визначення білків теплового шоку людини HSP60 та його бактеріального гомолога GroEl, оскільки вони є маркерами клітинного стресу. Отримані дані свідчать, що визначення рівня антитіл до GroEl корелює з успішністю лікування жінок із психопатологічними проявами КС.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Berestoviy V, Mahmood A, Venckivska I, Ginzburg V, Sokol I, Berestoviy O, Govsieiev D. (2021). The overview and role of heat shock proteins (HSP) especially HSP 60 and 70 in reproduction and other pathologies (a literature review). *Медицинські перспективи*. 26 (1): 54–62. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227733>.
- De Villiers T, Tatarchuk T, Avramenko N, Bulavenko O, Gabal V, Burlaka O, Ganzhiy I, Genyk N, Hryshchenko O, Gromova A. (2016). National consensus on management of female patients in menopause. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 27: 8–25. [Де Вільєрс Т, Татарчук Т, Авраменко Н, Була-венко О, Габаль В, Бурлака О, Ганжий І, Генік Н, Гришченко О, Громова А. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*. 27: 8–25]. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>.
- Dillon KE, Gracia CR. (2013). What is normal ovarian reserve? *Seminars in reproductive medicine*. 31 (6): 427–436. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1356478>.
- Fait T. (2019). Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in context*: 8. <https://doi.org/10.7573/dic.212551>.
- Gallagher D et al. (1996). How Useful Is Body Mass Index for Comparison of Body Fatness across Age, Sex, and Ethnic Groups? *Am J Epidemiol*. 143 (3): 228–239.
- Hall JE. (2015, Sep). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 44 (3): 485–496.
- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. (2011). A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one*. 6 (7): e22024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022024>.
- Makarenko M, Goviesiev D, Vorona R, Tsisarenko A, Vasil'tchuk O, Pavlyuk O et al. (2016). Identification and characterization of antibodies against human hsp60 at pregnancy. *Health of woman*. 8 (114): 75–75. [Макаренко МВ, Говсєєв ДА, Ворона РМ, Цісаренко АМ, Васильчук ОЯ, Павлюк ОВ та інш. (2016). Виявлення та характеристика антитіл проти Hsp60 людини у вагітних. *Здоров'я жінчини*. 8 (114): 75–75]. <https://doi.org/10.15574/HW.2016.114.75>.
- Partyka Ł, Hartwich J, Kieć–Wilc B, Polus A, Wybrańska I, Dembińska–Kieć A. (2001). Is atherosclerosis an autoimmune process? *Przegląd Lekarski*. 58 (12): 1067–1070.
- Rajtar–Ciosek A, Kacalska–Janssen O, Zmaczyński A, Wyroba J, Tomczyk R, Wiatr J et al. (2015). Reduction in the level of antibodies against heat shock proteins 60 during different hormonal protocols in postmenopausal women. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 14 (4): 218–222. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.56402>.
- Santoro N. (2017). Using Antimüllerian hormone to predict fertility. *Jama*. 318 (14): 1333–1334. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14954>.
- Sirotkin AV. (2011). Growth factors controlling ovarian functions. *Journal of Cellular Physiology*. 226 (9): 2222–2225.
- The North American Menopause Society. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 24 (7): 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>.
- Uint L, Gebara OC, Pinto LB et al. (2003). Hormone replacement therapy increases levels of antibodies against heat shock protein 65 and certain species of oxidized low density lipoprotein. *Braz J Med Biol Res*. 36: 491–494.

### Відомості про авторів:

**Сокол Інна Вікторівна** - асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 12.09.2022 р.; прийнята до друку 13.11.2022 р.

УДК 618.177-089.888.11:618.3-022-031.23:611.65/.67

О.І. Кротік

## Зміни мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних після прегравідарної підготовки перед програмою допоміжних репродуктивних технологій

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 22-27; doi 10.15574/HW.2022.162.22

**For citation:** Krotik OI. (2022). Changes in the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women after pregnancy preparation before the program of assisted reproductive technologies.

Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 22-27; doi 10.15574/HW.2022.162.22.

**Мета** — дослідити зміни мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).**Матеріали та методи.** Обстежено 247 жінок із безплідністю, які мали в анамнезі ІПСШ і планували вагітність у програмі ДРТ: 115 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилася вагітністю (І групи), вони одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилася вагітністю (ІІ група), вони одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Контрольна група — 30 вагітних без періоду безплідності, які завагітніли самостійно. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» та «Statistica 8.0».**Результати.** Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок І групи з ІПСШ в анамнезі, після проведеної прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, порівняно з вагітними ІІ групи характеризується протягом гестаційного періоду достовірно більшою кількістю лактобацил (І половина вагітності: 49 (87,5%) проти 38 (69,1%) випадків,  $p < 0,05$ ; ІІ половина вагітності: 35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків,  $p < 0,001$ ), біфідобактерій (І половина вагітності: 42 (75,0%) проти 31 (56,4%) випадків,  $p < 0,05$ ; ІІ половина вагітності — 38 (74,5%) проти 17 (37,7%) випадків,  $p < 0,001$ ), молочнокислих стрептококів (І половина вагітності: 29 (51,8%) проти 18 (32,7%) випадків,  $p < 0,05$ ; ІІ половина вагітності: 19 (37,2%) проти 12 (26,6%) випадків,  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного достовірного зменшення рівня штамів стафілококу (І половина вагітності: 9 (18,0%) проти 20 (36,4%) випадків,  $p < 0,05$ ; ІІ половина вагітності: 14 (27,4%) проти 39 (86,6%) випадків,  $p < 0,05$ ) та інших мікроорганізмів (уреа- і мікоплазми, хламідії, ешерихії та протей).**Висновки.** Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок із ІПСШ в анамнезі, після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, стан мікробіоценозу піхи протягом вагітності майже відповідає показникам при фізіологічній вагітності, а це позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження в цій групі вагітних.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** жінки, вагітність, мікробіоценоз, статеві шляхи, інфекції, що передаються статевим шляхом, прегравідарна підготовка, допоміжні репродуктивні технології.

## Changes in the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women after pregnancy preparation before the program of assisted reproductive technologies

O.I. Krotik

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to investigate changes in the genital tract microbiocenosis in pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs) after pre-vitro preparation before cycles of assisted reproductive technology (ART).**Materials and methods.** A total of 247 women with a history of STIs and who planned pregnancy under the ART program were examined: 115 women received our proposed pre-pregnancy preparation, of whom 56 ended in pregnancy (the Group 2) and they received the proposed therapeutic and preventive measures; 132 women received standard pre-pregnancy preparation, of whom 55 ended in pregnancy (the Group 2) and they received the standard therapeutic and preventive measures. The control group comprised 30 pregnant women without a period of infertility, who became pregnant on their own. Statistical processing of the study results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.0 software.**Results.** The state of the genital tract microbiocenosis in women of the Group 1 with a history of STIs, after pregravid preparation before the ART program, compared with pregnant women of the Group 2, is characterized by a significantly higher number of lactobacilli during the gestational period (I half of pregnancy: 49 (87.5%) vs. 38 (69.1%) cases,  $p < 0.05$ ; II half of pregnancy: 35 (68.6%) vs. 20 (44.4%) cases,  $p < 0.001$ ), bifidobacteria (I half of pregnancy: 42 (75.0%) vs. 31 (56.4%) cases,  $p < 0.05$ ; II half of pregnancy: 38 (74.5%) vs. 17 (37.7%) cases,  $p < 0.001$ ), lactic acid streptococci (I half of pregnancy: 29 (51.8%) vs. 18 (32.7%) cases,  $p < 0.05$ ; II half of pregnancy: 19 (37.2%) vs. 12 (26.6%) cases,  $p < 0.05$ ) against the background of a simultaneous significant decrease in the level of staphylococcus strains (I half of pregnancy: 9 (18.0%) vs. 20 (36.4%) cases,  $p < 0.05$ ; II half of pregnancy: 14 (27.4%) vs. 39 (86.6%) cases,  $p < 0.05$ ) and other microorganisms (urea and mycoplasma, chlamydia, escherichia and proteus).**Conclusions.** The results of these studies show that in women with a history of STIs after pre-pregnancy preparation prior to the ART programme, the vaginal microbiocenosis during pregnancy almost matches that of a physiological pregnancy, which positively affects the obstetric and perinatal outcomes of delivery in this group of pregnant women.

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

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** women, pregnancy, microbiocenosis, genital tract, sexually transmitted infections, pre-pregnancy preparation, assisted reproductive technologies.

**І**нфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) — це інфекції, що передаються від людини до людини при сексуальному контакті. Вони уражують як статеві органи, так і весь організм і нерідко призводять до серйозних наслідків. Статевим шляхом передається понад 30 бактеріальних, вірусних і паразитарних патогенних збудників. Щорічно у всьому світі понад 340 млн чоловіків і жінок віком 15–49 років хворіють на ІПСШ [16].

Ці інфекції відіграють значну роль у розвитку захворювань, які негативно впливають на результат вагітності і стан новонароджених, призводячи до ante- та перинатальних втрат, тим самим погіршуючи демографічну ситуацію. Найбільша роль у розвитку ускладнень, викликаних ІПСШ, відводиться хламідійній, гоноковій, трихомонадній, мікоплазменній інфекціям, які часто призводять до невиношування, передчасних пологів, мертвонародження, допологового розриву навколоплідних оболонок, народження дитини з низькою масою тіла, внутрішньоутробних інфекцій, ендометриту після пологів [4,14,17].

Існує величезний перелік наслідків інфікування плода або новонародженого ІПСШ. Серед них — мертвонародження, низька маса тіла дитини при народженні, запалення слизових оболонок очей (кон'юнктивіт), системне зараження крові новонародженого (неонатальний сепсис), ураження нервової системи у вигляді пошкоджень мозку і/або рухових порушень (судоми, паралічі тощо), вроджені аномалії різних органів, які можуть спричинити сліпоту, глухоту, інші розлади; гострі та хронічні запальні захворювання печінки (гепатити) з результатом цирозу; гостре запалення мозкових оболонок (менінгіт) [4,17].

Захворювання, що передаються статевим шляхом, є одним з основних факторів несприятливого перебігу вагітності. У молодих вагітних жінок відмічається висока частота первинного виявлення ІПСШ — близько 33% (із переважанням мікоплазменної та уреоплазменної інфекції), причому слід зробити акцент на нерідкому поєднанні двох, трьох або навіть чотирьох інфекцій [4,5,14,15].

Виявлено статистично значущі відмінності показників мікробіоценозу піхви, що негативно впливають на перебіг і результат вагітності в жінок при ДРТ [1–3,11,13]. Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з важливих проблем акушерства та перинатології. Частота

його коливається від 6% до 53%, досягаючи 70% недоношених дітей [4,16,17]. У структурі перинатальної смертності питома вага внутрішньоутробної інфекції становить від 2% до 65,6% [16,17].

Внутрішньоутробне інфікування плода є однією з причин невиношування вагітності. Частота цієї патології коливається в межах від 10% до 25–30% до вагітності [15,17]. Серед вагітних, а також у плода та новонароджених найчастіше виявляються збудники ІПСШ (хламідій, мікоплазма, уреоплазма), вірусних інфекцій (вірус простого герпесу, цитомегаловірус), анаеробної інфекції грибків [2,4,6–8,13].

Отже, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви у вагітних після ДРТ з ІПСШ в анамнезі підвищить ефективність прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ для відновлення репродуктивного здоров'я в цієї групи пацієнток [9,10].

**Мета** дослідження — дослідити зміни мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних з ІПСШ в анамнезі після прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 247 жінок із безплідністю в анамнезі, які мали ІПСШ і планували взяти участь у програмі ДРТ: 115 жінкам проведено запропоновану нами прегравідарну підготовку, із них у 56 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до I групи й одержували запропоновані нами лікувально-профілактичні заходи; 132 жінкам проведено стандартну прегравідарну підготовку, із них у 55 жінок програма ДРТ завершилися вагітністю, які увійшли до II групи й одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи. Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності проведено відповідно до рекомендацій та наказів Міністерства охорони здоров'я України для терапії у вагітних II групи, що передбачали гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів та, за показаннями, антибактеріальних і противірусних препаратів. Мета прегравідарної підготовки полягала в підготовці пари до успішного зачаття методом ДРТ, нормальному перебігу вагітності та народженні здорової дитини, шляхом оцінки факторів ризику та їх



Таблиця 1

## Стан мікробіоценозу піхви у 18–20 тижнів вагітності в обстежених жінок, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	контрольна (n=30)	I (n=56)	II (n=55)
Лактобацили	28 (93,3)	49 (87,5)*	38 (69,1)
Біфідобактерії	23 (76,6)	42 (75,0)*	31 (56,4)
Молочнокислі стрептококи	19 (63,3)	29 (51,8)*	18 (32,7)
<i>E. coli</i>	1 (3,3)	2 (3,6)	8 (14,5)
<i>Proteus vulgaris</i>	–	3 (5,4)	10 (18,2)
Гриби роду <i>Candida</i>	2 (6,6)	4 (7,1)*	12 (21,8)
<i>Staphylococcus</i>	7 (23,3)	9 (16,1)	20 (36,4)
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	1 (1,8)	6 (10,9)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	–	2 (3,6)*	7 (12,7)
<i>Chlamidia trachomatis</i>	–	1 (1,8)*	5 (9,1)

Примітка: \* — достовірність відносно II групи:  $p < 0,05$ .

усунення або зменшення їхнього впливу на підставі впровадження комплексу діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів [8]. Лікування в передконцепційний період підготовки до програми ДРТ за наявності ІПСШ призначено згідно з останніми рекомендаціями Європейського Союзу спеціалістів з інфекцій, що передаються статевим шляхом, (IUSTI, 2018) у вагітних I групи [9,10]. Під час вагітності одночасно проведено традиційну зберігаючу терапію, профілактику плацентарної дисфункції та лікування супутньої екстрагенітальної патології. За наявності кольпіту виконано місцеве лікування шляхом санації шийки матки та піхви загальноприйнятими методами.

Матеріалом для мікробіологічних досліджень стали: мазки зі слизової оболонки піхви, з цервікального каналу та уретри; відбитки зі стінок піхви. Вміст піхви відбирали за допомогою стерильного одноразового шприца з приєднанням до нього стерильного підключичного катетера одноразового застосування. Одержаний матеріал у кількості 1 мл приміщували в пробірку, що містить транспортне середовище сКС-199, яку щільно закривали гумовим корком і впродовж 1,5–2 років доставляли до лабораторії. Мікроскопічні методи дослідження включали світову та люмінесцентну мікроскопію одержаного матеріалу. За допомогою світлової мікроскопії досліджували вологі («роздавлена» крапля) і пофарбовані препарати. Вологі препарати для виявлення рухомих трихомонад, псевдоміцелія грибів, мікроорганізмів роду *Mobiluncus sp.*, ключових клітин і лейкоцитів готували шляхом ретельного перемішування краплі виділень із краплею 0,9% фізіологічного розчину. Ці препарати розглядали в декількох полях під збільшенням  $\times 400$ . Для приготування пофарбованих препаратів на-

тивний матеріал наносили щіткою або стерильним ватним тампоном на три знежирені предметні скла, які після підсушування на повітрі та фіксації фарбували: 1 — метиленовим синім, 2 — за Грамом, 3 — за Грамом у модифікації Korpeloff (для попередньої оцінки бактеріальної флори — грампозитивної, грамнегативної або варіабельної; паличкової, кокової або змішаної, наявність кандидозу; оцінювали ступінь вираженості фагоцитозу). Для діагностики вірусної інфекції (цитомегаловірусу) використовували метод імуноферментного аналізу (ІФА), полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імунофлюоресцентної мікроскопії. З метою діагностики гонорейної, трихомонадної, хламідійної, мікоплазменної, уреоплазменної інфекцій та визначення антибіотикочутливості виконували культуральні дослідження. Матеріалом для посівів слугував вміст піхви та сечі.

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

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

## Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів проведених мікробіологічних досліджень у вагітних I групи порівняно з вагітними II групи у 18–20 тижнів вагітності (табл. 1) показав, що у вагітних I групи переважали лактобацили (49 (87,5%) проти 38 (69,1%) випадків;  $p < 0,05$ ), біфідобактерії (42 (75,0%) проти 31 (56,4%) випадку;  $p < 0,05$ ) та молочнокислі стрептококи (29 (51,8%) проти 18 (32,7%) ви-

Таблиця 2

## Стан мікробіоценозу піхви у 28–30 тижнів вагітності в обстежених жінок, абс. (%)

Показник	Група жінок		
	контрольна (n=30)	I (n=51)	II (n=45)
Лактобацили	21 (70,0)	29 (54,9)*	18 (40,0)
Біфідобактерії	26 (86,6)	31 (60,8)*	20 (44,4)
Молочнокислі стрептококи	24 (80,0)	24 (47,1)*	17 (37,8)
<i>E.coli</i>	–	2 (3,9)	7 (15,6)
<i>Proteus vulgaris</i>	–	2 (3,9)	9 (20,0)
Гриби роду <i>Candida</i>	–	4 (7,8)	11 (22,0)
<i>Staphylococcus</i>	10 (33,3)	15 (29,4)*	32 (71,1)
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	4 (8,9)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	–	–	6 (13,3)
<i>Chlamidia thrachomatis</i>	–	–	5 (11,1)

Примітка: \* — достовірність відносно II групи:  $p < 0,05$ .

падків;  $p < 0,05$ ), Абсолютна та відносна кількість достовірно переважала у вагітних, яким проведена прегравідарна підготовка перед програмою ДРТ.

Підсумкова оцінка мікробіологічного та вірусологічного обстеження в досліджуваних нами вагітних у цей самий термін вагітності показала поодинокі випадки загострення хронічної ІПСШ у пацієток I групи порівняно з пацієнтками II групи: *Mycoplasma hominis* — 1 (1,9%) проти 6 (10,9%),  $p < 0,05$ ; *Ureaplasma urealiticum* — 2 (3,6%) проти 7 (12,7%),  $p < 0,05$ ; *Chlamidia thrachomatis* — 1 (1,9%) проти 5 (9,1%),  $p < 0,05$ .

Перебіг I половини вагітності в обстежених нами жінок ускладнився репродуктивними втратами, тому в I групі дослідження вагітність зберіглася в 51 жінки, а в II групі — у 45 вагітних. Репродуктивні втрати становили в I групі 5 (8,9%) випадків, у II групі — 10 (18,2%);  $p < 0,05$ .

Результати обстеження в терміні вагітності 28–30 тижнів (табл. 2) показали, що завдяки розробленій та впровадженій прегравідарній підготовці вдалося збільшити в жінок I групи порівняно з вагітними II групи кількість лактобацил (29 (54,9%) проти 18 (40,0%) випадків;  $p < 0,05$ ), біфідобактерій (31 (60,8%) проти 20 (44,4%) випадків;  $p < 0,05$ ) і молочнокислих стрептококів (24 (47,1%) проти 17 (37,8%) випадків;  $p < 0,05$ ) при одночасному зниженні кількості штамів стафілокока (15 (29,4%) проти 32 (71,1%) випадків;  $p < 0,05$ ) та інших патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Крім того, у вагітних у II половині вагітності не діагностувалося загострення хронічних ІПСШ, а у вагітних II групи (без запропонованого нами алгоритму прегравідарної підготовки) спостерігалось загострення таких ІПСШ:

*Mycoplasma hominis* — 4 (8,9%), *Ureaplasma urealiticum* — 6 (13,3%), *Chlamidia thrachomatis* — 5 (11,1%), простого вірусу герпесу — 6 (13,3%), цитомегаловірусу — 5 (11,1%);  $p < 0,05$ .

