

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2786-6009

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

UKRAINIAN JOURNAL HEALTH OF WOMAN

2(159)/2022



КИЇВ 2022

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Д.О. БАХТІЯРОВА

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науко-вопрактичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТУПНИК

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

НАУКОВИЙ РЕДАКТОР

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

ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Авраменко Т.В. (м. Київ, Україна)
Бенюк В.О. (м. Київ, Україна)
Берестовий О.О. (м. Київ, Україна)
Бітман Г. (Бней-Брак, Ізраїль)
Ботчорішвілі Р. (Клермон-Ферран, Франція)
Брехман Г.І. (Хайфа, Ізраїль)
Булавінова К. (м. Київ, Україна)
Венціківська І.Б. (м. Київ, Україна)
Гладчук І.З. (м. Одеса, Україна)
Гнатко О.П. (м. Київ, Україна)
Голіановський 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)
Цишкун А.Г. (м. Київ, Україна)
Хусаїн Ш. (Лондон, Великобританія)
Юзько О.М. (м. Чернівці, Україна)
Яроцький М.Є. (м. Київ, Україна)

ДИРЕКТОР ПРОЕКТУ: Бахтіярова Дана Олегівна

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР: Шейко Ірина Олександрівна

ВЕРСТКА ТА ДИЗАЙН: Щербатих Володимир Станіславович

Наказом МОН України від 15.10.2019 р. № 1301 журнал «Здоров'я жінки» включено до **категорії Б** Переліку наукових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових фахових ступенів доктора і кандидата наук

Видавець

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕД ЕКСПЕРТ»

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

Видається з 1999 р.

Періодичність виходу — 6 номерів на рік
Рекомендовано вченою радою
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства
і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України»
Протокол № 3 від 29.04.2022 р.
Підписано до друку 30.04.2022 р.

Наклад — 3000 примірників

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

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

Адреса для листування:

ТОВ «ГРУПА КОМПАНІЙ
МЕДЕКСПЕРТ»,

Журнал «Український журнал
Здоров'я жінки»

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

E-mail: pediatr@med-expert.com.ua;
seminar@med-expert.com.ua

http://medexpert.com.ua/

Формат 60x90/8. Папір офсетний.

Ум. друк. арк. 17. Об л.-вид. арк. 13,95
Зам. №30.04/01 від 30.04.2022

Видруковано у друкарні

«Аврора-принт»,

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

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

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

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

Київ 2022

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

BOGOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

D.O. BAKHTIYAROVA

UKRAINIAN JOURNAL
«HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SCIENTIFIC EDITOR

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

ACADEMIC SECRETARY

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

EDITORIAL BOARD:

Avramenko Tetiana (Kyiv, Ukraine)
Beniuk Vasyl (Kyiv, Ukraine)
Berestoviy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Bitman Gennady (Bnei Brak, Israel)
Botchorishvili Revaz
(Clermont-Ferrand, France)
Brekhman Gregory (Haifa, Israel)
Bulavinova Kateryna (Kyiv, Ukraine)
Ventskivska Iryna (Kyiv, Ukraine)
Hladchuk Igor (Odessa, Ukraine)
Gnatko Olena (Kyiv, Ukraine)
Golyanovskiy Oleg (Kyiv, Ukraine)
Gorbunova 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)
Tsyapkun Anatoliy (Kyiv, Ukraine)
Husain Shahid (London, UK Great Britain)
Yuzko Olexandr (Chernivtsi, Ukraine)
Yarotskiy 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 the journal «Health of woman» is included in the List of specialized scientific editions of Ukraine in the field of medical sciences, category **B**.

Publisher

GROUP OF COMPANIES

MED EXPERT, LLC

Certificate of State Registration
KB 25059-14999 IIP from 28.12.2021

Published since 1999 y.