Напередодні розродження ця закономірність зберігалася (табл. 3). Так, у жінок I групи (після застосування розробленої прегравідарної підготовки) порівняно з вагітними II групи достовірно зросла абсолютна і відносна кількість лактобацил (35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків;  $p < 0,001$ ), біфідобактерій (38 (74,5%) проти 17 (37,7%) випадків;  $p < 0,001$ ) і молочнокислих стрептококів (19 (37,2%) проти 12 (26,6%) випадків;  $p < 0,05$ ), грибів роду *Candida* (3 (5,8%) проти 10 (22,2%) випадків;  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного достовірного зменшення кількості штамів стафілококів (14 (27,4%) проти 39 (86,6%) випадків;  $p < 0,05$ ).

Сумарна оцінка мікробіологічного та вірусологічного дослідження перед розродженням у жінок після ДРТ з ІПСШ в анамнезі свідчить про переважання носійства основних показників ІПСШ у вагітних II групи, які не отримували розробленої нами прегравідарної підготовки. Отримані результати мікробіологічного і вірусологічного дослідження в жінок I групи, які отримували розроблену нами прегравідарну підготовку перед програмою ДРТ, вказують на її позитивний вплив стосовно змін стану мікробіоценозу статевих шляхів і носійства основних видів ІПСШ.

Стан мікробіоценозу статевих шляхів у жінок I групи з ІПСШ в анамнезі (після проведеної прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ) порівняно з вагітними II групи характеризувався протягом гестаційного періоду достовірно більшою кількістю лактобацил (I половина вагітності: 49 (87,5%)

Таблиця 3

## Стан мікробіоценозу піхви в 38–40 тижнів вагітності в обстежених жінок, абс., %

Показник	Група жінок		
	контрольна (n=30)	I (n=51)	II (n=45)
Лактобацили	29 (96,6)	35 (68,6)**	20 (44,4)
Біфідобактерії	25 (83,3)	38 (74,5)**	17 (37,7)
Молочнокислі стрептококи	16 (53,3)	19 (37,2)*	12 (26,6)
<i>E. coli</i>	–	1 (1,9)	6 (13,3)
<i>Proteus vulgaris</i>	–	–	8 (17,7)
Гриби роду <i>Candida</i>	–	3 (5,8)*	10 (22,2)
<i>Staphylococcus</i>	13 (43,3)	14 (27,4)*	39 (86,6)
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	6 (13,3)
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	–	–	5 (11,1)
<i>Chlamidia thrachomatis</i>	–	–	4 (8,9)

Примітки: достовірність відносно II групи: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

проти 38 (69,1%) випадків,  $p < 0,05$ ; II половина вагітності: 35 (68,6%) проти 20 (44,4%) випадків,  $p < 0,001$ ), біфідобактерій (I половина вагітності: 42 (75,0%) проти 31 (56,4%) випадків,  $p < 0,05$ ; II половина вагітності — 38 (74,5%) проти 17 (37,7%) випадків,  $p < 0,001$ ), молочнокислих стрептококів (I половина вагітності: 29 (51,8%) проти 18 (32,7%) випадків,  $p < 0,05$ ; II половина вагітності: 19 (37,2%) проти 12 (26,6%) випадків,  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного достовірного зменшення рівня штамів стафілококу (I половина вагітності: 9 (18,0%) проти 20 (36,4%) випадків,  $p < 0,05$ ; II половина вагітності: 14 (27,4%) проти 39 (86,6%) випадків,  $p < 0,05$ ) та інших мікроор-

ганізмів (уреа- і мікоплазми, хламідії, ешерихії і протей).

## Висновки

Результати проведених досліджень свідчать, що в жінок з ІПСШ в анамнезі, після прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ, стан мікробіоценозу піхви протягом вагітності майже відповідає показникам при фізіологічній вагітності, а це позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки розродження в цій групі вагітних.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

- Bondarenko HM, Mavrov HI, Osinska TV та ін. (2016). Perynatalna invaziia Trichomonas vaginalis, yak problema reproduktivnoi medytsyny. Zhurnal Natsionalnoi Akademii medychnykh nauk Ukrainy. 22; 4: 368–376. [Бондаренко ГМ, Мавров ГІ, Осінська ТВ та ін. (2016). Перинатальна інвазія Trichomonas vaginalis, як проблема репродуктивної медицини. Журнал Національної Академії медичних наук України. 22; 4: 368–376].
- Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J, Johnson M, Thum MY. (2018, Nov). Investigating the effect of an abnormal cervicovaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. Am J Reprod Immunol. 80 (5): e13037. doi: 10.1111/aji.13037.
- Carosso A, Revelli A, Gennarelli G, Canosa S, Cosma S, Borella F et al. (2020, Sep). Controlled ovarian stimulation and progesterone supplementation affect vaginal and endometrial microbiota in IVF cycles: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 37 (9): 2315–2326. doi: 10.1007/s10815-020-01878-4.
- Crowley JS, Geller AB, Vermund SH. (2021). National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Sexually transmitted infections: adopting a sexual health paradigm. editors. Washington (DC): National Academies Press (US).
- Gao R et al. (2021). Association of maternal sexually transmitted infections with risk of preterm birth in the United States. JAMA network open. 4; 11: e2133413-e2133413.
- Guffey MB, Richardson B, Husnik M et al. (2014). Sexually Transmitted Infections. 90; 5: 363–369.
- Haahr T, Humaidan P, Elbaek HO, Alsbjerg B, Laursen RJ, Rygaard K et al. (2019, May). Vaginal microbiota and in vitro fertilization outcomes: development of a simple diagnostic tool to predict patients at risk of a poor reproductive outcome. J Infect Dis. 5; 219 (11): 1809–1817. doi: 10.1093/infdis/jiy744.
- Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. (2019, Jan). Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. BJOG. 126 (2): 200–207. doi: 10.1111/1471-0528.15178.
- Krotik OI. (2022). Klinichna efektyvnist prekontseptsii noi pidhotovky u zhinok z infektsiiamy, shcho peredaiutsia statevym shliakhom, pislia prohramy EKZ Reproduktyvne zdorov'ia zhinky. 7: 41–46. [Кротик ОІ. (2022). Клінічна ефективність прекоцепційної підготовки у жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, після програми ЕКЗ Репродуктивне здоров'я жінки. 7: 41–46].
- Krotik OI. (2022). Obstetric and perinatal outcomes of childbirth after ART in women with a history of sexually

- transmitted infections. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 1 (158): 25–33. [Кротік ОІ. (2022). Акушерські та перинатальні наслідки розродження після ДРТ в жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом, в анамнезі. *Український журнал Здоров'я жінки*. 1 (158): 25–33]. doi: 10.15574/HW.2022.158.25.
11. Mavrov HI, Shcherbakova YuV, Osinska TV. (2019). Novel methods of containment of sexually transmitted infections. *Infectious diseases*. 3: 4–10. [Мавров ГІ, Щербаківа ЮВ, Осінська ТВ. (2019). Новітні методи стримування інфекцій, що передаються статевим шляхом. *Інфекційні хвороби*. 3: 4–10].
  12. Mintser OP. (2018). Statystychni metody doslidzhennia pry vykonanni naukovykh robot. *Praktychna medytsyna*. 8: 112–118. [Минцер ОП. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина*. 8: 112–118].
  13. Olaleye AO et al. (2020). Sexually transmitted infections in pregnancy — An update on Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 255: 1–12.
  14. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. (2022). Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *Jama*. 327; 2: 161–172.
  15. Warr AJ et al. (2019). Sexually transmitted infections during pregnancy and subsequent risk of stillbirth and infant mortality in Kenya: a prospective study. *Sexually transmitted infections*. 95; 1: 60–66.
  16. World Health Organization. (2019). Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. No. WHO/CDS/HIV/19.7. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324797>.
  17. World Health Organization. (2021). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>.

**Відомості про авторів:**

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

Стаття надійшла до редакції 20.08.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.



УДК 618.3-06:616.12-008.331.1-022.258:577.12

О.К. Попель, Д.О. Говсєєв

## Перспективи використання sFlt-1, PIGF як біомаркерів прееклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28

**For citation:** Popel OK, Govsieiev DO. (2022). Prospects of using sFlt-1, PIGF as biomarkers of superimposed preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 28-34; doi 10.15574/HW.2022.162.28.

Хронічна гіпертензія під час вагітності останнім часом демонструє значне зростання, що пов'язано, скоріше за все, зі збільшенням кількості перших вагітностей у жінок у пізньому репродуктивному віці, які вже мають хронічну гіпертензію, ожиріння та інші екстрагенітальні захворювання, і збільшенням кількості вагітностей унаслідок екстракорпорального запліднення. Прееклампсія приєднується до хронічної гіпертензії у 20–40% випадків, частіше асоційована з раннім початком (до 34 тижнів), призводить до зростання кількості ускладнень для матері, плода та новонародженого. Наразі немає надійних біомаркерів, які дають змогу прогнозувати розвиток накладеної прееклампсії, але їх пошук ведеться. У загальній акушерській популяції використання тестів на основі PIGF та sFlt-1 є перспективним для прогнозування прееклампсії в жінок з одноплідною вагітністю. Тести на основі PIGF та sFlt-1 почали з'являтися в рекомендаціях на додачу до стандартних клінічних і лабораторних обстежень. Але дані про ефективність цих тестів для прогнозування прееклампсії в групах вагітних із хронічними захворюваннями, у тому числі з хронічною гіпертензією, ще накопичуються.

**Мета** — оцінити перспективи використання ангіогенних факторів як біомаркерів прееклампсії, що приєдналася до хронічної гіпертензії; провести пошук публікацій в електронних базах даних (Medline, Embase) від найбільш ранніх до січня 2023 року.

**Висновки.** Зміни в рівнях маркерів ангіогенезу можуть свідчити про розвиток накладеної прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією. Рівні маркерів ангіогенезу у вагітних із прееклампсією, що приєдналася до хронічної гіпертензії, можуть відрізнятися від рівнів маркерів ангіогенезу у вагітних із прееклампсією, але без супутніх захворювань. Крім того, відхилення в рівнях маркерів ангіогенезу можуть виникати у вагітних із хронічною гіпертензією і без приєднання прееклампсії порівняно з нормотензивними вагітними. Причиною, можливо, є вплив хронічної гіпертензії на формування та функціонування плаценти або змінена відповідь ендотелію на фактори ангіогенезу.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** хронічна гіпертензія, вагітність, біомаркери, прееклампсія, накладена прееклампсія, ангіогенні фактори, sFlt-1, PIGF, sFlt/PIGF.

### Prospects of using sFlt-1, PIGF as biomarkers of superimposed preeclampsia

O.K. Popel, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Chronic hypertension during pregnancy has recently shown a significant increase, which is most likely due to the growth in the number of first pregnancies in women of late reproductive age, with chronic hypertension, obesity and other extragenital diseases, as well as an increase in the number of pregnancies as a result of in vitro fertilization. Preeclampsia complicates chronic hypertension in 20–40% of cases, more often associated with early onset (before 34 weeks) and leads to an increase in complications in the mother, fetus and newborn. Currently, there are no reliable biomarkers that make it possible to predict the development of superimposed preeclampsia, but their search is underway. In the general obstetric population, the use of PIGF and sFlt-1 tests has shown to be promising for predicting preeclampsia in women with singleton pregnancies. PIGF and sFlt-1 based tests have begun to appear in clinical guidelines in addition to regular clinical and laboratory testing. But data on the effectiveness of these tests for predicting preeclampsia in groups of pregnant women with chronic diseases, including those with chronic hypertension, is still being collected.

**Purpose** — to evaluate the prospects of using angiogenic factors as biomarkers of superimposed preeclampsia; search for publications in electronic databases (Medline, Embase) from the earliest to January 2023.

**Conclusions.** Changes in angiogenesis markers may indicate the start preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. The values of angiogenesis markers in pregnant women with preeclampsia on the background of chronic hypertension may differ from those in pregnant women with preeclampsia, but without concomitant diseases. In addition, abnormalities in values of angiogenic markers in pregnant women with chronic hypertension compared to normotensive pregnant women may occur without the addition of preeclampsia. The reason may be the effect of chronic hypertension on the development and functioning of the placenta or an altered response of the endothelium to angiogenesis factors.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** chronic hypertension, pregnancy, biomarkers, preeclampsia, superimposed preeclampsia, angiogenic factors, sFlt, PIGF, sFlt/PIGF.

Гіпертензивні розлади залишаються до 10% вагітностей [32]. Хронічна гіпертензія діагностується в 1,7% вагітних жінок [39], під час вагітності, частою причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності. Прееклампсія супроводжує від 5% за іншими даними, у 5% [2], але частота розвитку прееклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією може досягати 40% [39]. Хронічна

гіпертензія частіше асоційована з раннім початком прееклампсії і пов'язана з більшою кількістю ускладнень для матері, плода та новонародженого [25].

Наразі немає надійних біомаркерів, що дають змогу прогнозувати розвиток накладеної прееклампсії, але їх пошук ведеться. Аналізуються лабораторні, інструментальні тести, здійснюються спроби поєднання їх з анамнестичною інформацією. Достовірна оцінка ризику розвитку накладеної прееклампсії дала б змогу виявити вагітних, які потребують додаткових візитів до лікаря та обстежень, своєчасного направлення до відповідно обладнаного центру. Решта вагітних могла б уникнути зайвих обслідувань і госпіталізацій.

Найчастіше для виділення групи ризику використовується оцінка анамнезу вагітної. У разі прееклампсії під час попередньої вагітності ризик розвитку прееклампсії зростає в 8,4 раза (відносний ризик (ВР) — 8,4; 95% довірчий інтервал (ДІ): 7,1–9,9), у 5 разів збільшується при хронічній гіпертензії (ВР — 5,1; 95% ДІ: 4,0–6,5) [38]. Ризик прееклампсії підвищується майже в 3 рази: у разі наявності сімейного анамнезу прееклампсії (ВР — 2,90; 95% ДІ: 1,70–4,93), ожиріння (ІМТ — >30 кг/м<sup>2</sup>, ВР — 2,8; 95% ДІ: 2,6–3,1), цукрового діабету 1 та 2-го типів (ВР — 3,56; 95% ДІ: 2,54–4,99), запліднення внаслідок екстракорпорального запліднення (ВР — 1,8; 95% ДІ: 1,5–2,1) [11,38]. небезпека розвитку прееклампсії збільшується при аутоімунних захворюваннях: системному червоному вовчаку (ВР — 1,8, 95% ДІ: 1,5–2,1), антифосфоліпидному синдромі (ВР — 2,8, 95% ДІ: 1,8–4,3) [11,38]. Також факторами ризику прееклампсії є вік матері від 40 років (ВР — 1,96; 95% ДІ: 1,34–2,87), відсутність пологів в анамнезі (ВР — 2,1; 95% ДІ — 1,9–2,4), багатоплідна вагітність (ВР — 2,93; 95% ДІ: 2,04–4,21), хронічна хвороба нирок (ВР — 1,8; 95% ДІ: 1,5–2,1) [11,38]. За даними літератури, розвиток прееклампсії пов'язаний з батьківськими факторами (короткий період статевих відносин у парі до вагітності — менше 6 місяців, використання бар'єрної контрацепції), інтервалом між вагітностями понад 10 років [27,30,33]. Виявлена кореляція з обструктивним апное сну. Є повідомлення, що прееклампсія розвивається частіше при хромосомних аномаліях плода (трисомія 18), міхуровому занесенні [23], неімунній водяниці плода [35].

Ризик приєднання прееклампсії до хронічної гіпертензії найвищий у вагітних з ожирінням, у жінок, які страждають на гіпертензію понад 4 роки, з діастолічним артеріальним тиском до вагітності вище 100 мм рт. ст., у вагітних, які мають прееклампсію в анамнезі, у курців [39]. Вищий ризик прееклампсії спостерігається в жінок африканського походження [39]. Але анамнестичні фактори ризику дають змогу передбачати лише третину випадків, у яких розвинується прееклампсія [9].

Пошук біомаркерів розвитку прееклампсії, безумовно, нерозривно пов'язаний із вивченням механізмів виникнення та розвитку прееклампсії. Чисельні дослідження присвячені патогенезу прееклампсії, але вона ще зберігає таємниці.

У 1972 р. доктор J. Brosens (Бельгія) та його колеги вперше описали порушення інвазії цитотрофобласту в спіральні артерії в жінок із прееклампсією [40], що приводить до збереження м'язового шару стінок спіральних артерій та реакції спіральних артерій на гормони, унаслідок чого порушується матково-плацентарна гемоциркуляція. Неправильний розвиток спіральних артерій веде до подальшого їх звуження та оклюзії при явищах гострого атерозу. Це специфічне ураження характеризується пошкодженням ендотелію, фібриноїдним некрозом стінки судин, інфільтрацією макрофагами, що містять багатий ліпідами матеріал (так звані «пінні клітини») [40].

Ananth Karumanchi зі співавторами одними з перших показали в 2004 р., що жінки з прееклампсією мають підвищений рівень у сироватці крові розчиненої fms-подібної тирозінази sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) та зниження рівня плацентарного фактора росту PlGF (placental growth factor) [18].

Вважається, що порушення ремоделювання спіральних артерій є ініціюючим фактором прееклампсії. Ішемічний трофобласт збільшує вироблення антиангіогенних білків (розчинений ендоглін sEnd, sFlt-1) і знижує продукцію ангіогенних білків (фактор росту ендотелію судин VEGF (vascular endothelial growth factor), PlGF) [34]. Зміни абсолютних рівнів VEGF, PlGF, sEnd, sFlt-1 у сироватці матері передують клінічним проявам гестозу від кількох тижнів до місяців, корелюють із тяжкістю захворювання та нормалізуються після пологів [20]. sFlt-1 та sEnd діють шляхом приєднання до рецептор-зв'язуючих доменів PlGF і VEGF,

запобігаючи їхній взаємодії з ендотеліальними рецепторами на поверхні клітин і тим самим потенціюючи ендотеліальну дисфункцію [19].

Отже, відповідь материнського організму на аномальну плацентацию включає аномальний ангиогенез, дисфункцію ендотелію, а також надмірну запальну відповідь, що веде до генералізованого вазоспазму, активації тромбоцитів і порушення гемостазу [20]. Слід підкреслити, що це лише один із механізмів розвитку преєклампсії.

Недостатність фізіологічної трансформації спіральних артерій виявлена при багатьох акушерських патологіях [3,29,40]: синдромі затримки розвитку плода, передчасних пологах, передчасному розриві плідних оболонок при недоношеній вагітності, передчасному відшаруванні плаценти, антенатальній загибелі плода [8,13–17].

Вважається, що саме з недостатністю фізіологічної трансформації спіральних артерій пов'язані зміни під час доплерометричного дослідження маткових артерій, які асоціюються з несприятливими результатами вагітності, у тому числі з преєклампсією [31,36].