Publishing frequency – 6 Times/Year

Recommended by the Academic Council
SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology named after academician
O. Lukyanova of the National Academy
of Medical Sciences of Ukraine»
Protocol No. 3 from 29.04.2022

Passed for printing 30.04.2022

Circulation: 3000

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

Mailing address:

GROUP OF COMPANIES

MED EXPERT, LLC,

«Ukrainian journal «Health of woman»,

Mezhyhirska, of. 19, Kyiv, Ukraine, 04071.

Email: pediatr@med-expert.com.ua;

seminar@med-expert.com.ua

<http://medexpert.com.ua>

Format 60x90/8. Offset paper.

Conventional printed sheet. 13.95.

Ord. No. 30.04/01 from 30.04.2022

Printed in the «Aurora-print» printing

house, 5, Prichalnaya Str., Kyiv,

tel. (044) 550-52-44

Certificate A00 No. 777897

from 06.07.2009 y.

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

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

©Bogomolets National
Medical University, 2022

©Bakhtiarova Dana Olegivna, 2022

Kyiv 2022

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»

Науково-практичний журнал

UKRAINIAN JOURNAL «HEALTH OF WOMAN»

Scientific and Practical journal

2 (159) 2022

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Деркач А.Д., Жданович О.І.
Оптимізація тактики ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після грипу

Туманова Л.Є., Коломієць О.В.
Показники деяких статевих гормонів та кортизолу в динаміці вагітності в жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі

Дорофєєва У.С., Бойчук О.Г.
Медико-соціальні особливості пацієнток пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом

Балан А.В.
Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання

Титаренко Н.В., Вознюк А.В., Костюченко А.В., Дацюк О.І., Кукуруза І.Л., Засаднюк О.П., Бевз Г.В.
Що потрібно змінити для підвищення ефективності знеболювання після кесаревого розтину? Аналіз результатів опитування анестезіологів Вінницької області

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Гусєв В.М., Хапченкова Д.С., Мальцева С.Є.
Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого міокардиту у вагітної

МІЖНАРОДНІ КЛІНІЧНІ ПРОТОКОЛИ, РЕКОМЕНДАЦІЇ

Thomson A.J.
Догляд за жінками з підозрою на передчасний розрив плодових оболонок (PPROM) з 24+0 тижнів вагітності

Tidy J., Seckl M., Hancock B.W.
Менеджмент гестаційного трофобластичного захворювання

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

4 *Derkach A.D., Zhdanovych O.I.*
Prophylaxis complex of placental dysfunction after the influenza transferred in the early stages of pregnancy

9 *Tumanova L.E., Kolomiets O.V.*
Indicators of some sex hormones and cortisol in pregnancy dynamics in women who had a history of various types of infertility

14 *Dorofeieva U.S., Boichuk O.G.*
Medical and social characteristics of late reproductive age patients with reduced ovarian reserve

20 *Balan A.V.*
The features of coronavirus disease in pregnant women and the frequency of perinatal complications depending on the severity of the course of this disease

26 *Tytarenko N.V., Voznyuk A.V., Kostiuhenko A.V., Datsiuk O.I., Kukuruza I.L., Zasadnyuk O.P., Bevez G.V.*
What needs to be changed to increase the effectiveness of post-caesarean section analgesia? Analysis of the results of the survey of anesthesiologists of the Vinnytsya region

CLINICAL CASE

33 *Husiev V.M., Khapchenkova D.S., Maltseva S.E.*
Clinical case of SARS-CoV-2-associated myocarditis in pregnant woman

THE INTERNATIONAL CLINICAL PROTOCOLS, RECOMMENDATIONS

37 *Thomson A.J.*
Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes (PPROM) from 24+0 Weeks of Gestation

47 *Tidy J., Seckl M., Hancock B.W.*
Management of Gestational Trophoblastic Disease

УДК 618.3-06:616.921.5:618.36-008.64-084

А.Д. Деркач, О.І. Жданович

Оптимізація тактики ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після грипу