Розроблено скринінг для виявлення ризику преєклампсії, який застосовується в першому триместрі. Оцінка робиться на підставі середнього артеріального тиску матері, результатів доплерометричного ультразвукового дослідження маткових артерій та фактора росту плаценти PlGF. Метод у широку клінічну практику не був впроваджений через пов'язані витрати [24].

У загальній акушерській популяції sFlt-1 і PlGF виявилися перспективними для прогнозування преєклампсії [7]. Тестування на основі визначення плацентарного фактора росту (PlGF, sFlt-1/PlGF) пропонується Національним інститутом здоров'я і досконалості допомоги Сполученого Королівства NICE (National Institute for Health and Care Excellence) у жінок з одноплідною вагітністю разом зі стандартною клінічною та лабораторною оцінкою в разі підозри приєднання преєклампсії [37]. Підкреслюється, що наразі не існує міжнародного стандарту або процедури еталонного методу тестування [37]. Рівень sFlt-1 підвищується приблизно за п'ять тижнів до початку преєклампсії [18]. Середня різниця в рівнях PlGF між преєклампсією та здоровою вагітністю стає все більш помітною зі збільшенням строку гестації [37]. Низький PlGF не завжди

означає, що в жінки преєклампсія, така ситуація може бути пов'язана з іншими захворюваннями, що впливають на плаценту.

На сьогодні не достатньо інформації, щоб рекомендувати дослідження на основі плацентарного фактора росту у вагітних із ризиком розвитку преєклампсії та багатоплідною вагітністю [27]. Тест на основі плацентарного фактора росту пропонується один раз за епізод підозри на приєднання преєклампсії. Досі не доведено, що повторне тестування на основі визначення плацентарного фактора росту поліпшує прогнозування преєклампсії. Необхідні дослідження, які зможуть додати інформацію щодо доцільності повторного обстеження, вивчення різних сценаріїв розвитку вагітності, що потребують повторного обстеження, оптимальних інтервалів між обстеженнями [27].

Використання sFlt-1 і PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією для прогнозування накладеної преєклампсії оцінюється неоднозначно. Кількість проспективних когортних досліджень факторів ангиогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією незначна, літератури з цього питання небагато, а висновки в ній суперечливі. Є думка експертів, що результати тесту на основі sFlt-1 та PlGF можуть бути корисними для прийняття клінічних рішень у вагітних жінок, які мають хронічну гіпертензію або протеїнурію до вагітності [22,27,41]. Є обмежені дані, що у вагітних із накладеною преєклампсією маркери ангиогенезу можуть відрізнятися від рівнів у вагітних із преєклампсією, які були до вагітності нормотензивними [10,21], можливо, тому що хронічна гіпертензія викликає зміни в плаценті або відрізняється відповідь ендотелію на фактори ангиогенезу.

Ще в 1953 р. Drs John McClure Browne та Norman Veall, які працювали в Лондоні, повідомили про результати досліджень щодо материнського плацентарного кровотоку в пацієнтів із преєклампсією та хронічною гіпертензією. Вони вводили радіоактивний натрій у хоріодецидуальний простір жінок і вивчали його розподіл, також оцінювали вміст після розродження в крові немовлят. У пацієнток із преєклампсією та хронічною гіпертензією без накладеної преєклампсії спостерігалось зниження плацентарного кровообігу до однієї третини порівняно з нормотензивними вагітними. Зниження плацентарного кровообігу у вагітних із хронічною гіпертензією та преєклампсією да-

ло змогу дослідникам зробити висновок про схожі зміни плацентарного кровообігу у вагітних із хронічною гіпертензією і преєклампсією, а також про те, що зниження плацентарного кровообігу — результат гіпертензивних розладів та преєклампсії, а не її причина [5,40].

Деякі дослідження щодо sFlt-1/PlGF у разі накладеної преєклампсії показали статистично значущу різницю між значеннями в групах жінок із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією [1,12].

Jose Antonio Hernandez-Pacheco (Мексика) зі співавторами у 2020 р. опублікував результати проспективного когортного дослідження щодо спостереження 42 жінок із погано контрольованою хронічною гіпертензією, що звернулися до відділення невідкладної допомоги, з яких 30 жінкам згодом встановили діагноз накладеної преєклампсії. 33 здорові вагітні увійшли в дослідження як група контролю. Співвідношення sFlt-1/PlGF було вищим у жінок із накладеною преєклампсією, ніж у жінок із хронічною гіпертензією (215,5 проти 9,65,  $p < 0,001$ ). Концентрація sFlt-1 була вищою в групі накладеної преєклампсії порівняно з групою хронічної гіпертензії (7564 пг/мл проти 1281 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Висновки авторів такі: співвідношення sFlt-1/PlGF демонструє хорошу ефективність для диференційної діагностики накладеної преєклампсії та погано контрольованої хронічної гіпертензії. Але це дослідження мало обмежену потужність, крім того, відбір для дослідження вагітних із погано контрольованою гіпертензією не відображає популяційної картини [12].

J. Binder з колегами у 2021 р. презентувала результати дослідження, що включало 142 жінки з хронічною гіпертензією та підозрою на накладену преєклампсію. Жінки, які народжували за показаннями з боку матері та плода, мали значно вищий коефіцієнт sFlt-1/PlGF (медіана — 99,9 і 120,2 проти 7,3 відповідно,  $p < 0,001$  для обох) і нижчі рівні PlGF (медіана — 73,6 і 53,3 проти 320,0 пг/мл відповідно,  $p < 0,001$  для обох) порівняно з жінками, які народжували з інших причин. Співвідношення sFlt-1/PlGF і PlGF були сильними предикторами пологів через накладену преєклампсію за показаннями з боку матері або плода ( $p < 0,05$ ). У половині жінок з ангіогенним дисбалансом (співвідношення sFlt-1/PlGF —  $\geq 85$  або рівні PlGF  $< 100$  пг/мл) з'явилися показання до розродження з боку матері або плода протягом

1,6 тижня (95% ДІ: 1,0–2,4 тижня). Висновки групи дослідників: дисбаланс маркерів ангіогенезу в жінок із підозрою на накладену преєклампсію може передбачити виникнення показань до розродження і має пряму кореляцію зі значно коротшим інтервалом до пологів [1].

В інших дослідженнях різниця між рівнями маркерів ангіогенезу у вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією не була так виражена [6,28].

Проспективне когортне дослідження групи Rafaela A. Costa (Бразилія) у 2016 р. досліджувало 60 вагітних із хронічною гіпертензією та 37 вагітних із нормальним тиском, у яких у 23% і 10% відповідно розвинулася накладена преєклампсія та преєклампсія. Жінки з преєклампсією мали порівняно з вагітними без преєклампсії вищі рівні sFlt-1 у 32 тижні вагітності (4323,45 пг/мл проти 2242,04 пг/мл,  $p = 0,019$ ); рівні PlGF нижчі в 20 тижнів (183,54 пг/мл проти 337,38 пг/мл,  $p = 0,034$ ), у 32 тижні (169,69 пг/мл проти 792,53 пг/мл,  $p = 0,001$ ) і 36 тижнів вагітності (252,99 пг/мл порівняно з 561,81 пг/мл,  $p = 0,029$ ); вищі співвідношення sFlt-1/PlGF у 26 тижнів (9,02 проти 1,84,  $p = 0,004$ ), 32 тижні (23,61 проти 2,55,  $p = 0,001$ ) і 36 тижнів (49,02 проти 7,34,  $p = 0,029$ ). Пацієнтки з накладеною преєклампсією порівняно з вагітними з хронічною гіпертензією без преєклампсії мали вищий коефіцієнт sFlt-1/PlGF лише в 32 тижні (9,98 проти 2,51,  $p = 0,039$ ). Отже, за висновком авторів, хоча дисбаланс ангіогенних факторів спостерігається в разі хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії, інформативність ангіогенних маркерів для прогнозування преєклампсії в цій групі обмежена [6].

Проспективне когортне дослідження, виконане групою Uma Perni (США) у 2012 р., включало 109 жінок із хронічною гіпертензією. Протягом спостереження в 34% вагітних розвинулася накладена преєклампсія. sFlt-1, PlGF вимірювався у 12, 20, 28 та 36 тижнів і після пологів. Накладна преєклампсія мала ранній початок у 25% випадків, пізній — у 75% випадків. Рівні sFlt-1 і sFlt-1/PlGF були вищими на 20-му тижні в жінок із хронічною гіпертензією, у яких згодом розвинулася накладена преєклампсія з раннім початком, порівняно з жінками з хронічною гіпертензією, у яких преєклампсія не приєдналася до кінця вагітності ( $p = 0,001$ ), або порівняно з жінками, у яких пізніше діагностовано преєклампсію з пізнім початком ( $p = 0,001$ ).



Рівні sFlt-1 і sFlt1/PlGF були значно вищими, а рівні PlGF — значно нижчими під час клінічної діагностики накладеної прееклампсії (ранньою або пізньою), порівняно зі значеннями на аналогічному гестаційному терміні в пацієнток із неускладненою хронічною гіпертензією. Автори зробили висновок, що зміни в ангіогенних маркерах можна виявити до і під час клінічної діагностики накладеної прееклампсії з раннім початком, тоді як у жінок із пізньою накладеною прееклампсією зміни спостерігалися лише під час діагностики накладеної прееклампсії [28].

Цікавими є дослідження за участю вагітних із хронічними захворюваннями (гіпертонічна хвороба, системний червоний вовчак, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок). Michael S. Tanner із групою дослідників (Австралія) зробили висновок, що у вагітних із супутніми захворюваннями може розвинутися прееклампсія з більш легким підвищенням рівня sFlt-1/PlGF, ніж у вагітних без супутніх захворювань. До проспективного когортного дослідження, проведеного в 2017–2019 рр. (дані опубліковано в 2022 р.), залучили 123 вагітних, з яких у 34 жінок вагітність перебігала на тлі хронічних захворювань (гіпертонічна хвороба, системний червоний вовчак, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок), решта були здорові. Прееклампсія розвинулася в 41,2% жінок із хронічними захворюваннями (половина з них це були жінки саме з хронічною гіпертензією) та в 6,7% жінок із групи здорових. Співвідношення sFlt-1/PlGF мало статистично значущу різницю в обох групах у жінок: вище в жінок, у яких розвинулася прееклампсія, порівняно з жінками, які завершили вагітність без прееклампсії. У групі вагітних із хронічними захворюваннями прееклампсія розвинулася при більш низьких значеннях співвідношення sFlt-1/PlGF (медіана — 50,5; ДІ 95%: 8,71–155,73), ніж у жінок із прееклампсією без хронічних захворю-

вань (медіана — 80,27; ДІ 95%: 26,85–273,47). Отже, автори висунули гіпотезу, що існуюча до вагітності дисфункція ендотелію може знизити поріг ангіогенного дисбалансу, необхідний для виникнення клініки прееклампсії [24]. Цьому дослідженню не вистачило потужності, вибірка була занадто малою, але воно має дослідницьку значущість.

## Висновки

Патофізіологічні процеси, через які хронічна гіпертензія підвищує ризик прееклампсії, залишаються недостатньо вивченими. Результати досліджень, проведені у світі, дають змогу стверджувати: зміни в рівнях маркерів ангіогенезу можуть свідчити про розвиток накладеної прееклампсії в жінок із хронічною гіпертензією. Рівні маркерів ангіогенезу в жінок із прееклампсією, що приєдналася до хронічної гіпертензії, можуть відрізнятися від рівнів маркерів ангіогенезу в жінок із прееклампсією, але без супутніх захворювань. Крім того, відхилення в рівнях маркерів ангіогенезу можуть виявлятися у вагітних із хронічною гіпертензією і без приєднання прееклампсії.

Останнє керівництво Міжнародного товариства з вивчення гіпертонії під час вагітності ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) підкреслило роль оцінки ангіогенних маркерів у діагностиці прееклампсії в жінок із хронічною гіпертензією, але відмовилося рекомендувати його впровадження через обмеженість наявних доказів у цій групі жінок [4].

Отже, необхідні подальші проспективні когортні добре сплановані дослідження, щоб вивчити прогностичну цінність маркерів прееклампсії на основі sFlt-1, PlGF у вагітних із хронічною гіпертензією, а також пошук інших предикторів розвитку накладеної прееклампсії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Binder J, Palmrich P, Kalafat E, Pateisky P, Öztürk E, Mittelberger J, Khalil A. (2021). Prognostic Value of Angiogenic Markers in Pregnant Women with Chronic Hypertension. *Journal of the American Heart Association*. 10 (17): e020631. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020631>.
2. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. (2014, Apr). Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 15 (348): g2301.
3. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. (2011). The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 204: 193.
4. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S. (2018, Jul). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 72 (1): 24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.117.10803. PMID: 29899139.

5. Browne JC, Veall N. (1953). The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 60 (2): 141–147.
6. Costa RA, Hoshida MS, Alves EA, Zugaib M, Francisco RP. (2016, May). Preeclampsia and superimposed preeclampsia: The same disease? The role of angiogenic biomarkers. *Hypertens Pregnancy.* 35 (2): 139–149. doi: 10.3109/10641955.2015.1115063. Epub 2016 Mar 1. PMID: 26930132. DOI: 10.3109/10641955.2015.1115063.
7. Danielli M, Thomas RC, Gillies CL, Hu J, Khunti K, Bee TK. (2022). Blood biomarkers to predict the onset of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 8 (11): e11226.
8. Dommissie J, Tiltman AJ. (1992). Placental bed biopsies in placental abruption. *BrJObstetGynaecol.* 99 (8): 651–654.
9. Duckitt K, Harrington D. (2005). Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 330: 565.
10. Dwyer BK, Krieg S, Balise R, Carroll IR, Chueh J, Nayak N, Druzin M. (2010). Variable expression of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in patients at high risk for preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians.* 23 (7): 705–711. <https://doi.org/10.3109/14767050903258753>.
11. Govseev DA. (2016). Tactics of treatment-and-prophylactic actions at women with repeated preeclampsia. *Health of woman.* 4 (110): 63–66. [Говсеев ДО. (2016). Тактика лікувально-профілактичних заходів у жінок із повторною преєклампсією. *Здоров'я жінки.* 4 (110): 63–66].
12. Hernández-Pacheco JA, Rosales-Zamudio CI, Borboa-Olivares H, Espejel-Núñez A, Parra-Hernández S, Estrada-Gutiérrez G. (2020, Jul). The sFlt-1/PIGF ratio as a triage tool to identify superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension in emergency rooms. *Pregnancy Hypertens.* 21: 38–42. doi: 10.1016/j.preghy.2020.04.014. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32388017.
13. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. (2003). Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 69: 1.
14. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. (1986). Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 93 (10): 1049–1059.
15. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T et al. (2003). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 189 (4): 1063–1069.
16. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R et al. (2002). Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 187 (5): 1137–1142.
17. Labarrere CA, DiCarlo HL, Bammerlin E et al. (2017). Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 216 (3): 287, e281–287, e216.
18. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. (2004, Feb 12). Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 350 (7): 672–683. doi: 10.1056/NEJMoa031884. Epub 2004 Feb 5. PMID: 14764923.
19. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. (2008). Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med.* 59: 61.
20. Maynard SE, Karumanchi SA. (2011). Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 31: 33.
21. Tanner MS, de Guingand D, Reddy M, Rowson S, Rolnik DL, Davey M-A, Mol BW, Wallace EM, Da Silva Costa F, Palmer KR. (2022). The effect of comorbidities on the sFLT-1: PIGF ratio in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.06.008>.
22. Molina-Pérez CJ, Nolasco-Leaños AG, Carrillo-Juárez RI, Leaños-Miranda A. (2022, Jul). Clinical usefulness of angiogenic factors in women with chronic kidney disease and suspected superimposed preeclampsia. *J Nephrol.* 35 (6): 1699–1708. doi: 10.1007/s40620-022-01299-9. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353367.
23. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. (1998). Complete hydatidiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *The Journal of reproductive medicine.* 43 (1): 21–27.
24. Mosimann B, Amylidi-Mohr SK, Surbek D, Raio L. (2020). FIRST TRIMESTER SCREENING FOR PREECLAMPSIA — A SYSTEMATIC REVIEW. *Hypertension in pregnancy.* 39 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1682009>.
25. Murphy DJ, Stirrat GM. (2000). Mortality and morbidity associated with early-onset preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 19 (2): 221–231.
26. Mustafa R et al. (2012). A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J. Pregnancy.* 2012: 105918.
27. NICE. (2022). PIGF-based testing to help diagnose suspected preterm preeclampsia. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg49>.
28. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. (2012, Mar). Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension.* 59 (3): 740–746. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181735. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22311907.
29. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. (2006). The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta.* 27: 939.
30. Rich-Edwards JW, Ness RB, Roberts JM. (2014). Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. In: Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, Taylor R, Roberts J, Cunningham F, Lindheimer M (Eds). Academic Press/Elsevier: 37.
31. Sagol S, Ozkinay E, Oztekin K, Ozdemir N. (1999). The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 39 (3): 324–329.
32. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. (2005). Preeclampsia. *Lancet.* 365 (9461): 785–799.
33. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. (2002). The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 346: 33.
34. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. (2022, Feb). Failure of physiological transformation and spiral artery ath-

- erosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 226 (2S): S895–S906. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.026. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971013.
35. Stepan H, Faber R. (2006). Elevated sFlt1 level and preeclampsia with parvovirus-induced hydrops. *N Engl J Med.* 354: 1857.
36. Voigt HJ, Becker V. (1992). Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency. *J Perinat Med.* 20 (2): 139–147.
37. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al. (2016). Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 374 (1): 13–22.
38. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. (2016, Apr 19). High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 353: i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.
39. ACOG. (2019, Jan). Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 133 (1): pe26–e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020.
40. Romero R. (2020, Dec). Giants in Obstetrics and Gynecology Series: a profile of Ivo Brosens, MD, PhD, FRCOG (ae). *Am J Obstet Gynecol.* 223 (6): 809–819.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.008. PMID: 33243413; PMCID: PMC8500677.
41. Binder J, Kalafat E, Palmrich P, Pateisky P, Khalil A. (2022, Feb). Should angiogenic markers be included in diagnostic criteria of superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 59 (2): 192–201. doi: 10.1002/uog.23711. PMID: 34165863 DOI: 10.1002/uog.23711.

**Відомості про авторів:**

**Попель Ольга Казимирівна** — аспірант кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-3518-9814>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф., завідувач кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.

УДК 618.36:616.12-008.3-005.6-037-084-071:575.113

Ю.М. Дука, М.І. Ющенко

## Профілактика і прогнозування розвитку плацента-асоційованих ускладнень у пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом (клінічний випадок)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 35-38; doi 10.15574/HW.2022.162.35

**For citation:** Duka YuM, Yushchenko MI. (2022). Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case). Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 35-38; doi 10.15574/HW.2022.162.35

**Мета** — проаналізувати ефективність своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики в пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом на підставі оцінки перебігу вагітності й післяпологового періоду в цієї жінки.

**Клінічний випадок.** Жінка із синдромом втрати плода та рецидивними венозними тромбозами звернулася на консультацію для планування наступної вагітності. Під час обстеження виявили гомозиготний поліморфізм гена F<sub>2</sub>-протромбін (-20210 G>A), зниження активності протеїну S до рівня 35%, що вказало на вкрай високі ризики тромбоемболічних ускладнень. Вагітність наступила на тлі антикоагулянтної терапії в поєднанні з прегравідарною кофакторною вітамінотерапією. Протягом вагітності пацієнтка отримувала низькомолекулярні гепарини в лікувальних дозах разом з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 150 мг на добу, діосмін 600 мг і кофакторну вітамінотерапію. За результатами комбінованого скринінгу в I триместрі з розрахунком ризиків прееклампсії жінку віднесли до групи високого ризику її розвитку. У терміні 23–24 і 32–33 тижні гестації провели аналіз на розрахунок ризику перинатальних ускладнень у II–III триместрах щодо визначення співвідношення водорозчинна тирозинкіназа-1 / плацентарний фактор росту (Sflt-1/PIGF). За отриманими даними, профілактична терапія, призначена пацієнтці, була адекватною та ефективною. Вагітність завершилася в терміні повних 37 тижнів вагітності самостійними пологамі в головному передлежанні, без ускладнень. Народився хлопчик масою тіла 2950 г, за шкалою Апгар — 7/8 балів.

**Висновки.** Клінічний випадок — яскравий приклад того, як може якісно й ефективно працювати своєчасно призначена, адекватна профілактична терапія, навіть у жінок із досить обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом. Цей випадок підтверджує необхідність і доцільність застосування всього сучасного діагностичного арсеналу, який існує в Україні, для прогнозування виникнення «великих» акушерських синдромів, що донині посідають одне з провідних місць у структурі материнських і перинатальних втрат. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, генетичні поліморфізми, тромбофілія, прееклампсія, прогнозування, ангіогенні фактори росту, антиангіогенні фактори росту.

### Prevention and prediction of the development of placenta-associated complications in a patient with aggravated thrombotic and obstetric anamnesis (clinical case)

Yu.M. Duka, M.I. Yushchenko

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Purpose** — to analyze the effectiveness of the timely appointment of pathogenetically justified secondary prevention in a patient with a burdened thrombotic and obstetric anamnesis based on the assessment of the course of pregnancy and the postpartum period in this woman.

**Clinical case.** A woman with fetal loss syndrome and recurrent venous thrombosis applied for a consultation to plan pregnancy. The examination revealed a homozygous polymorphism of the F<sub>2</sub>-prothrombin gene (-20210 G>A), a decrease in protein S activity to the level of 35%, which indicated an extremely high risk of thromboembolic complications. Pregnancy occurred on the background of anticoagulant therapy in combination with pregravid cofactor vitamin therapy. During pregnancy, the patient received low molecular weight heparins in therapeutic doses in combination with acetylsalicylic acid at a dose of 150 mg per day, diosmin 600 mg and cofactor vitamin therapy. According to the results of combined screening in the I trimester, with the calculation of the risks of preeclampsia, the woman was classified as a high risk group for its development. At 23–24 and 32–33 weeks of gestation, an analysis was performed to calculate the risk of perinatal complications in the II–III trimesters by determining the ratio of water-soluble tyrosine kinase-1 / placental growth factor (Sflt-1/PIGF). The data obtained indicated that the preventive therapy prescribed to the patient was adequate and effective. The pregnancy was completed at the full 37 weeks of gestation by spontaneous delivery in cephalic presentation without complications. A boy was born weighing 2950 g, Apgar score — 7/8.

**Conclusions.** The clinical case is a vivid example of how well-timed, adequate prophylactic therapy can work efficiently and effectively, even in women with a rather burdensome thrombotic and obstetric history. This case confirms the necessity and expediency of using the entire modern diagnostic arsenal that exists in Ukraine to predict the occurrence of «Great» obstetric syndromes, which to this day occupy one of the leading places in the structure of maternal and perinatal losses.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnancy, genetic polymorphisms, thrombophilia, preeclampsia, prognostication, angiogenic growth factors, antiangiogenic growth factors.



## Вступ

В умовах норми система гемостазу знаходиться в стані рівноваги, що забезпечується слабкою активацією коагуляційного каскаду та активністю природної антикоагулянтної та фібринолітичної систем, що протидіють їй, тим самим запобігаючи розвитку спонтанних тромбозів. Вагітність сама собою є станом, що в 5–6 разів підвищує ризик венозних тромбозів. Окрім того, у III триместрі швидкість кровотоку у венах нижніх кінцівок зменшується наполовину, що зумовлено частково механічною обструкцією вагітною маткою венозного відтоку, частково — зниженням тону венозної стінки через гормональну перебудову організму під час вагітності. Отже, тенденція до стаза крові разом із гіперкоагуляцією при фізіологічній вагітності уможливорює за несприятливих умов розвиток тромбозів і тромбоемболії [2–4,6]. Різноманітні зміни в організмі вагітної жінки разом із гіперкоагуляційним станом призводять до майже п'ятикратного збільшення ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) під час вагітності. Цей ризик залишається підвищеним до 12 тижнів після пологів [2–5,7]. Найважливішим індивідуальним фактором ризику ВТЕ під час вагітності є тромбоз в анамнезі. Від 15% до 25% тромбоемболічних подій під час вагітності є повторними подіями. Таким чином, ризик повторної ВТЕ під час вагітності також підвищується в 3–4 рази. В останніх дослідженнях частота повторної ВТЕ в жінок, які не отримували антикоагулянтної терапії, коливається від 2,4% до 12,2% проти 0% до 2,4% випадків у жінок, які її отримували [4,7,8,10,12]. Окрім тромбозу в анамнезі, найважливішим індивідуальним фактором ризику розвитку ВТЕ під час вагітності є тромбофілія. Тромбофілія притаманна 20–50% жінок, які перенесли ВТЕ під час вагітності та післяпологового періоду. За умови попередньої тромбофілії (генетичної і/або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується в десятки або сотні разів. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів, таких як ожиріння, здатна потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних [4–6]. Також у вагітних із набутою та вродженою тромбофілією додатково підвищується ризик розвитку різноманітних проявів плацентарної дисфункції, у тому числі прееклампсії, синдрому затримки росту плода та передчасного відшарування плаценти [1,3,5–7,12].

**Мета** дослідження — проаналізувати ефективність своєчасного призначення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики в пацієнтки з обтяженим тромботичним та акушерським анамнезом на підставі оцінки перебігу вагітності й післяпологового періоду в цієї жінки.

**Клінічний випадок.** *Пацієнтка М.*, віком 38 років, із синдромом втрати плода звернулася на консультацію до співробітників кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету на етапі планування наступної вагітності. З анамнезу відомо, що в жінки було п'ять вагітностей, жодна з яких не завершилася пологами. Структура акушерських втрат мала такий вигляд: три вагітності завершилися повним мимовільним викиднем у терміні 3–5 тижнів; в одному випадку переривання вагітності відбулося в терміні 11 тижнів, також по типу повного мимовільного викидня; а одна з вагітностей завершилася передчасними пологами та інтранатальною загибеллю плода в терміні 23 тижні гестації. При вивченні анамнезу привертала увагу епізоди тромбозу глибоких вен правої нижньої кінцівки двічі — у 28 років і 35 років; транзиторний церебральний ішемічний напад із пароксизмальним станом, із септальним стенозом правої хребетної артерії в початковому відділі, стенозом міжхребцевих дисків нервового каналу, септальним стенозом лівої внутрішньої сонної артерії на рівні C1 у віці 35 років. Із приводу цього жінці проведено скаленотомію, десимпатизацію, усунення септального стенозу початкового відділу лівої хребетної артерії. Після консилиуму судинного хірурга та лікаря-гематолога пацієнтці призначено терапію у вигляді ривароксабану в дозуванні 20 мг на добу. Додатково, соматичний анамнез був обтяжений за рахунок есенціальної (первинної) гіпертензії I ступеня 3-ї стадії; ранньої мозочкової атаксії та ожиріння II ступеня.

Враховуючи анамнез, пацієнтці рекомендовано пройти обстеження на спадкові та набуті форми тромбофілії. У результаті дослідження виявлено гомозиготний поліморфізм гена F2-протромбін (-20210 G>A) та позитивний результат рівня IgM до  $\beta_2$ -глікопротеїду, який становив 68,3 Од/мл. Також, враховуючи неможливість дослідити наявність у пацієнтки інших видів тромбофілій високого ризику, зокрема, наявність поліморфізмів антитром-

біну III, протеїнів C і S, проведено дослідження активності цих білків у сироватці крові. За результатами дослідження виявлено зниження активності протеїну S до рівня 35%, що додатково свідчило на користь у край підвищеного ризику венозних тромботичних акушерських ускладнень у цієї жінки.

На етапі обстеження проведено доплерометрію судин нижніх кінцівок, краніальних та екстракраніальних судин. Під час доплерометрії судин нижніх кінцівок виявлено ознаки клапанної недостатності на рівні стегнового та підколінного сегментів зліва, справа — тотальний тромбоз глибоких вен і частини підшкірних вен на правій нижній кінцівці, верхній рівень тромбу в загальній стегновій вені вище остіального клапана на 5 см, остіальний клапан тромбований, нижче нього — велика підшкірна вена, яка стискається, дистальніше тромб продовжується на стegovу вену, суральний синус і задні тибіальні вени. Спостерігається реканалізація 50% тромбу в стegovій вені.

Через 12 тижнів після першого аналізу, відповідно до Сіднейських критеріїв, пацієнтці повторно проведено дослідження на рівень антифосфоліпідних антитіл. Результати були негативними за всіма показниками. Також, враховуючи існуючі ризики, додатково проведено дослідження на визначення титру антитіл до аннексину V. Негативний результат за всіма показниками дав змогу з великою долею вірогідності виключити діагноз антифосфоліпідного синдрому. Після дообстеження, повторної консультації із судинним хірургом, жінці дозволили планувати наступну вагітність на тлі ривароксабану, який вона на той час застосовувала в дозі 20 мг на добу протягом 2 років.

Вагітність наступила на тлі антикоагулянтної терапії, прегравідарної кофакторної терапії фолієвою кислотою в дозі 1200 мкг на добу, вітаміном D 4000 МО на добу; цитратом магнію 1970 мг (у перерахунку на елементарний магній — 300 мг) і вітаміном B<sub>6</sub> у дозі 30 мг на добу протягом двох овуляторних циклів. З моменту реєстрації позитивного рівня хоріонічного гонадотропіну людини вагітну переведено з ривароксабану на лікувальну дозу еноксапарину в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою в дозі 50 мг увечері після вживання їжі. Антикоагулянтну терапію призначено згідно з міжнародними рекомендаціями «Royal College of Obstetricians and Gynaecologists «Reducing the Risk of Venous Thromboembolism

during Pregnancy and the Puerperium» Green-top Guideline No. 37a [9], дозування і кратність підібрані з урахуванням ваги пацієнтки (82 кг): призначено еноксапарин у дозі 40 мг підшкірно кожні 12 год, під контролем коагулограми кожні 14 діб.

У терміні гестації 8 тижнів з'явилися незначні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, у зв'язку з чим жінку госпіталізовано до відділення медицини плода та патології ранніх термінів вагітності «Дніпропетровського обласного перинатального центру зі стаціонаром» (тепер — Комунальне підприємство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я»). Після госпіталізації та перевірки життєздатності плода за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), виключення внутрішньоматкової гематоми, вищезгадана терапія не відмінювалася. Вагітна спостерігалася в умовах стаціонару. Кров'янисті виділення припинилися протягом двох діб. Контроль серцебиття плода проведено в динаміці. Далі пацієнтку виписано і переведено на амбулаторне спостереження в тому ж лікувальному закладі. Під час проведення ультразвукового скринінгу в 12 тижнів вагітності додатково визначено пульсаційні індекси (PI) маткових артерій. Установлено PI вище 95-го перцентиля з реєстрацією декратичних виїмок в обох маткових артеріях. При проведенні дослідження PRISCA-1 рівень PAPP-A становив 1,24 МоМ, рівень плацентарного фактора росту (PlGF) — 0,54 МоМ. З огляду на вкрай великі ризики плацента-асоційованих ускладнень пацієнтці розраховано ризик прееклампсії згідно з калькулятором FMF (Fetal medicine foundation) і отримано ризик 1 до 100, що вважається високим ризиком її розвитку, після чого додатково пацієнтці збільшено дозу ацетилсаліцилової кислоти до 150 мг на добу. Додатково призначено діосмін у дозуванні 600 мг на добу.

Далі, з огляду на високі ризики розвитку прееклампсії, пацієнтці призначено аналіз на співвідношення водорозчинної тирозинкінази-1 / плацентарного фактора росту (Sflt-1/PlGF) у терміні 23–24 тижні вагітності. Результат був вищим за задовільний — 2,634, що вказувало на низький ризик розвитку плацента-асоційованих ускладнень, хоча б у найближчі чотири тижні. Також цей аналіз був повторно виконаний у терміні 32–34 тижні, а отриманий результат знову був задовільним — 1,51. Усі ці дані вказували на те, що профілактична терапія,

призначена пацієнтці, була адекватною та ефективною. Контроль показників коагулограми не виявив відхилень у маркерах на тлі триваючої антикоагулянтної терапії.

Незважаючи на гарний перебіг вагітності та лабораторні показники, через дані анамнезу та ризик розвитку тромботичних мікроангіопатій, до яких, до речі, належать не тільки такі рідкісні ускладнення, як тромбоцитопенічна пурпура, типовий гемолітико-уремічний синдром та атипичний, але й прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром, пацієнтку спрямовано на визначення активності ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin-1-like domains, member 13) і визначення антитіл до нього. Виявлено активність на рівні 114,9% (норма — 60–121), рівень антитіл — 3,4 U/ml (норма — <12).

Вагітність завершилася в терміні повних 37 тижнів вагітності самостійними пологами в головному передлежанні, без ускладнень. Народився хлопчик масою тіла 2950 г, за шкалою Апгар — 7/8 балів. Після закінчення положів жінці рекомендовано гематологом перейти на варфарин, але пацієнтка залишила прийом еноксапарину в дозі 0,3 двічі на добу. Жінку виписано на третю добу післяпологового періоду. Пізній післяпологовий період також перебігав без ускладнень.

Хочеться відмітити особливості цього року життя пацієнтки та дитини. Жінка народила за місяць до початку війни в Україні, потім із початком вторгнення була вимушена виїхати до родичів, які мешкають у Канаді. Тривалий переліт, адаптація на тлі стресу в чужій країні пройшли без тромботичних ускладнень. На цей час малюку виповнилося 10 місяців. Хлопчик на грудному вигодуванні. Жінка годує на тлі застосування еноксапарину. Відхилень у стані здоров'я цієї дитини педіатри не реєструють. Жінка почувається добре.

### Висновки

Отже, цей клінічний випадок — яскравий приклад того, як може якісно та ефективно працювати своєчасно призначена, адекватна профілактична терапія, навіть у жінок із досить обтяженим тромботичним і акушерським анамнезом. Цей випадок підтверджує необхідність і доцільність застосування всього сучасного діагностичного арсеналу, який існує в Україні, для прогнозування виникнення «великих» акушерських синдромів, що донині посідають одне з провідних місць у структурі материнських і перинатальних втрат.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Arya R. (2011). How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *British journal of haematology*. 153 (6): 698–708. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08684.x>.
2. Duka YuM. (2018). Henetychni polimorfizmy ta systema hemostaza u zhinok iz zahrozoiu nevnoshuvannia vahitnosti zalezno vid masu tila. *Z turbotoiu pro Zhinku*. 87 (3): 11–12.
3. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnostyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. Thesis. Repozytarii DDMU. URL: [http://repo.dma.dp.ua/702/1/Aref\\_Duka.pdf](http://repo.dma.dp.ua/702/1/Aref_Duka.pdf).
4. Duka YuM. (2017). Henetychni polimorfizmy ta systema hemostaza u zhinok iz zahrozoiu nevnoshuvannia vahitnosti zalezno vid masu tila. *Z turbotoiu pro Zhinku*. 82 (7): 7–8.
5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. (2005). Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Annals of internal medicine*. 143 (10): 697–706. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006>.
6. James AH. (2009). Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 1: 277–285. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.277>.
7. Loskutova TO, Demchenko TV, Kryachkova NV. (2020). Gene polymorphism of blood coagulation factors and endothelial dysfunction in early and late preeclampsia. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 25 (2): 66–71.
8. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. (2006). Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*. 132 (2): 171–196. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x>.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2015, April). Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline: 37a: 40. <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>.
10. Van Oppenraaij RH, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG et al. (2009). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*. 15 (4): 409–421. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp009>.
11. Vasylieva IA. (2019). Ryzyky ta profilaktyka venoznykh tromboziv ta koahuliatsiinykh rozladiv pid chas vahitnosti, polohiv ta pisliapologovoho periodu u zhinok iz nabutoiu abo vrodzhenoiu trombofilieiu. *Z turbotoiu pro Zhinku*. 95: 2.
12. Villalaín 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:

**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>.

**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>.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.

УДК 618 (072)

О.О. Карлова<sup>1</sup>, О.В. Кузьмінська<sup>2</sup>

## Пренатальне спостереження за розвитком доброякісної пухлини у плода: клінічний випадок

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 5(162): 39-43; doi 10.15574/HW.2022.162.39

**For citation:** Karlova OO, Kuzminska OV. (2022). Prenatal observation of the development of a benign tumor in a fetus: a clinical case. Ukrainian Journal Health of Woman. 5(162): 39-43; doi 10.15574/HW.2022.162.39.

Висвітлено результати спостереження за перебігом і розвитком доброякісної пухлини в плода — лімфангіоми, яка належить до рідкісної патології (становить до 10% від доброякісних новоутворень у дітей). Це новоутворення не поєднується з хромосомними аномаліями та зазвичай характеризується сприятливим внутрішньоутробним і постнатальним перебігом, який залежить від розміру та локалізації утворення.

Описано доброякісну пухлину лімфатичної системи вродженого характеру в ділянці шиї, наведено результати спостереження за перебігом і розвитком пухлини в плода. Результати дослідження базуються на загальноклінічних даних і даних ультразвукової діагностики. У разі антенатального діагностування лімфангіоми великих розмірів у ділянці шиї рекомендовано оперативне розродження.

**Мета** — навести клінічний випадок пренатальної діагностики лімфангіоми в плода, описати особливості спостереження та катамнез клінічного випадку.

**Матеріали та методи.** Цей клінічний випадок наведено в пацієнтки В., віком 31 рік, яка мала другі пологи, третю вагітність. Використано дані загальноклінічних досліджень, ультразвукового обстеження (ультразвуковий сканер «Аloка 3500»).

**Результати.** За результатами загальноклінічних досліджень, аналізи пацієнтки протягом вагітності перебували в межах норми. Відповідно до даних біохімічного скринінгу першого триместру вагітну віднесено до групи низького ризику. Під час ультразвукового дослідження III триместру, у 32 тижні, виявлено утворення в пахвовій ділянці в плода справа (лімфангіома). Під час ультразвукового обстеження плода з інтервалом у два тижні статистично значущого збільшення розмірів лімфангіоми не виявлено. Рання діагностика лімфангіоми плода дає змогу контролювати перебіг вагітності, пологів, оцінювати можливі ускладнення.