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.159.4

For citation: Derkach AD, Zhdanovych OI. (2022). Prophylaxis complex of placental dysfunction after the influenza transferred in the early stages of pregnancy. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.159.4.**Мета** — оптимізувати тактику ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після перенесеного грипу.**Матеріали та методи.** Обстежено 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності: 40 жінок, вагітність у яких вели за оптимізованою тактикою (основна група), і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності в яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ України.**Результати.** Оптимізація тактики ведення вагітності в таких пацієнок полягає в застосуванні патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для профілактики плацентарної недостатності й зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірин, дипіридазол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D). Застосування запропонованого комплексу заходів позитивно впливає на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження NK-цитотоксичності, збалансування цитокинового профілю), усунення дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.**Висновки.** Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дає змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі до 35,0% проти 62,5% інших ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода та новонародженого.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, грип, фетоплацентарна дисфункція, акушерські і перинатальні ускладнення, профілактика.

Prophylaxis complex of placental dysfunction after the influenza transferred in the early stages of pregnancy

A.D. Derkach, O.I. Zhdanovych

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — optimize of pregnancy management tactics for placental dysfunction syndrome after influenza.**Materials and methods.** 80 pregnant women were selected after influenza transferred to early pregnancy: 40 women, whose pregnancies were optimized tactics (main group) and 40 women (comparison group), which were conducted according to clinical protocols of the Ministry of Health of Ukraine.**Results.** Optimization of conservation in such tactics is the use of pathogenetic and preventive measures, treatment and prevention measures to prevent placental insufficiency and reduce the negative effects of hyperimmune reactions (aspirin, dipyridamole, progestogens, intravenous immunoglobulin, vitamin D). The use of the recommended set of measures has a positive effect on hormonal functions of the placenta (normalization of progesterone and estradiol levels), state of immunity (reduction of NK-cytotoxicity, balance of cytokine profile), elimination of vitamin D deficiency and reduction of procoagulation potential of the hemostasis system.**Conclusions.** Creating favorable conditions for the development of gestation can reduce the incidence of placental insufficiency by almost 2 times to 35.0% against 62.5% other complications of pregnancy and childbirth, disorders of the fetus and newborn.

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: pregnancy, influenza, feto-placental dysfunction, obstetric and perinatal complications, prophylaxis.

Вступ

Нормальна структура та функціонування плаценти мають вирішальне значення як для забезпечення росту та розвитку плода, так і для його захисту від запалення. Існуючі дані про вплив грипу, перенесеного вагітною, на плід суперечливі. Показана статистична залежність із деякими вродженими вадами (розщеплення твердого піднебіння, дефекти розвитку нервової трубки, вади серця). Проведене дослідження [2] показало зниження частоти вроджених вад плода в разі застосування жарознижувальної терапії, що дало підстави авторам

стверджувати, що ці вади пов'язані не з впливом самого вірусу грипу, а з гіпертермією тіла. Деякі дослідження вказують на розвиток шизофренії, неврологічних захворювань, лейкемії, метаболічних порушень у дитини в подальшому житті [4].

Тобто негативні наслідки для плода під час вагітності, найімовірніше, пов'язані з непрямим впливом експресії запалення цитокинів у матері та дизрегуляцією гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються циркуляторні розлади, дистрес плода та асфіксія новонародженого [3,6]. При цьому для грипу внутрішньоутроб-

не інфікування не підтверджене ні в клінічних, ні в експериментальних дослідженнях. При цьому доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонародження, смертності новонароджених і низькою масою тіла при народженні [1,5].

Захворювання на грип у I триместрі не є показанням до медичного переривання вагітності, проте вагітну слід попередити про високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень. Більшість досліджень проблеми «грип і вагітність» присвячена веденню вагітності при тяжкому перебігу грипу у III триместрі вагітності, що загрожує материнською смертністю. Значно менше уваги приділяють веденню вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, немає уніфікованих рекомендацій щодо профілактики плацентарної недостатності та зменшення негативного впливу на плід.

Мета дослідження – оптимізувати тактику ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після перенесеного грипу.