**Висновки.** Описаний клінічний випадок лімфангіоми є ілюстрацією динамічного пренатального та постнатального спостереження та його ультразвукової інтерпретації. Рання діагностика доброякісних пухлин лімфатичної системи вродженого характеру дає змогу адекватно контролювати перебіг вагітності, пологів, оцінити плацентарну недостатність і передбачити ускладнення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** пухлина, лімфангіома, вагітність, ультразвукова діагностика, пренатальне спостереження.

### Prenatal observation of the development of a benign tumor in a fetus: a clinical case

O.O. Karlova<sup>1</sup>, O.V. Kuzminska<sup>2</sup><sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents the results of monitoring the course and development of a benign tumor in the fetus — lymphangioma, which is a rare pathology (up to 10% of benign neoplasms in children). These neoplasms are not caused by chromosomal abnormalities and, as a rule, are characterized by a favorable intrauterine and postnatal course, which depends on the size and location of the formation.

The article describes a benign tumor of the lymphatic system of a congenital nature in the neck, presents the results of monitoring the course and development of the tumor in the fetus. The results of the study are based on general clinical data and ultrasound data. With antenatal diagnosis of large lymphangioma in the neck, operative delivery is indicated.

**Purpose** — to present a clinical case of prenatal diagnosis of lymphangioma in the fetus, to describe the features of observation and clinical case history.

**Materials and methods.** This clinical case is presented in a patient V., 31 years old, who had a second delivery, third pregnancy. Data from general clinical studies, ultrasound examination (ultrasound scanner Aloka 3500) were used.

**Results.** According to the results of general clinical examinations, the patient's tests during pregnancy were within the normal range. According to the biochemical screening data of the first trimester, the pregnant woman is classified as a low-risk group. An ultrasound examination of the III trimester, at 32 weeks, revealed a mass in the axillary region of the fetus on the right (lymphangioma). Early diagnosis of fetal lymphangioma allows you to control the course of pregnancy, childbirth, and evaluate possible complications.

**Conclusions.** The described clinical case of lymphangioma is an illustration of dynamic prenatal and postnatal observation and its ultrasonic interpretation. Early diagnosis of benign tumors of the lymphatic system of a congenital nature allows you to adequately control the course of pregnancy, childbirth, assess placental insufficiency and anticipate complications.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** tumor, lymphangioma, pregnancy, ultrasound diagnostics, prenatal observation.

Лімфангіома — доброякісна пухлина з ряду доброякісних пухлин лімфатичної системи вродженого характеру, яка складається з безлічі тонкостінних кіст різних розмірів, що є формою атипово розвинених лімфатич-

них судин. Лімфангіоми становлять приблизно 10–12% усіх доброякісних новоутворень у дітей. Морфологічним субстратом пухлини є лімфатична судина, що складається з ендотеліальних клітин і сполучної основи, тіло пухлини



макроскопічно є тонкостінною порожниною різних розмірів від 1 мм до декількох сантиметрів [10–12,13,16].

Внутрішньоутробна лімфангіома у плода виникає наприкінці першого та (або) початку другого триместру вагітності. У 62% випадків вона асоційована з хромосомними аномаліями плода та новонародженого, частіше із синдромом Тернера [5]. Постнатально найчастіше лімфангіома маніфестує протягом першого року життя дитини, але можлива поява утворень і до третього року життя.

У дослідженнях науковців етіологічним фактором розвитку пухлини названо і травматичний фактор або аномалію розвитку лімфатичної системи [5,9,12,13]. V. Weeda та співавтори показали, що в пацієнтів із мальотацією та заворотом кишечника кістозна лімфангіома брижі може розглядатися як набута патологія [15].

В експериментальному дослідженні R. Ji (2010) при моделюванні розвитку лімфангіом у мишей шляхом введення неповного ад'юванта Фрейнда (IFA) внутрішньочеревно виявлено можливий вплив судинного ендотеліального фактора росту (VEGF)-A/-C/-D та його рецепторів VEGF receptors-2 /-3 на сигнальний механізм гена Prox-1, що є критичним регулятором клітинної активності та морфогенезу різних тканин, у тому числі лімфатичних судин [4].

Слід враховувати, що ураження лімфатичних вузлів може бути в різних анатомічних ділянках. Так, за науковими даними, найчастіше (до 75%) уражуються лімфатичні вузли шиї, ураження лімфовузлів у паховій області спостерігаються у 20% випадках, у черевній порожнині та ретроперитонеально — у 2% [3], кінцівки та кістки уражуються у 2% випадках, а середостіння — в 1% [1,2]. Крім того, у фаховій літературі акцентується увага, що найчастіше пухлини, розташовані нижче за діафрагму, мають лівобічну локалізацію (63%).

Проліферація лімфангіом відбувається досить повільно, проте описані випадки спонтанного зростання утворень і протягом короткого періоду.

У практичній медичній діяльності розрізняють поверхневі та глибокі лімфангіоми. Враховують також гістопатологічний тип пухлини. Залежно від гістологічної будови класифікують просту, кавернозну і кістозну лімфангіому.

Проста лімфангіома — це пухлина, морфологічно представлена обростанням лімфатичних судин у чітко обмежених ділянках шкіри, а також у підшкірній клітковині.

Кавернозна лімфангіома — це гістологічний варіант, що найчастіше зустрічається в дітей і складається з нерівномірно заповнених лімфою порожнин. Гістологічне утворення представлене лімфою, яка нерівномірно заповнює порожнини, представлені сполучнотканинною губчастою основою та еластичним каркасом, гладкими м'язовими волокнами та дрібними лімфатичними судинами.

Кістозна лімфангіома складається з однієї або кількох кіст різної величини (зазвичай від 0,3 см і до значних розмірів, що можуть сягати до розмірів із голову дитини). Ці кісти можуть бути як взаємопоєднані, так і окремо розташовані. Стінка такої лімфангіоми груба, морфологічно має щільну сполучну тканину.

Кістозна лімфангіома, яка локалізується в черевній порожнині або в заочеревинному просторі, має такі характеристики: стінка кісти складається з моношару ендотеліальних клітин, незначного лімфатичного простору, великої кількості лімфатичної тканини, гладкої мускулатури і пінистих клітин, що являють собою заповнені жировими включеннями утворення різних розмірів [7].

Глибокі лімфангіоми є дифузними утвореннями, що складаються з розширених кістозних порожнин.

Залежно від розмірів пухлини виділяють макрокістозну лімфангіому — понад 5 см, і мікрокістозну — менше 5 см. На основі цієї класифікації приймають рішення щодо вибору методу лікування. Слід зазначити, що в разі антенатального діагностування лімфангіоми великих розмірів у ділянці шиї рекомендують оперативне розродження. Діагностика базується на неінвазивних методах дослідження, таких як ультразвукове дослідження (УЗД), рентгенографія, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія.

Унікальність цього випадку полягає в тому, що такий вид пухлини в плода зустрічається рідко, тому можуть бути неправильно інтерпретовані результати обстеження вагітної, що не дає змоги правильно оцінити ризики і запланувати подальше оперативне втручання.

**Мета** роботи — навести клінічний випадок пренатальної діагностики лімфангіоми в плода; описати особливості спостереження та катамнез клінічного випадку.

### Клінічний випадок

Спостереження цього клінічного випадку відбулося у пацієнтки В., 31 рік, яка мала дру-

гі пологи, третю вагітність (у 2011 р. відбулися перші пологи, а у 2013 р. — медичне переривання вагітності). Перша дитина має порушення розумового розвитку у формі помірної розумової відсталості.

Анамнестичні особливості перебігу вагітності відзначалися гострим респіраторним захворюванням, перенесеним пацієнткою на 28-му тижні вагітності.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки.

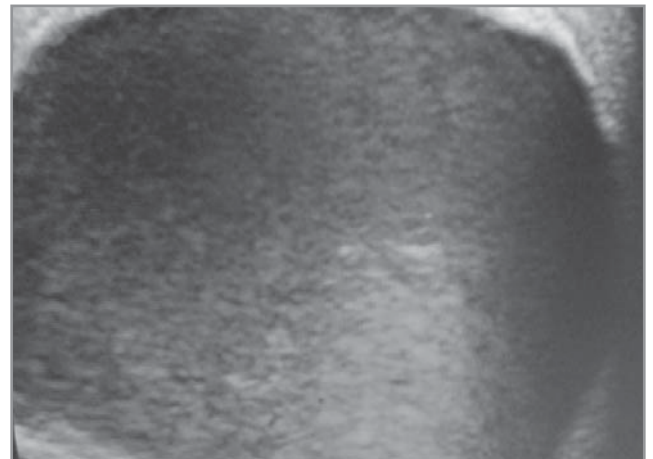
За результатами даних загальноклінічних досліджень, аналізи пацієнтки протягом її вагітності були в межах норми. Дані біохімічного скринінгу першого триместру вагітної такі: протеїн-А плазми (PAPP) — 1,00 МоМ (МоМ — англійська аббревіатура терміну «multiple of median», що в перекладі означає «кратне медіани». Це — коефіцієнт, що показує ступінь відхилення значення того чи іншого показника пренатального скринінгу від середнього значення для терміну вагітності (медіани). Бета-хоріонічний гонадотропін людини ( $\beta$ -hCG) — 0,98 МоМ. Обчислено ризик Трисомії 13/18 <1: 10000, що відносить пацієнтку до низької групи ризику.

УЗД першого та другого триместрів виконано в регламентовані терміни, їх результати відповідали гестаційному періоду.

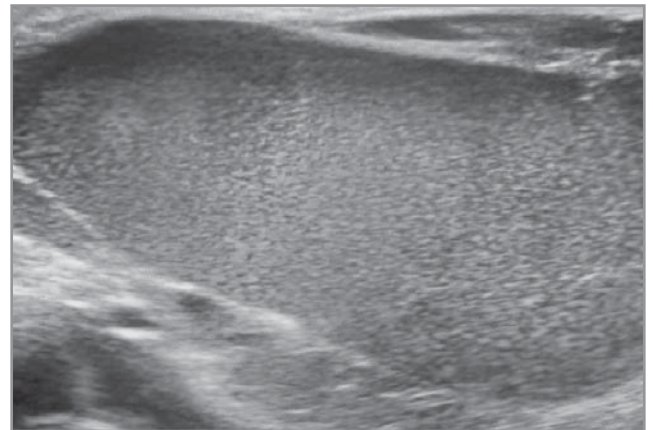
Проведено УЗД на 32-му тижні вагітності: вагітність 32 тижні; утворення в пахвовій області в плода справа.

При УЗД у плода в правій пахвовій ділянці візуалізовано гіпоехогенне утворення розміром 34×28 мм із чітким рівним контуром, гіперехогенною капсулою. Вміст утворення гіпоехогенний з дрібнодисперсною суспензією. При кольоровому доплерівському картуванні (КДК) відзначено аваскулярний характер кровоплину (рис. 1). Рекомендовано повторне дослідження за два тижні.

УЗД на 34-му тижні: у правій пахвовій та середньоключичній лінії плода візуалізовано округле гіпоехогенне утворення розміром 38×34 мм (при порівнянні з результатами УЗД на 32-му тижні відзначено тенденцію до збільшення лінійних розмірів). По задній поверхні утворення виявлено множинні ехонегативні порожнини, розташовані периферійно. Візуалізовано гіперехогенний контур структури. При КДК відзначено аваскулярний харак-



**Рис. 1.** Вагітність 32 тижні. Округле утворення у пахвовій ділянці в плода справа. Вміст утворення гіпоехогенний з дрібнодисперсною суспензією. При кольоровому доплерівському картуванні — аваскулярний тип кровоплину



**Рис. 2.** Вагітність 34 тижні. Округле утворення у пахвовій ділянці в плода справа. Вміст утворення гіпоехогенний з дрібнодисперсною суспензією. При кольоровому доплерівському картуванні — аваскулярний характер кровоплину

тер кровоплину (рис. 2). Висновок: вагітність 34 тижні; утворення у пахвовій ділянці в плода справа (мікрокістозна кавернозна лімфангіома пахвової ділянки). Рекомендовано УЗД в динаміці з інтервалом у два тижні.

Під час динамічного спостереження пацієнтки виявлено збільшення розмірів утворення до 49×37 мм.

Розродження виконано в терміні 37–38 тижнів вагітності шляхом планового кесаревого розтину. Народився хлопчик масою тіла 3200 г, зростом 57 см, з оцінкою за шкалою Апгар 8 балів.

На момент огляду новонародженого по середньоключичній та передній пахвовій ділянці візуалізовано асиметричне випинання м'яко-еластичної консистенції при пальпації (рис. 3).

Виконано УЗД немовля. По середньо-ключичній та передній пахвовій ділянці в дитини



**Рис. 3.** Status localis у новонародженого з лімфангіомою

візуалізовано ехонегативне утворення з дрібнодисперсною суспензією розміром 44×38 мм. По задній поверхні утворення визначено множинні ехонегативні порожнини, що прилягали одна до одної. Візуалізовано гіперехогенний контур структури. При КДК відзначено аваскулярний тип кровоплину (рис. 4).

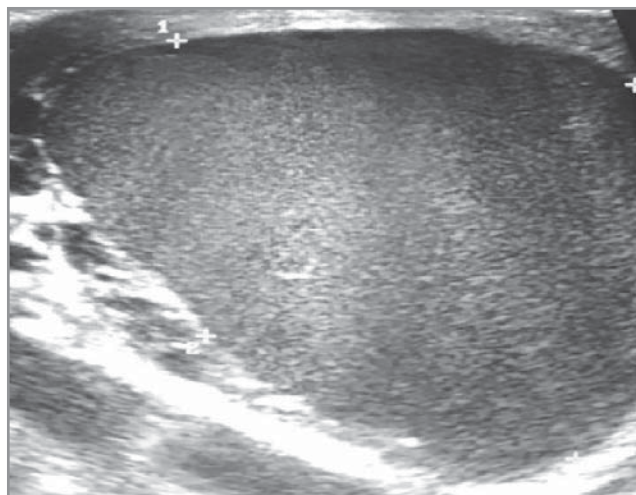
Пацієнтка та дитина виписані в задовільному стані під нагляд дитячого хірурга спеціалізованого лікувального закладу.

Дитина успішно прооперована у віці один місяць із подальшим направленням для динамічного спостереження.

Описаний клінічний випадок лімфангіоми є ілюстрацією динамічного пренатального та постнатального спостереження та його ультразвукової інтерпретації.

Рання діагностика доброякісних пухлин лімфатичної системи вродженого характеру дає змогу адекватно контролювати перебіг вагітності, пологів, оцінити плацентарну недостатність та передбачити ускладнення.

Ключові моменти УЗД полягають у визначенні розташування пухлини, розмірів і темпів її збільшення, особливостей гемодинаміки в місці розташування пухлини, що сприяє адекватному



**Рис. 4.** УЗД лімфангіоми в новонародженого, 1-ша доба

та своєчасному проведенню пологів у вагітної та зменшує частоту виникнення ускладнень у немовляти.

### Висновки

Найчастіший період виникнення лімфангіоми — другий та третій період вагітності, що потребує прицільного діагностичного пошуку утворення.

Прогноз при пухлинах залежить від місця локалізації та розмірів утворення.

Наприклад, при великих розмірах пухлини, розташованих у ділянках магістральних судин, середостінні, слід враховувати кардіогемодинаміку та особливості кровопостачання кінцівок, у разі аксілярного розташування.

Лімфангіоми часто становлять небезпеку для життєво важливих органів і систем, оскільки часто локалізуються не тільки в шкірі, але й у порожнинах організму (середостіння, горло, черевна порожнина), що потребує ретельного обстеження прилеглих органів з урахуванням поширення пухлини в навколишні тканини та органи.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### References/Література

1. Chen CW et al. (2005). Cystic lymphangioma of the jejunal mesentery in an adult: a case report. *World Journal of Gastroenterology*. 11: 5084–5086.
2. Chung JC, Song OP. (2009). Cystic lymphangioma of the jejunal mesentery presenting with acute abdomen in an adult. *Canadian Journal of Surgery*. 52: 286–288.
3. Gleason CA, Devaskar SU. (2012). *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Elsevier Inc. Saunders: 1498.
4. Ji R et al. (2010). Multiple expressions of lymphatic markers and morphological evolution of newly formed lymphatics in lymphangioma and lymph node lymphangiogenesis. *Microvascular Research*. 80; 2: 195–201.
5. Losanoff JE, Kjossev KT. (2005). Mesenteric cystic lymphangioma: unusual cause of intra-abdominal catastrophe in an adult. *International Journal of Clinical Practice*. 59: 986–987.

6. Lu D et al. (2015). Giant fetal lymphangioma at chest wall and prognosis: Case report and literature review. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 54: 62–65.
7. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. (2011). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. *Diseases of the Fetus and Infant*. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier Inc. Mosby: 1840.
8. Martín-Pérez E et al. (2010). Cystic lymphangioma of the lesser omentum in an adult. *The American Journal of Surgery*. 199; 2: 20–22.
9. Otaryan K. (2020). Vypadok prenatalnoi diahnostryky limfanhomy perykarda u II trymestri vahitnosti. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine*. 2: 24–29. [Отарян К. (2020). Випадок пренатальної діагностики лімфангіоми перикарда у II триместрі вагітності. *Ob&Gyn Ultrasound and fetal medicine*. 2: 24–29].
10. Tanga S, Bhajee F. (2014). Small Bowel Lymphangioma. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 1: 663–665.
11. Tsukada H et al. (2002). Giant cystic lymphangioma of the small bowel mesentery: report of a case. *Surgery Today*. 32: 734–737.
12. Vovk YuM, Antoniuk OP, Prokopchuk NM. (2019). Rannia prenatalna diahnostryka rozvytku plodiv. *Pivdenoukrainskyi medychnyi naukovyi zhurnal*. 22: 4–11. [Вовк ЮМ, Антонюк ОП, Прокопчук НМ. (2019). Рання пренатальна діагностика розвитку плодів. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 22: 4–11].
13. Wani I. (2009). Mesenteric lymphangioma in adult: a case series with a review of the literature. *Digestive Diseases and Sciences*. 54: 2758–2762.
14. Watanabe A et al. (2013). A case of mesenteric cystic lymphangioma in an adult which caused duodenal stenosis after resection. *International Journal of Surgery Case Reports*. 4; 2: 212–215.
15. Weeda VB, Booij KAC, Aronson DC. (2008). Mesenteric cystic lymphangioma: a congenital and an acquired anomaly? Two cases and a review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery*. 43; 6: 1206–1208.
16. Yadav A et al. (2014). A rare case report of cystic lymphangioma of greater omentum in a child on MDCT. *Current Medicine Research and Practice*. 4; 2: 83–86.

**Відомості про авторів:**

**Карлова Олена Олександрівна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-7683-9908>.

**Кузьмінська Олена Володимирівна** — к.мед.н., доц. каф. гігієни та екології № 4 НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, пр. Перемоги, 34. <https://orcid.org/0000-0002-8259-1611>.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2022 р.; прийнята до друку 14.11.2022 р.



E.R.M. Jauniaux, Z. Alfirevic, A.G. Bhide, G.J. Burton, S.L. Collins, R. Silver

## Vasa Praevia: Diagnosis and Management

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 27b

September 2018

BJOG 2018 No. 126: e49-e61

doi: 10.1111/1471-0528.15307

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 placenta praevia and placenta accreta is addressed in Green-top Guideline No. 27a.