Матеріали та методи дослідження

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрали 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, з високим ризиком фетоплацентарної недостатності. Методом рандомізації пацієнток поділили на дві групи: 40 жінок, вагітність у яких вели за оптимізованою тактикою (основна група), і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності у яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ України. Групи були порівнюваними за віком, паритетом вагітностей, акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом, тяжкістю перенесеного захворювання. Контрольну групу сформували 50 жінок, вагітність яких не була ускладнена грипом або гострою респіраторною вірусною інфекцією. Дослідження проводили у КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії. Використовували два показники цитотоксичності природних кілерів (НК) у співвідношенні клітина мішень – клітина ефектор 1:10 та 1:20. НК-лізис 1:10 >30%; НК-лізис 1:20 >40%. З використанням тест-систем ТОВ «Вектор – Бест Україна» методом імуноферментного аналізу вивчали рівень цитокинів у периферичній крові:

інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-10 (IL-10). Дослідження 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) проводили імуноферментним методом (аналізатор і тест-система «EUROIMMUN», Німеччина). Дослідження активності фактора Вільбранда (ФВ) проводили на агрегометрії «Chronolog 490-4D» (США). Визначення гормонів сироватки крові здійснювали за допомогою стандартних наборів для імунорадіометричного визначення «IMMUNOTECH» (Чеська Республіка) і «Института биоорганической химии НАН Беларуси».

Кількісні змінні подані у вигляді медіани (Med) та інтерквартильного розмаху [LQ; UQ]. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Відмінності між вибірками для змінних здійснювали за допомогою рангового критерію Манна–Уїтні, для категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. Критичним вважали рівень значущості $p=0,05$.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлені фактори раннього ризику плацентарної дисфункції та уточнені патогенетичні механізми її розвитку дали теоретичні підстави для розробки тактики ведення вагітності та патогенетично обґрунтованого профілактичного комплексу в цієї категорії вагітних, що дасть змогу знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень. Ми вважали за потрібне додати до профілактичного комплексу препарати, що чинять регулюючий вплив на гормональний стан фетоплацентарного комплексу, імуномодуючий вплив, антиагрегантну дію.

Для профілактики розвитку плацентарної недостатності після перенесеного грипу на ранніх термінах вагітності рекомендують ретельне спостереження за вагітною і такі терапевтичні заходи залежно від виявлених порушень: 1 – аспірин як базова профілактика фетоплацентарної недостатності з 12–14 тижнів вагітності за відсутності ознак кровотечі при загрозі переривання до 32 тижнів 75 мг/добу перед сном; дипіридабол 75 мг/добу протягом 4 тижнів; при порушенні гормональної функції плаценти дідрогестерон по 10 мг 2 рази/добу

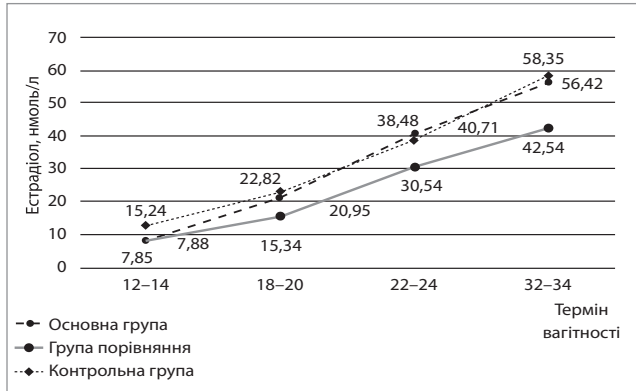


Рис. 1. Рівень прогестерону в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, нмоль/л