### Executive summary

<i>Management of women with undiagnosed vasa praevia at delivery</i>	
Emergency caesarean delivery and neonatal resuscitation, including the use of blood transfusion if required, are essential in the management of ruptured vasa praevia diagnosed during labour.	B
Placental pathological examination should be performed to confirm the diagnosis of vasa praevia, in particular when stillbirth has occurred or where there has been acute fetal compromise during delivery. [New 2018]	✓
<i>Can vasa praevia be diagnosed antenatally?</i>	
The performance of ultrasound in diagnosing vasa praevia at the time of the routine fetal anomaly scan has a high diagnostic accuracy with a low false-positive rate. [New 2018]	B
A combination of both transabdominal and transvaginal colour Doppler imaging (CDI) ultrasonography provides the best diagnostic accuracy for vasa praevia.	D
<i>Should we screen for vasa praevia?</i>	
There is insufficient evidence to support universal screening for vasa praevia at the time of the routine midpregnancy fetal anomaly scan in the general population.	D
Although targeted midpregnancy ultrasound screening of pregnancies at higher risk of vasa praevia may reduce perinatal loss, the balance of benefit versus harm remains undetermined and further research in this area is required. [New 2018]	✓
<i>How should women with vasa praevia be managed?</i>	
Because of the speed at which fetal exsanguination can occur and the high perinatal mortality rate associated with ruptured vasa praevia, delivery should not be delayed while trying to confirm the diagnosis, particularly if there is evidence that fetal wellbeing is compromised. [New 2018]	✓
In the presence of confirmed vasa praevia in the third trimester, elective caesarean section should ideally be carried out prior to the onset of labour.	✓
A decision for prophylactic hospitalisation from 30–32 weeks of gestation in women with confirmed vasa praevia should be individualised and based on a combination of factors, including multiple pregnancy, antenatal bleeding and threatened premature labour. [New 2018]	✓
In cases of vasa praevia that develop premature rupture of membranes and/or labour at viable gestational ages, a caesarean section should be performed without delay.	D
To avoid unnecessary anxiety, admissions, prematurity and caesarean section, it is essential to confirm persistence of vasa praevia by ultrasound in the third trimester.	✓
<i>At what gestation should elective delivery occur?</i>	
The ultimate management goal of confirmed vasa praevia should be to deliver before rupture of membranes while minimising the impact of iatrogenic prematurity. Based on available data, planned caesarean delivery for a prenatal diagnosis of vasa praevia at 34–36 weeks of gestation is reasonable in asymptomatic women. [New 2018]	D
Administration of corticosteroids for fetal lung maturity should be recommended from 32 weeks of gestation due to the increased risk of preterm delivery.	✓

### 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 vasa praevia.

## 2. Introduction and background epidemiology

Vasa praevia occurs when the fetal vessels run through the free placental membranes. Unprotected by placental tissue or Wharton's jelly of the umbilical cord, a vasa praevia is likely to rupture in active labour, or when amniotomy is performed to induce or augment labour, in particular when located near or over the cervix, under the fetal presenting part [1,2]. Vasa praevia is classified as type I when the vessel is connected to a velamentous umbilical cord, and type II when it connects the placenta with a succenturiate or accessory lobe.

Vasa praevia may be diagnosed during early labour by vaginal examination, detecting the pulsating fetal vessels inside the internal os, or by the presence of dark-red vaginal bleeding and acute fetal compromise after spontaneous or artificial rupture of the placental membranes. The fetal mortality rate in this situation is at least 60% despite urgent caesarean delivery. However, improved survival rates of over 95% have been reported where the diagnosis has been made antenatally by ultrasound followed by planned caesarean section [3].

Vasa praevia is uncommon in the general population with a prevalence ranging between 1 in 1200 and 1 in 5000 pregnancies, although the condition may have been under-reported [1–6].

## 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, 'vasa praevia', 'velamentous cord insertion' and 'umbilical cord anomalies'. 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 I.

## 4. Management of women with undiagnosed vasa praevia at delivery

Emergency caesarean delivery and neonatal resuscitation, including the use of blood transfusion if required, are essential in the management of ruptured vasa praevia diagnosed during labour.	B
Placental pathological examination should be performed to confirm the diagnosis of vasa praevia, in particular when stillbirth has occurred or where there has been acute fetal compromise during delivery. [New 2018]	✓

The classic presentation of unexpected vasa praevia in labour is the presence of painless vaginal bleeding (also known as Benckiser's haemorrhage). This occurs mainly when the cervix is effaced and dilated, and the membranes rupture spontaneously or are ruptured artificially [2,3]. As the total fetal blood volume at term is approximately 80–100 ml/kg, the loss of what may appear as a relatively small amount of blood can have major implications for the fetus and is rapidly fatal [3,7–10].	Evidence level 4
A systematic review and meta-analysis of the association among placental implantation abnormalities (including placenta praevia, placenta accreta, vasa praevia, velamentous cord insertion) and preterm delivery in singleton gestations has found a perinatal death rate random effect pooled risk ratio of 4.52 (95% CI 2.77–7.39) for vasa praevia [5].	Evidence level 2++

## 5. Can vasa praevia be diagnosed antenatally?

The performance of ultrasound in diagnosing vasa praevia at the time of the routine fetal anomaly scan has a high diagnostic accuracy with a low false-positive rate. [New 2018]	B
A combination of both transabdominal and transvaginal colour Doppler imaging (CDI) ultrasonography provides the best diagnostic accuracy for vasa praevia.	D

The previous version of this guideline concluded that in the absence of vaginal bleeding during the antenatal period, there is no method to diagnose vasa praevia clinically. Vaginal bleeding in pregnancy could be considered as a possible alert symptom for vasa praevia [11], but this is likely to have a very low positive predictive value given the high prevalence of bleeding during pregnancy and low prevalence of vasa praevia [12]. Various tests can differentiate between maternal and fetal blood but are often not timely in a potentially life-threatening clinical situation.	Evidence level 4
The largest study to date on perinatal outcome is based on a cohort of 155 women with vasa praevia that reported a 97% survival rate in cases of prenatal diagnosis compared with only 44% when the diagnosis was made during delivery [13]. A prospective population-based cohort study using the Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AMOSS) found that there were no perinatal deaths in the 58 cases diagnosed prenatally out of the 63 cases with confirmed vasa praevia at birth [14].	Evidence level 2+
Transvaginal CDI has improved the accuracy of greyscale imaging [3, 15] in diagnosing vasa praevia by demonstrating flow and fetal vascular waveforms on pulsed Doppler through at least one aberrant vessel [3, 5]. Vasa praevia has been defined as a vessel running in the free placental membranes within 2 cm of the cervix [16, 17]. The ultrasound definition of 'within 2 cm from the internal cervical os' was modelled after the existing definitions for low-lying placentas and will vary with gestational age; in particular during the third trimester when the lower segment of the uterus forms. There is limited information regarding the actual safe distance that a vasa praevia needs to be from the internal os to be confident that there is no risk for vessel rupture during labour and delivery. Overall, prenatal diagnosis is most effective around midpregnancy (18–24 weeks of gestation) but needs to be confirmed during the third trimester (30–32 weeks of gestation) [3, 15].	Evidence level 4
A systematic review, including two prospective and six retrospective cohort studies of which six had poor methodology, found prenatal detection rates ranging between 53% (10/19) and 100% for a total of 442 633 women, including 138 cases of vasa praevia [15]. Four out of the eight studies used transvaginal scanning (TVS) for primary assessment, while the remaining four studies used transabdominal ultrasound and only used TVS when vasa praevia was suspected on the transabdominal scan. The results of two prospective studies including a total of 33 795 women reported that TVS CDI performed during the second trimester detects all cases (n=11) of vasa praevia (sensitivity, 100%) with a specificity of 99.0–99.8%.	Evidence level 2++
A national UK study using the UK obstetric surveillance system of births between December 2014 and December 2015 found that only 25 out of 45 (56%) cases of vasa praevia were diagnosed antenatally [6].	Evidence level 2+
The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC) guideline based on the published literature up to 2009 also indicates that using combined abdominal and transvaginal CDI results in a high diagnostic accuracy with an extremely low false-positive rate [7]. However, the SOGC guideline 19 update also highlighted that many cases are not diagnosed.	Evidence level 4

## 6. Should we screen for vasa praevia?

There is insufficient evidence to support universal screening for vasa praevia at the time of the midpregnancy routine fetal anomaly scan in the general population.	D
Although targeted midpregnancy ultrasound assessment of pregnancies at higher risk of vasa praevia has been investigated, the balance of benefit versus harm remains undetermined and further research in this area is required. [New 2018]	✓

The 2017 UK National Screening Committee (UK NSC) external review of the 2013 screening policy concluded that there appears to be little benefit in attempting to identify cases of vasa praevia in the second trimester and that this strategy could be associated with a high false-positive rate [12]. RCTs to investigate whether ultrasound screening for vasa praevia decreases perinatal mortality would be ethically unacceptable in view of the poor neonatal prognosis. The analysis of the literature included in the 2017 UK NSC external review of the 2013 screening policy indicates that up to 80% of vasa praevia cases have one or more identifiable prenatal risk factors [12]. There are no UK data on the epidemiology of velamentous cord insertion and no studies on screening for vasa praevia have reported outcomes (benefits and harms) from identifying velamentous cord insertion in the absence of vasa praevia. Overall, the UK NSC recommendation on screening for vasa praevia is that screening for velamentous cord insertion as a means of identifying vasa praevia should not be implemented. In addition, due to the limited numbers of prospective studies, it is not possible to evaluate the benefits and harms of universal screening over and above a more limited, or targeted, approach to identify vasa praevia in currently identified risk groups, such as women with a low-lying placenta at the midpregnancy routine fetal anatomy ultrasound examination.	Evidence level 4
A 2016 systematic review of the incidence and risk factors of vasa praevia including 13 studies (two prospective cohort studies, 10 retrospective cohort studies and one case-control study) and reporting on 569 410 women found that 83% of the 325 cases reviewed had one or more risk factor, including placenta praevia, bilobed placenta, succenturiate placental lobes, conception by assisted reproductive technology and velamentous cord insertion [20].	Evidence level 2++
The 2017 prospective population-based cohort study using the AMOSS found that 55 of the 58 women diagnosed prenatally had at least one risk factor for vasa praevia, with velamentous cord insertion (62%) and low-lying placenta (60%) the most prevalent [14]. These data have also been confirmed by recent retrospective cohort studies [17,21,22].	Evidence level 2+

Vasa praevia diagnosed in the second trimester resolves in around 20% of cases before delivery [16,23]. A follow-up ultrasound examination at 32 weeks of gestation is suggested, particularly in women with a lowlying placenta as, even if it has resolved, it is still associated with a high risk of vasa praevia [8]. The American Institute of Ultrasound in Medicine has recommended that the placental cord insertion site be documented when technically possible [24]. Identification of the placental cord insertion at the routine fetal anomaly scan is easy and accurate [3,8], does not add significantly to scan time and requires little additional scanning skills for a trained operator.

A questionnaire survey of obstetricians and gynaecologists in England and Wales with a 55% response rate found that most (80%) respondents felt that a selective screening policy for vasa praevia was not feasible, one-third could not name one risk factor associated with vasa praevia and over one-half had no experience in diagnosing nor managing the condition [25]. This survey highlights the need to increase awareness of vasa praevia in healthcare professionals, and also the need to ensure skill validation and quality control across the board.

A decision-analytic model to estimate the lifetime incremental costs and benefits of screening for vasa praevia in all twin pregnancies was found to be cost effective in a study of approximately 132 000 pregnancies [26]. Using these data and based on an 80% detection rate, the 2014 UK NSC external review found that the targeted screening of all twins and singleton pregnancies with at least one high-risk factor could reduce the perinatal loss rate by as many as 150 cases per year [12].

Evidence level 4

## 7. How should women with vasa praevia be managed?

Because of the speed at which fetal exsanguination can occur and the high perinatal mortality rate associated with ruptured vasa praevia, delivery should not be delayed while trying to confirm the diagnosis, particularly if there is evidence that fetal wellbeing is compromised. [New 2018]	✓
In the presence of confirmed vasa praevia in the third trimester, elective caesarean section should ideally be carried out prior to the onset of labour.	✓
A decision for prophylactic hospitalisation from 30–32 weeks of gestation in women with confirmed vasa praevia should be individualised and based on a combination of factors, including multiple pregnancy, antenatal bleeding and threatened premature labour. [New 2018]	✓
In cases of vasa praevia that develop premature rupture of membranes and/or labour at viable gestational ages, a caesarean section should be performed without delay.	D
To avoid unnecessary anxiety, admissions, prematurity and caesarean section, it is essential to confirm persistence of vasa praevia by ultrasound in the third trimester.	✓

Delivery by caesarean section of women with confirmed vasa praevia is intuitive and logical, and not based on RCTs [12].

The objective of the management of vasa praevia diagnosed during the second trimester of pregnancy is to prolong pregnancy safely while avoiding potential complications related to rupture of membranes before or during labour. Two other national societies have existing clinical guidelines on the management of vasa praevia diagnosed during pregnancy [7,8,19] but the corresponding recommendations are also based on observational data, decision analyses and expert opinion.

Antenatal hospitalisation in a unit with appropriate neonatal facilities has been proposed from 30–32 weeks of gestation, but the evidence is weak and of low quality [8]. The purpose of hospitalisation is to allow for closer surveillance for signs of labour and a timelier performance of caesarean delivery before labour and/or before membrane rupture. The 2017 prospective population-based cohort study using the AMOSS found no difference in perinatal outcome when vasa praevia was diagnosed prenatally between women who were hospitalised compared to those with no antenatal hospitalization [14]. Overall, outpatient care has been associated with excellent outcomes [3], and thus, the benefit of hospitalisation in asymptomatic women remains unproven.

Data on the use of TVS cervical length measurements in the management of vasa praevia are limited and the role of cervical cerclage is unknown [12]. Some authors have suggested that outpatient management is possible if there is no evidence of cervical shortening on TVS and there are no symptoms of bleeding or preterm uterine activity [27]. Data from the follow-up of women with placenta praevia indicate that the probability of bleeding is higher if the cervix is shorter in length than expected for gestational age [28–32].

Evidence level 4

A 2018 retrospective case-control study of 29 singleton pregnancies with a prenatal diagnosis of vasa praevia in the second trimester found that the rate of cervical length shortening was significantly slower for women with elective compared with emergency caesarean delivery [33]. For each additional millimetre-per-week decrease in cervical length, the odds of emergency caesarean delivery increased by 6.50 (95% CI 1.02–41.20). Similarly, data from a 2017 systematic review on the management of vasa praevia in twins have indicated that TVS cervical length measurements from 26–28 weeks of gestation may be useful to evaluate the individual risk of preterm birth [34].

Evidence level 2+

Based on these observations, as well as a lower probability of labour, asymptomatic women with stable cervical length measurements should be the best candidates for outpatient management.

Evidence level 4



## 8. At what gestation should elective delivery occur?

The ultimate management goal of confirmed vasa praevia should be to deliver before rupture of membranes while minimising the impact of iatrogenic prematurity. Based on available data, planned caesarean delivery for a prenatal diagnosis of vasa praevia at 34–36 weeks of gestation is reasonable in asymptomatic women. [New 2018]	D
Administration of corticosteroids for fetal lung maturity should be recommended from 32 weeks of gestation due to the increased risk of preterm delivery.	✓
Optimal timing of caesarean delivery remains unknown. There is no consensus about the timing of delivery in cases of confirmed vasa praevia and the currently low prevalence of prenatal diagnosis of this condition in the general population precludes any prospective trials to evaluate the ideal timing [3, 12]. Overall, vasa praevia is associated with an increased risk of preterm birth. The associated complications of prematurity are in many cases the result of iatrogenic preterm birth in an effort to prevent stillbirth. Gestational age at delivery is the only other variable associated with perinatal outcomes in the management of vasa praevia. As for other obstetric situations associated with a higher risk for late preterm delivery, the administration of corticosteroids is recommended [7,8, 19].	Evidence level 4
In the largest cohort study published so far, fetuses that were diagnosed prenatally had a 97% survival rate for a mean gestational age at delivery of 34.9 ( $\pm 2.5$ ) weeks of gestation [13].	Evidence level 2+
Data from a decision analysis study comparing 11 strategies for delivery timing in a woman with vasa praevia found that delivery between 34 and 36 weeks of gestation balances the risk of premature rupture of membranes, and subsequent fetal haemorrhage and death versus the risks of prematurity [35]. The authors found no benefit to expectant management beyond 37 weeks of gestation and that at any given gestational age, incorporating amniocentesis for verification of fetal lung maturity does not improve outcomes.	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.

### 9.2. Training

Raising awareness about the clinical risk factors of vasa praevia 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 vasa praevia.

### 9.3. Clinical incident reporting

There should be written protocols for the identification of and planning further care of women diagnosed with vasa praevia.

## 10. Recommendations for future research

- National and regional epidemiological data are needed to define a relevant high-risk population and the costeffectiveness of screening for vasa praevia on service provision.
- Prospective screening studies are needed to evaluate the outcome of velamentous cord insertion in the absence of vasa praevia.
- Prospective multicentre studies on the use of cervical length ultrasound examination are required to evaluate the role of this measurement in the management of vasa praevia.
- Prospective quality data are needed to compare hospitalisation at 30–32 weeks of gestation with outpatient follow-up in the management of vasa praevia.
- RCTs of optimal timing of delivery for vasa praevia are needed.

## 11. Auditable topics

- Appropriate delivery plan in place if an antenatal diagnosis of vasa praevia is made (100%).

## 12. Useful links and support groups

- Vasa praevia raising awareness [[www.vasapraevia.co.uk/the-experts/](http://www.vasapraevia.co.uk/the-experts/)].
- The International Vasa Previa Foundation [[www.vasaprevia.org](http://www.vasaprevia.org)].

• 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/>].

• UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Vasa praevia screening in pregnancy. London: UK NSC; 2017 Screening for vasa praevia [[legacyscreening.phe.org.uk/vasapraevia/](http://legacyscreening.phe.org.uk/vasapraevia/)].

## 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	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+
1–	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a high risk of bias		
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		
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	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–	Case–control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal	D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
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		

## REFERENCES

1. Fox H, Sebire NJ, editors. Pathology of the Placenta. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2007.
2. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, editors. Pathology of the Human Placenta. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
3. Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa and placenta accreta. Obstet Gynecol 2015; 126: 654–668.
4. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC. Using ultrasound in the clinical management of placental implantation abnormalities. Am J Obstet Gynecol 2015; 213: S70–S77.