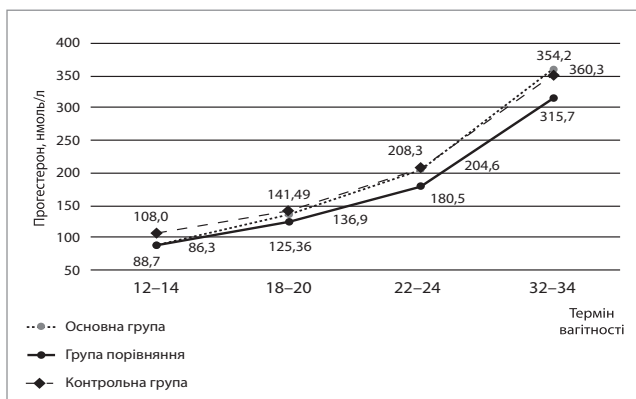


Рис. 2. Рівень естрадіолу в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, нмоль/л

до 20 тижнів вагітності з наступним поступовим зниженням дози; при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрозі звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару; вітамін D 4000 МО протягом 1 місяця (при вираженому дефіциті доза і тривалість застосування можуть бути підвищені).

Проведений динамічний моніторинг після 1 місяця лікування показав поліпшення гормональної функції плаценти на тлі застосу-

вання рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу. Так, знижений до лікування рівень прогестерону (рис. 1) нормалізувався і становив $136,13 \pm 2,79$ нмоль/л проти $141,49 \pm 3,27$ нмоль/л у жінок контрольної групи ($p > 0,05$) і далі в динаміці вагітності залишався на рівні контрольної групи, тоді як у групі порівняння показник протягом вагітності був достовірно зниженим.

Позитивний вплив запропонованих лікувально-терапевтичних заходів на гормональну функцію плаценти показав і рівень іншого гормону – естрадіолу (рис. 2).

Під впливом рекомендованого комплексу спостерігалися позитивні зміни гомеостазу вагітних. Так, за місяць лікування НК-лізис 1:10 знизився з 24 [15; 30] до 17 [13; 21] ($p < 0,05$), що було достовірно нижче відносно групи порівняння 21 [16; 30] ($p < 0,05$) і не відрізнялося від значень контрольної групи. Така ж динаміка спостерігалася і для іншого показника – НК-лізису 1:20. Показники жінок групи порівняння залишилися достовірно вищими відносно значень контрольної групи, що створює несприятливі умови для розвитку вагітності.

На тлі рекомендованого ведення вагітності вдалося збалансувати цитокиновий профіль вагітних (табл. 1), суттєво знизилася концентрація прозапального цитокіну IL-1, що при деякому підвищенні протизапального цитокіну IL-10 суттєво поліпшило співвідношення IL-1/IL-10, яке знизилося з 1,36 [1,12; 2,51] до 0,82 [0,42; 1,16] ($p < 0,05$) і не відрізнялося від співвідношення у вагітних контрольної групи ($p > 0,05$). Цитокиновий профіль жінок групи порівняння характеризувався прозапальним дисбалансом.

Зниження ФВ з 1,54 [1,38; 1,74] МО/мл до 0,92 [0,68; 1,08] МО/мл ($p < 0,05$) вказало на поліпшення функції ендотелію, що, своєю чергою, створило сприятливі умови для розвитку фетоплацентарного комплексу.

Таблиця 1

Показники НК-цитотоксичності жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, Med [LQ; UQ]