5. 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.
6. Attilakos G, David A, Brocklehurst P, Knight M. Vasa praevia: a national UK study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). Abstracts of the British Maternal & Fetal Medicine Society (BMFMS) 19th Annual Conference 2017. 30–31 March 2017, Amsterdam, The Netherlands. Abstract O.LD.7. *BJOG* 2017; 124 Suppl 2: 4–16.
7. Gagnon R, Morin L, Bly S, Butt K, Cargil YM, Denis N, et al.; Diagnostic Imaging Committee; Maternal Fetal Medicine Committee. SOGC clinical practice guideline: guidelines for the management of vasa previa. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108: 85–89.
8. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications Committee, Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. #37: Diagnosis and management of vasa previa. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 615–619.
9. Jauniaux E, Savidou MD. Vasa praevia: more than 100 years in preventing unnecessary fetal deaths. *BJOG* 2016; 123: 1287.
10. Oyelese YO, Turner M, Lees C, Campbell S. Vasa previa: an avoidable obstetric tragedy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 138–145.
11. National Institute of Health and Care Excellence. Antenatal Care for Uncomplicated Pregnancies. Clinical Guideline 62. Manchester: NICE; 2017.
12. 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.
13. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, Lashley S, Schachter M, Tovbin Y, et al. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 937–942.
14. Sullivan EA, Javid N, Duncombe G, Li Z, Safi N, Cincotta R, et al. Vasa previa diagnosis, clinical practice, and outcomes in Australia. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 591–598.
15. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol BW, et al. Systematic review of accuracy of ultrasound in the diagnosis of vasa previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 516–522.
16. Rebarber A, Dolin C, Fox NS, Klauser CK, Saltzman DH, Roman AS. Natural history of vasa previa across gestation using a screening protocol. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 141–147.
17. Catanzarite V, Cousins L, Daneshmand S, Schwendemann W, Casele H, Adamczak J, et al. Prenatally diagnosed vasa previa: a single institution series of 96 cases. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 1153–1161.
18. Bronsteen R, Whitten A, Balasubramanian M, Lee W, Lorenz R, Redman M. Vasa previa: clinical presentations, outcomes, and implications for management. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 352.
19. Gagnon R. No. 231-Guidelines for the management of vasa previa. *J Obstet Gynaecol Can* 2017; 39: e415–e421.
20. Ruiter L, Kok N, Limpens J, Derks JB, de Graaf IM, Mol B, et al. Incidence of and risk indicators for vasa praevia: a systematic review. *BJOG* 2016; 123: 1278–1287.
21. Swank ML, Garite TJ, Maurel K, Das A, Perlow JH, Combs CA, et al.; Obstetrix Collaborative Research Network. Vasa previa: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 223.e1–e6.
22. Nohuz E, Boulay E, Gallot D, Lemery D, Vendittelli F. Can we perform a prenatal diagnosis of vasa previa to improve its obstetrical and neonatal outcomes? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017; 46: 373–377.
23. Lee W, Lee VL, Kirk JS, Sloan CT, Smith RS, Comstock CH. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 572–576.
24. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 1083–1101.
25. Ioannou C, Wayne C. Diagnosis and management of vasa previa: a questionnaire survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 205–209.
26. Cipriano LE, Barth WH Jr, Zaric GS. The cost-effectiveness of targeted or universal screening for vasa praevia at 18–20 weeks of gestation in Ontario. *BJOG* 2010; 117: 1108–118.
27. Oleyese Y, Spong C, Fernandez MA, McLaren RA. Second trimester low-lying placenta and in-vitro fertilization? Exclude vasa previa. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 370–372.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Maymon R, Melcer Y, Tovbin J, Pekar-Zlotin M, Smorgick N, Jauniaux E. The rate of cervical length shortening in the management of vasa previa. *J Ultrasound Med* 2018; 37: 717–723.
34. Jauniaux E, Melcer Y, Maymon R. Prenatal diagnosis and management of vasa previa in twin pregnancies: a case series and systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 568–575.
35. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 835–842.

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 GJ Burton, University of Cambridge, UK; Professor SL Collins MRCOG, Oxford, UK; Professor R Silver, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA**

and peer reviewed by: Professor ML Brizot, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Professor J Dashe, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA; Dr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr J Hasegawa, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan; Dr YY Hu, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China; Dr F Malik MRCOG, Southend; Professor P Martinelli, Università di Napoli Federico II, Naples, Italy; RCOG Women's Network; Dr R Salim, Emek Medical Center, Afula, Israel; Dr JT Thomas FRANZCOG, CMFM, Mater Mothers' Hospital, Brisbane, Australia; Mr N Thomson, Society and College of Radiographers, London; Dr M Tikkanen, Women's Clinic, Helsinki University Hospital Finland, Helsinki, Finland; UK National Screening Committee; Vasa Praevia Ireland Support and Awareness Group; and Vasa Praevia Raising Awareness for the UK and the International Vasa Previa Foundation; Dr SG Vitale, University of Catania, Catania, Italy.

[Correction added on 14 March 2019, after first online publication: SG Vitale has been added to peer reviewers.]

Committee lead reviewers were: Dr A McKelvey MRCOG, Norfolk; 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-researchservices/guidelines/gtg27b/>.

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.



K. Navaratnam, Z. Alfrevic

## Amniocentesis and chorionic villus sampling

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)

Green-top Guideline No. 8

October 2021

BJOG 2022; 129: e1-e15.

doi: 10.1111/1471-0528.16821

This is an update of the 2010 version of this guideline in the new format. It is the fifth edition, which was previously published in October 1996, February 2000, January 2005 and June 2010.

### 1. Key recommendations

Women should be informed that the additional risk of miscarriage following amniocentesis or CVS performed by an appropriately trained operator is likely to be below 0.5%. **[Grade B]**

Amniocentesis should not be performed prior to 15<sup>+0</sup> weeks' gestation. **[Grade A]**

CVS should not be performed prior to 10<sup>+0</sup> weeks' gestation. **[Grade D]**

Where possible, to reduce the risk of technical challenges, CVS should be performed from 11<sup>+0</sup> weeks' gestation onwards. **[Good Practice Point]**

Women with multiple pregnancies should be informed that the additional risk of miscarriage for twin pregnancy following CVS or amniocentesis performed by an appropriately trained operator is around 1%. **[Grade B]**

Screening results for blood borne viruses, viral load and antigen test results should be reviewed when an invasive test is considered and individualised risk of viral transmission should be discussed. **[Grade C]**

### 2. Aim

- The aim of this guideline is to provide a concise set of evidence-based standards for provision and performance of amniocentesis and chorionic villus sampling (CVS) used for prenatal diagnosis.
- An infographic (Infographic S1) of this guideline is available as supplemental information, and an audio version at [www.rcog.org.uk/gtg8](http://www.rcog.org.uk/gtg8).

### 3. Background

Pregnant women are offered amniocentesis or CVS for prenatal diagnosis for a variety of reasons including a higher chance aneuploidy screening result, fetal structural anomaly, or a known risk of inherited genetic disease. Implementation of national combined aneuploidy screening and increasing use of cell free DNA testing from maternal blood has resulted in a significant decline in screen positive results and therefore fewer invasive prenatal tests are being carried out. However, both CVS and amniocentesis remain, at present, the only definitive diagnostic tests for aneuploidy in pregnancy.

CVS, carried out to obtain placental villi for analysis, is usually performed between 11<sup>+0</sup> and 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. If required, CVS can be performed between 14<sup>+0</sup> and 14<sup>+6</sup> weeks' gestation. Individualised counselling of the merits of CVS versus amniocentesis should be provided for women considering CVS during this time period; a video demonstrating the recommended technique for transabdominal CVS is available online at [www.rcog.org.uk/gtg8](http://www.rcog.org.uk/gtg8). Amniocentesis, performed to obtain amniotic fluid for analysis, is usually offered from 15<sup>+0</sup> weeks; a video demonstrating the recommended technique for amniocentesis is available online at [www.rcog.org.uk/gtg8](http://www.rcog.org.uk/gtg8). Informed written consent is advised prior to either procedure, and should be in line with existing consent advice from the GMC and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recommendations [1,2]. The consent process must include procedure risks, timing and method of communicating results, sample/tissue storage, benefits, alternatives and option to opt out. Wherever possible contemporaneous local data for procedure related complications should be quoted. Women should receive information on aftercare including, where appropriate, the need for prophylactic anti D in non-sensitised rhesus negative women and indications to seek medical advice following the procedure.

#### 4. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews), EMBASE, Medline and PubMed electronic databases were searched for relevant meta-analyses, systematic reviews, randomised controlled trials (RCTs), and cohort studies. TRIP, NICE evidence and the Guideline International Network were searched to identify relevant guidelines. Databases were searched for the terms 'amniocentesis' and 'chorionic villus sampling' appearing in the title or abstract. The search was limited to humans and the English language. The search was restricted to articles published until October 2019. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

The recommendations given in this guideline have been graded according to the guidance for the development of RCOG Green-top Guideline.[3]

#### 5. How should care be organised in providing amniocentesis and CVS?

The scope of this guideline is confined to technical aspects of the two procedures. For the woman and her family, good care in these circumstances encompasses more than the procedure. Women facing either procedure are usually anxious and clinicians should bear this in mind. The RCOG, Royal College of Midwives (RCM) and Society and College of Radiographers have produced a consensus statement on supporting women and their partners through prenatal screening which [4], while developed to support the evaluative roll-out of non-invasive prenatal testing (NIPT) for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome within the NHS fetal anomaly screening programme, is also relevant to the provision of amniocentesis and CVS.

Care for women who consent to have CVS or amniocentesis should be organised in accordance with Fetal Anomaly Screening Programme guidance.[5] This includes an appropriate environment, skilled staff, access to allied specialties and appropriate support for continuation of pregnancy or termination of pregnancy, depending on the choices made by the woman and her partner where chromosomal or genetic anomalies are identified.	Evidence level 4
It is important to remember that most women will not have expected screening to result in unexpected news about their baby, and that this is therefore a very stressful time. A sensitive approach is extremely important and choice of words, such as the use of 'difference' rather than 'abnormality' in certain situations, is really important. All options should be presented in an unbiased manner so that the woman and her partner can make a personal, informed choice. These options should include continuing the pregnancy with a view to keeping the baby; continuing the pregnancy with a view to having the baby adopted; continuing the pregnancy with a view to palliative care in the case of severely life limiting conditions; and ending the pregnancy at that point. It may also be appropriate to discuss religious aspects of care as well. Women should be given time to discuss this decision with their partner and friends if they wish, to meet with a paediatrician or learning disability nurse used to caring for people with the condition if appropriate, or to meet with families who have a child with the identified condition if they wish either through local or national support groups for those with the condition (e.g. Antenatal Results and Choices [ARC, <a href="http://www.arc-uk.org">www.arc-uk.org</a> ] or Support Organisation for Trisomy 13 and Trisomy 18 [SOFT, <a href="http://www.soft.org.uk">www.soft.org.uk</a> ]).	Evidence level 4

#### 6. What are the additional risks associated with invasive testing?

##### 6.1. What is the additional risk of miscarriage associated with amniocentesis and CVS?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women should be informed that the additional risk of pregnancy loss following transabdominal CVS performed by an appropriately trained operator is likely to be below 0.5%	2++	B	It is important to be aware that the risk may be higher with less skilled operators or units carrying out fewer procedures. The risk is also likely to be higher where the fetus has a chromosomal, genetic or structural abnormality
Women should be informed that the additional risk of pregnancy loss following an amniocentesis performed by an appropriately trained operator is likely to be below 0.5%	2++	B	It is important to be aware that the risk may be higher with less skilled operators or units carrying out fewer procedures. The risk is also likely to be higher where the fetus has a chromosomal, genetic or structural abnormality
If amniotic fluid appears cloudy or purulent or there are clinical features of intra-amniotic infection consider microbial analysis and antibiotic treatment	4	GPP	Maternal sepsis is a rare but potentially serious complication of amniocentesis and CVS

<p>The only RCT on which previous estimate of additional risk of pregnancy loss following amniocentesis has been based was published in 1986 [6]. The trial reported a 1% additional risk of pregnancy loss, but the estimate was rather imprecise with 95% confidence intervals including both no additional risk and 2% risk [6]. It is now unlikely that an appropriately sized, high quality RCT trial will ever be repeated. Two RCTs published in 1991 and 1993 compared CVS carried out either transabdominally (TA) or transvaginally (TV) with midtrimester amniocentesis and found an increase in overall pregnancy loss following CVS (11.1% versus 8.2%; RR 1.43, 95% CI 1.22–1.67) which was attributed to increased spontaneous pregnancy loss after CVS (7.1% versus 5.0%; RR 1.51, 95% CI 1.23–1.85) [7–9].</p>	Evidence level 1+
<p>Since then many observational studies, including large national registry-based studies, have reported much lower complications rates for both amniocentesis and CVS, including no significant increase in pregnancy losses above the background rate [10]. Ideally, these studies should attempt to estimate the procedure-related risk for structurally and genetically normal fetuses. Such estimates should come from cohorts with genetic testing of all pregnancy losses, irrespective of whether they had a prior invasive test or not and include control groups matched for all important confounders including maternal age. These factors should be taken into account for future studies. Even with all these criteria fulfilled, in the absence of randomization, clinically important differences between women undergoing invasive testing and those who do not undergo testing will remain. Nevertheless, it is plausible that lower pregnancy loss rates reported in more recent studies reflect improvements in technology, techniques and experience.</p>	Evidence level 2++
<p>A systematic review including data from observational studies published between 2000 and 2014 with a minimum of 1000 women per study reported weighted pooled procedure-related risk of pregnancy loss of 0.11% (95% CI 0.04–0.26) for amniocentesis and 0.22% for CVS (95% CI 0.71–1.16) [11]. The authors published an update including studies up to September 2017 with data from 10 studies of amniocentesis with 64 901 procedures and 6 studies of CVS with 19 000 procedures and performed a meta-analysis [12]. The weighted pooled procedure-related risk of pregnancy loss was 0.35% for both procedures (amniocentesis 95% CI 0.07–0.63, CVS 95% CI -0.31 to 1.00) [12]. However, the pregnancy loss rates in included studies show large variations. For amniocentesis, two studies reported higher pregnancy loss rate in the control group than after amniocentesis [13, 14], while in others the excess risk following amniocentesis varied from 0.06 to 1.24% [10, 15–21]. Similarly for CVS, two studies reported higher numbers of pregnancy losses in their control groups [10, 15], while in the remainder reported excess pregnancy loss rates after CVS ranged from 0.2 to 1.5% [16, 22–24]. It is worth noting that six out of 10 studies reported amniocentesis-related risk of 0.2% or less and three out of six studies reported no additional risk from CVS.</p>	Evidence level 2++
<p>A recently updated Cochrane Review of amniocentesis and CVS for prenatal diagnosis reported low quality randomised evidence comparing transabdominal and transvaginal CVS [9]. A retrospective cohort study published in 2008 reported outcomes for 5148 CVS, 96% of which were transcervical procedures using a catheter method [15]. Pregnancy losses were below the background rate regardless of CVS route (TA -0.2%, TC -0.5%) [15]. A retrospective cohort study published in 2017 reported outcomes following 4862 CVS procedures, 2833 of which were transcervical (1787 using forceps and 1046 using cannulae) [16]. The procedure-related pregnancy loss rate was 1.4% for transcervical CVS and 1.0% for transabdominal CVS [16]. However, the risk of pregnancy loss after transcervical CVS was only 0.27% when forceps was used and 3.12% for those done with cannula, suggesting that forceps may offer a safety advantage [16]. See Table 1 for an overview of other risks associated with amniocentesis and CVS.</p>	Evidence level 4
<p>Procedure-related risks may be increased when procedures are performed by less skilled operators, as there is an inverse association between experience and procedure-related pregnancy loss [15, 26]. Recently, Bakker et al. [16] stratified fetal losses by operator experience, according to number of procedures performed and confirmed lower losses with increasing experience for both transabdominal CVS and for amniocentesis. There is no evidence to specify the optimal number of procedures for trained operators to maintain their skills. It is advised that appropriately trained operators complete, or supervise, ideally at least 20 amniocentesis or CVS procedures annually. See Table 2 for requirements for training to carry out amniocentesis and CVS and advice on maintaining good practice.</p>	Evidence level 4

Table 1

**What other risks are associated with amniocentesis and CVS?**

	Amniocentesis	CVS
Second sampling/repeat procedure	Up to 6%	Up to 6%
Blood stained sample	0.8%	Not applicable
Confined placental mosaicism	Not applicable	<2%
Maternal cell contamination	1–2%	1–2%
Rapid test failure	2%	2%
Failed cell culture	0.5–1%	0.5–1%
Severe infection	Rare	Rare
Fetal injury	Rare	Rare
Maternal visceral injury	Rare	Rare

Women should be aware that the results of CVS can be affected by confined placental mosaicism in 1–2% of cases. If there is a fetal structural anomaly, it is reasonable to move forward with discussions regarding ongoing care, including the option of termination of pregnancy if the woman or couple wish to consider this. If there are no structural anomalies, and QFPCR results following CVS suggest a chromosomal anomaly, a full karyotype should be awaited before any decisions are made. Discussions under these circumstances should reflect the RCOG, RCM and Society and College of Radiographers consensus statement on prenatal testing [4].

Table 2

### What is required for training and maintaining good practice for amniocentesis and CVS?

Training	Maintaining good practice
Achieved competency with Maternal Fetal Medicine sub-specialty training, fetal medicine Advanced Skills Training Modules or equivalent international qualification Simulation training and directly supervised procedures are integral	Maintain competency by completing or supervising, ideally, a minimum of 20 amniocentesis or CVS procedures annually Communications skills training  Continuous audit; multiple insertions, failures, bloody taps and procedure-related losses/PPROM/PTB within 14 days of procedure Seek support from a more experienced operator if anticipated/encountered difficulties Review practice where an operator's annual loss rate of normal babies exceeds 3% for either amniocentesis or CVS

## 6.2. What are the additional risks associated with invasive testing?

Severe maternal sepsis is a very rare complication. Infection may arise from organisms present on the skin, ultrasound probe, gel or via needle puncture of the bowel. Skin decontamination, use of separate sterile gel sachet, enclosing the ultrasound probe in a sterile bag and continuous ultrasound are recommended prior to amniocentesis and CVS. If, on inspection, amniotic fluid has a cloudy or purulent appearance or the woman shows clinical features to suggest intra-amniotic infection, the operator should consider sending a small quantity of amniotic fluid for microbiological analysis and consider antibiotic treatment.	Evidence level 4
--	------------------

## 7. At what gestation should amniocentesis and CVS be carried out?

### 7.1. At what gestation should amniocentesis be carried out?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Amniocentesis should be performed after 15 <sup>+0</sup> weeks' gestation	1+	A	This trial compared amniocentesis after 15 <sup>+0</sup> weeks to early amniocentesis and found an increased risk of talipes equinovarus in the earlier group

There is good evidence that amniocentesis should not be performed before 15 <sup>+0</sup> weeks' gestation owing to the higher risk of pregnancy loss and the potential for talipes equinovarus [9,27]. A Canadian multicenter trial published in 1998 reported 24/2612 cases of talipes equinovarus with early amniocentesis compared to 5/2693 cases with CVS [25]. Early amniocentesis also resulted in an increase of 3% in requirement for multiple needle insertions (4.7% versus 1.7%; RR 2.79, 95% CI 1.92–4.04) [27]. Early amniocentesis has cytogenetic implications, with increased risk of failed culture of 1.8% compared to 0.2% with midtrimester amniocentesis and potential for false negative results (3 versus 0, 0.05% versus 0.0%; RR 3.00, 95% CI 0.12–73.67) when compared to midtrimester amniocentesis [28].	Evidence level 1+
--	-------------------

Individual laboratories have reported increased risk of obtaining low quantities of DNA from direct extraction when amniocentesis is performed before 16<sup>+0</sup> weeks. Clinicians should be aware of the potential for impact on turn-around-time for results to allow informed discussions during the consent process for procedures carried out before 16<sup>+0</sup> weeks.



## 7.2. When should CVS be carried out?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
CVS should not be performed before 10 <sup>+0</sup> weeks' gestation	3	D	With CVS before 10 <sup>+0</sup> weeks' gestation there is a possible association with oromandibular and limb defects
Where possible, CVS should be performed from 11 <sup>+0</sup> weeks' gestation to reduce the risk of technical challenges	4	GPP	CVS before 11 <sup>+0</sup> weeks' gestation can be more technically challenging

Possible associations between CVS and both oromandibular disruption and limb reduction defects were first reported in 1991 following procedures carried out between 8<sup>+0</sup> and 9<sup>+3</sup> weeks' gestation [29]. Since then, reports have emerged refuting the association, though most procedures were performed after 10<sup>+0</sup> weeks [30]. It is possible that any potential risk is gestation dependent and as a result most guidelines discourage performing CVS before 10<sup>+0</sup> weeks [9, 11]. Additionally, CVS prior to 11<sup>+0</sup> weeks' gestation can be more technically challenging due to access and thinner, less developed placental tissue.

Evidence level 3

## 8. What are the considerations when performing amniocentesis or CVS for multiple pregnancy?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Women considering amniocentesis or CVS should receive detailed counselling and pregnancy mapping by suitably trained healthcare professionals	4	GPP	Mapping of the pregnancy is essential to ensure accurate sampling
In multiple pregnancies amniocentesis or CVS should be performed by an operator with the skills to perform selective termination of pregnancy if required	4	GPP	This provides reassurance of accurate fetal identification to the woman and operator, should termination of pregnancy be requested
Women with multiple pregnancies should be informed that the additional risk of pregnancy loss for twin pregnancy following CVS or amniocentesis performed by a skilled operator is around 1%	2++	B	It is important to be aware that the overall risk of pregnancy loss is higher in twin pregnancies due to an increased background risk of pregnancy loss
Women with multiple pregnancies and a confirmed diagnosis of anomaly from amniocentesis or CVS should be provided with information and supported in a nondirective way, including referral to specialist counselling services if required	4	GPP	It is important support women to make the decisions that are appropriate for them and their families

A high level of expertise in ultrasound scanning is essential for operators undertaking amniocentesis or CVS in multiple pregnancies, because the pregnancy needs to be mapped with great care [31]. Mapping is essential prior to any invasive testing to ensure each fetus is identified and sampled appropriately with samples labelled correctly for analysis. As some women and couples may choose a selective termination of their pregnancy based on the results of amniocentesis or CVS, it is recommended that an operator skilled in performing selective termination conducts fetal mapping as it is unlikely that any operator would be comfortable performing selective termination based on labelling performed by a referring doctor. Labelling by assigning numbers should be avoided. It is more reproducible to map by lateral orientation, as maternal left and maternal right twins or vertical orientation, as upper and lower twins, this approach is recommended by NICE [31]. Labelling is assisted in the presence of a discordant fetal structural anomaly or discordant fetal sex, but extra care must be taken where there is no clearly identifiable ultrasound difference. In such cases it is advised that two operators confirm labelling.

Evidence level 4

Two systematic reviews have assessed the risks of mid-trimester pregnancy loss following amniocentesis, with no RCTs identified in either systematic review [32,33]. There was considerable variation in how individual studies defined fetal loss (a single twin or both twins) and several studies did not provide any definition of fetal loss. Agarwal et al. reported pregnancy loss rate following amniocentesis of 3.07% (95% CI 1.83–4.61) and estimated procedure-related risk of pregnancy loss before 24 weeks' gestation at 1% (2.59% versus 1.53% RR 1.81; 95% CI 1.02–3.19). This estimate was derived from four cohort studies with 695 procedures and 18 pregnancy losses [34–37]. Vink et al. [33] captured publications over a longer time period between 1970 and 2010. The pooled odds ratio for total pregnancy loss after amniocentesis was 1.8 (95% CI 1.2–2.7), derived from seven controlled studies with 1530 procedures and 73 fetal losses [35–40].

Evidence level 2++

It is also possible that the true amniocentesis-related risk of pregnancy loss in twins may be less than 1% as several studies published in the last 5 years have reported no increase in pregnancy losses above background risk [41,42].

Evidence level 2+

Data for procedure-related pregnancy losses following CVS are more limited. Agarwal et al. [32] metaanalysed data from four observational studies of CVS in twin pregnancies (632 procedures) and reported an overall pregnancy loss rate of 3.8% (95% CI 2.5–5.5) following CVS. It was not possible to estimate risk of pregnancy loss less than 24 weeks with CVS due to heterogeneity of the data [32]. For both amniocentesis and CVS, the majority of studies have not stratified their outcomes by chorionicity and it is therefore not possible to accurately determine procedure-related losses separately for monochorionic diamniotic and dichorionic diamniotic twins.	Evidence level 2++
Most operators use double uterine entry when performing amniocentesis or CVS in multiple pregnancies. However, the limited data available suggest no significant difference in risk for amniocentesis performed with single or double uterine entry [32]. Similarly for CVS, there appears to be no significant differences in pregnancy loss with transabdominal versus transcervical CVS, or with use of a single versus double needle technique, or single versus double uterine entry [32]. The risk of cross-contamination during CVS is approximately 1% and may be mitigated by using a double uterine entry technique [32]. Based on currently available evidence, operators should use the technique with which they are most comfortable.	Evidence level 2++

There are insufficient data available to comment on procedure-related risks for higher order multiple pregnancies.

## 9. What is the role of third trimester amniocentesis?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
The risks associated with third-trimester diagnostic amniocentesis, including the risk of pre-term labour, are likely to be low	2+	D	The risk of preterm labour before 34 weeks is in the region of 3–4% based on limited studies
Women should be informed that there is a higher risk of cell culture failure with amniocentesis performed in the third-trimester	2++	C	Overall there is a 10% risk of culture failure for third trimester amniocentesis, but the risk is higher with advancing gestation

Third trimester amniocentesis may be offered for newly identified fetal structural anomalies, suspected fetal infection and fetal growth restriction. Serious complications, requiring emergency birth are unusual following third trimester amniocentesis. Two retrospective cohorts have reported preterm labour before 37 weeks of 4–8% and before 34 weeks of 3–4% [43,44]. There is an increased risk of requiring more than one needle insertion (5% of procedures), with bloodstained samples reported in 5–10% of procedures [45,46]. There is an increased risk of culture failure following third trimester amniocentesis, with a rate of 9.7% overall reported in 2007 [47]. A retrospective database analysis of amniocentesis procedures performed between 24 <sup>+0</sup> and 39 <sup>+0</sup> weeks between 2002 and 2014 reported increased overall culture failure rate of 10.2% that increased with gestational age from 2.1% between 24 <sup>+0</sup> and 27 <sup>+0</sup> weeks to 40.6% between 36 and 40 weeks [48].	Evidence level 2+
---	-------------------

## 10. What are the risks of mother to child transmission of infection?

Recommendation	Evidence quality	Strength	Rationale for the recommendation
Screening results for blood borne viruses, viral load and antigen test results should be reviewed when an invasive test is considered and individualised risk of viral transmission should be discussed	4	GPP	Operators should be aware of screening results to appropriately weigh the indication for testing and individual risk of mother to child transmission of viral infection
Where screening results for blood borne viruses are not known, testing should be delayed until HIV status can be determined	4	GPP	The risk of mother to child transmission of HIV is higher for women not on highly active antiretroviral therapy and with higher viral loads
The risk of mother to child transmission of HIV for women on highly active antiretroviral therapy is very low	2++	C	Several large retrospective cohorts reported no cases of mother to child transmission for women on highly active antiretroviral therapy with undetectable viral loads
Antiretroviral treatment should be optimised to aim for an undetectable viral load prior to amniocentesis or CVS	2++	C	The risk of mother to child transmission is very low once viral load is undetectable
The risk of mother to child transmission of Hepatitis B is low with viral load less than 6.99 log <sub>10</sub> copies/ml but increases with higher viral loads	2+	C	A retrospective analysis indicated no significant difference in mother to child transmission of Hepatitis B below a viral load of 7log <sub>10</sub>
There is no evidence of risk of mother to child transmission of Hepatitis C based on limited data available	2+	C	Limited available studies have not reported mother to child transmission of Hepatitis C

Recent studies demonstrate a very low risk of mother to child transmission (MTCT) of HIV for women on highly active antiretroviral therapy (HAART) with undetectable viral loads. Four retrospective cohorts with 317 procedures spanning 1985 to 2015 contained no cases of MTCT in women on HAART [49–52]. Conversely, a retrospective cohort study published in 2017 reported 2.3% MTCT of HIV for women not on HAART, performed prior to 2005 arising from 113 total CVS and amniocentesis procedures [49].	Evidence level 2++
A multicentre retrospective case-control study including 166 amniocentesis procedures published in 2009 reported a non-significant increase in MTCT for women without antiretroviral therapy (25.0% versus 16.2%) and for those treated with zidovudine monotherapy or a double-nucleoside reverse transcriptase inhibitor combinations (6.1% versus 3.3%) [51]. The same study found no cases of MTCT in 81 women on HAART [51]. Operators need to be aware and inform women that the vast majority of evidence is based on amniocentesis and that data on CVS are limited. Where screening results for blood borne viruses are not known, testing should be delayed until HIV status can be determined. Where screening is declined, informed consent should include discussion of the risk of MTCT and that this is increased for women with higher viral load and not on antiretroviral treatment.	Evidence level 2+
The overall risk of MTCT for Hepatitis B is low, but increased viral load is a risk factor for transmission [53]. A small retrospective case-control study of infants of HBsAg+ women of whom 63/642 has amniocentesis demonstrated a significant increase in MTCT when the HBV DNA was over 500 copies/ml (4.2% versus 17.4%; OR 4.76 [95% CI 1.17–19.33]) [54]. There is an absence of high quality data on the risk of MTCT with Hepatitis C, but currently no evidence of risk of MTCT following amniocentesis [55].	Evidence level 2+

## 11. Recommendations for future research

- Rates of procedure related pregnancy loss in multiple pregnancies based on chorionicity.
- Risk of mother to child transmission following procedures during acute infections (e.g. Hepatitis C).

## 12. Auditable topics

- Rate of pregnancy loss of fetuses (with and without chromosomal or genetic anomaly) within 14 days of procedure. These data should be quoted on local consent forms (<0.5%).
- Local cytogenetic laboratory culture failure rates for amniocentesis and CVS (<0.5%).
- Operator specific proportion of procedures requiring more than one needle insertion.
- Operator specific proportion of procedures with failure to obtain an adequate sample.
- Rate of anti-D prophylaxis for women who are RhD-negative (with Rh positive fetus) undergoing invasive procedures (100%).
- Maintenance of a register of invasive diagnostic procedures to facilitate audit (100%).
- Local audit should be performed annually and the results available for external assessment (100%).

## 13. Useful links and support groups

- Public Health England Screening in pregnancy: CVS and amniocentesis information for parents [[www.gov.uk/government/publications/cvs-and-amniocentesis-diagnostic-tests-description-in-brief/nhs-fetalanomaly-screening-programme-chorionic-villus-sampling-cvs-and-amniocentesis-information-for-parents](http://www.gov.uk/government/publications/cvs-and-amniocentesis-diagnostic-tests-description-in-brief/nhs-fetalanomaly-screening-programme-chorionic-villus-sampling-cvs-and-amniocentesis-information-for-parents)]
- Antenatal Results and Choices [[www.arc-uk.org](http://www.arc-uk.org)]
- Support Organisation for Trisomy 13 and Trisomy 18 [www.soft.org.uk](http://www.soft.org.uk)

## Disclosure of interests

KN has declared no conflicts of interest. ZA has declared no conflicts of interest. Full disclosure of interests are available to view online as supporting information.

## Funding

All those involved in the development of the Green-top Guideline, including the Guideline Committee, Guideline Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their work in producing the guideline. The exception to this are the RCOG staff involved who are salaried employees of the College and Guideline Committee members who receive reimbursement for expenses for attending Guideline Committee meetings. See more information on travel expense rules on the RCOG website.

## Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Appendix S1. Amniocentesis and CVS literature search strategy.

Appendix S2. Amniocentesis and CVS search strategy top up.

Infographic S1. Infographic version of the guideline.

## REFERENCES

1. General Medical Council. Consent: Patients and Doctors Making Decisions Together. London: GMC; 2008.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obtaining Valid Consent. Clinical Governance Advice No. 6. London: RCOG; 2015.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guideline. Clinical Governance Advice No. 1. London: RCOG; 2015.
4. Supporting women and their partners through prenatal screening for Down's syndrome, Edwards' syndrome and Patau's syndrome [www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/consensus-statement-prenatal-screening/]. Accessed 20 April 2020.
5. NHS FASP Programme Handbook. London: Public Health England; 2018.
6. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
7. Medical Research Council. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 1991; 337: 1491–1499.
8. Smidt-Jensen SL, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Gruning LK, Zachary JM, et al. [Randomized comparison of transabdominal, transcervical chorionic villi sampling and amniocentesis]. *Ugeskr Laeger* 1993; 155: 1446–1456.
9. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD003252.
10. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A. Risk of fetal loss associated with invasive testing following combined firsttrimester screening for Down syndrome: a national cohort of 147,987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
12. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol* 2018; 70: 215–219.
13. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after midtrimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 925–930.
14. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 608.e1–e5; discussion.e5.
15. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, et al. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 813–819.
16. Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, Sollie KM, Pajkrt E, Bilardo CM. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 599–606.
17. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after mid-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1067–1072.
18. Pitukkiyironnakorn S, Promsonthi P, Panburana P, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. Fetal loss associated with second trimester amniocentesis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 793–797.
19. Theodora M, Antsaklis A, Blanas K, Antsaklis P, Daskalakis G, Sindos M, et al. Risk for fetal loss and prematurity after 12,413 second trimester amniocenteses in a single center. *J Perinat Med* 2015; 43: 347–351.
20. Corrado F, Cannata ML, Galia TL, Magliarditi M, Imbruglia L, D'anna R, et al. Pregnancy outcome following mid-trimester amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2012; 32: 117–119.
21. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau M-C, Bernard M, Brochet C, et al. Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1036–1039.
22. Wah YM, Leung TY, Cheng YKY, Sahota DS. Procedure-related fetal loss following chorionic villus sampling after first-trimester aneuploidy screening. *Fetal Diagn Ther* 2017; 41: 184–190.
23. Lau KT, Leung YT, Fung YT, Chan LW, Sahota DS, Leung NT. Outcome of 1,355 consecutive transabdominal chorionic villus samplings in 1,351 patients. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118: 1675–1681.
24. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38–45.



25. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 19–24.
26. Wijnberger LD, van der Schouw YT, Christiaens GC. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2000; 20: 241–246.
27. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; 36: 843–846.
28. Winsor EJT, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P, Fan Y-S, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn* 1999; 19: 620–627.
29. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56–66 days' gestation. *Lancet* 1991; 337: 762–763.
30. NICHD. Report of National Institute of Child Health and Human Development Workshop on chorionic villus sampling and limb and other defects, October 20, 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1–6.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple Pregnancy: Antenatal Care for Twin and Triplet Pregnancies Clinical Guideline (CG129). London: NICE; 2011.
32. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
33. Vink J, Fuchs K, D'Alton ME. Amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2012; 32: 409–416.
34. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 257.e1–e6.
35. Toth-Pal E, Papp C, Beke A, Ban Z, Papp Z. Genetic amniocentesis in multiple pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 138–144.
36. Ko TM, Tseng LH, Hwa HL. Second-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 285–287.
37. Ghidini A, Lynch L, Hicks C, Alvarez M, Lockwood CJ. The risk of second-trimester amniocentesis in twin gestations: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1013–1036.
38. Kidd SA, Lancaster PAL, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, et al. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; 11: 200–213.
39. Yukobowich E, Anteby EY, Cohen SM, Lavy Y, Granat M, Yagel S. Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis (1). *Obstet Gynecol* 2001; 98: 231–234.
40. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 512–518.
41. Pertusio A, Viora E, Bastonero S, Sciarone A, Gaglioti P, Errante G, et al. Amniocentesis in dichorionic twin pregnancies: which risk of fetal loss? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27 (Suppl 1): 1–437.
42. Lenis-Cordoba N, Sánchez MÁ, Bello-Muñoz JC, Sagalá-Martínez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, et al. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1537–1541.
43. Picone O, Senat MV, Rosenblatt J, Audibert F, Tachdjian G, Frydman R. Fear of pregnancy loss and fetal karyotyping: a place for third-trimester amniocentesis? *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 30–35.
44. Gabbay R, Yegorov Y, Melamed N, Ben-Haroush A, Meizner I, Pardo J. Pregnancy outcome after third trimester amniocentesis: a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 666–668.
45. Gordon MC, Narula K, O'Shaughnessy R, Barth WH Jr. Complications of third-trimester amniocentesis using continuous ultrasound guidance. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 255–259.
46. Stark CM, Smith RS, Lagrandeur RM, Batton DG, Lorenz RP. Need for urgent delivery after third-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 48–50.
47. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1000–1004.
48. Lawin O'Brien A, Dall'Asta AA, Tapon D, Ellis R, Lees C. OC20.06: late amniocentesis: is our counselling up to date? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46 (S1): 44–45.
49. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, et al. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG* 2017; 124: 1218–1223.
50. Simões M, Marques C, Gonçalves A, Pereira AP, Correia J, Castela J, et al. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2013; 2013: 914272.
51. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 160.e1–e9.
52. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 212–217.
53. Davies G, Wilson RD, Desilets V, Reid GJ, Shaw D, Summers A, et al. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 145–148, 9–52.
54. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li LI, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigenpositive mothers. *J Hepatol* 2014; 60: 523–529.
55. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999; 31: 416–420.

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by:  
**Dr Kate Navaratnam MRCOG, Liverpool and Professor Zarko Alfrevic FRCOG, Liverpool**  
and peer reviewed by:

Mr D Fraser FRCOG, Norwich; Dr N Potdar FRCOG, Leicester; Dr E S Cooper FRCOG, Edinburgh; Dr G Kumar FRCOG, Wrexham; Dr A Pickersgill, FRCOG, Manchester; Mr B Kumar FRCOG, Wrexham; Sabrina O'Dwyer MRCOG, London; Ms C Lloyd, Oxford; Dr M Casillas Barrera COMEGO, Mexico; Mr S Karavolos MRCOG, Salford; G Salsi, University of Bologna, Italy; UK National Screening Committee; British Maternal & Fetal Medicine Society.

Committee lead reviewers were: Mr S Karavolos MRCOG, Manchester and Mr A McKelvey MRCOG, Norwich.

The Co-Chairs of the Guideline Committee were: Dr MA Ledingham FRCOG, Glasgow and Dr B Magowan FRCOG, Melrose.

All RCOG guidance developers are asked to declare any conflicts of interest. A statement summarising any conflicts of interest for this guideline is available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-researchservices/guidelines/gtg8/>

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

## Правила подачі та оформлення статей

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

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

Статті приймаються українською або англійською мовами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Приклади оформлення літературних джерел:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редколегія

## ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

### «Сучасна педіатрія. Україна»



### «Хірургія дитячого віку. Україна»



### «Український журнал Перинатологія і педіатрія»



### «Український журнал Здоров'я жінки»



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

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