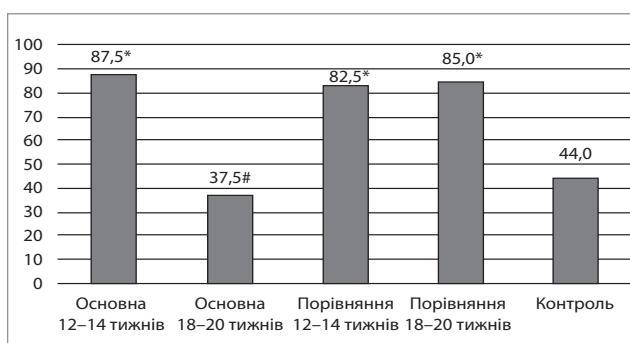
Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених				
	основна, n=40		порівняння, n=40		контрольна, n=50
	12–14 тижнів	18–20 тижнів	12–14 тижнів	18–20 тижнів	
НК-лізис 1:10	24* [15; 30]	17#^ [13; 21]	22* [16; 28]	21* [16; 30]	16 [14; 22]
НК-лізис 1:20	31* [26; 38]	23#^ [20; 29]	33* [26; 39]	30* [24; 37]	24 [21; 30]
IL-1/IL-10	1,36* [1,12; 2,51]	0,82# [0,42; 1,16]	1,34* [1,14; 2,27]	1,25* [0,96; 2,06]	0,93 [0,57; 1,12]
ФВ, МО/мл	1,54 [1,38; 1,74]*	0,92 [0,68; 1,08]#^	1,60 [1,45; 1,81]*	1,58 [1,43; 1,85]*	0,76 [0,56; 0,89]

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$); # – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння у відповідному терміні ($p < 0,05$); ^ – різниця достовірна щодо показника цієї ж групи в терміні вагітності 12–14 тижнів ($p < 0,05$).

За даними рис. 3, застосування в терапії препаратів вітаміну D дало змогу суттєво знизити частку жінок із неоптимальними рівнями цього вітаміну з 87,5% до 37,5% ($p < 0,05$), причому у випадках дефіцитних станів вдалося довести рівень вітаміну D в крові до оптимального або субоптимального. У групі порівняння частка жінок із субоптимальним або дефіцитним рівнем вітаміну D залишилася на рівні, вищому за 80%, що майже удвічі перевищувало відповідну частку жінок контрольної групи — 44,0% ($p < 0,05$).

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного в ранні терміни вагітності дало змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі, прояви якої діагностовано у 13 (35,0%) жінок основної групи проти 25 (62,5%) пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$). Про кращий стан плода на тлі рекомендованої тактики ведення вагітності свідчили також показники кардіотокограми, оцінка БПП (8,75±0,27 бала проти 6,78±0,32 бала і 9,74±0,25 бала в жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно, $p < 0,05$).

Створення більш сприятливих умов розвитку гестаційного процесу відобразилося і в зниженні частоти ускладнень вагітності та пологів щодо групи порівняння (табл. 2). Так, загроза передчасних пологів відмічалася у 10,0% і 6,0% жінок основної та контрольної групи проти 27,5% пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$). Порушення стану плода в основній групі у вигляді його дистресу або затримки розвит-



Примітки: * — різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$); # — різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$); ^ — різниця достовірна щодо показника цієї ж групи в терміні вагітності 12–14 тижнів ($p < 0,05$)

Рис. 3. Частка пацієнток зі зниженим рівнем вітаміну D після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, %

ку спостерігалися в 17,5% проти 42,5% у групі порівняння ($p < 0,05$) і 10,0% проти 37,5% ($p < 0,05$) відповідно. Достовірно нижча також частота прееклампсії (7,5% проти 25,0% відповідно, $p < 0,05$), випадків тяжкої прееклампсії не спостерігалось. Передчасні пологи відбулися у 2 (5,0%) жінок основної групи проти 7 (17,5%) жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Більш ніж удвічі знизилася частота дистресу плода в пологах (15,0% проти 37,5% відповідно, $p < 0,05$).

В основній групі 2/3 новонароджених народилося без асфіксії (75,0% проти 54,4% у групі порівняння, $p < 0,05$). Більш сприятливим був і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: його порушення відмітили тільки в 17,5% новонароджених основної групи проти 42,5% дітей групи порівняння ($p < 0,05$). Звертає на себе

Таблиця 2
Перебіг вагітності жінок після перенесеного грипу на ранніх термінах вагітності залежно від тактики її ведення

Показник	Група обстежених					
	основна, n=40		порівняння, n=40		контрольна, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза передчасних пологів	4	10,0#	11	27,5*	3	6,0
Дистрес плода	7	17,5#	17	42,5*	4	8,0
Затримка росту плода	4	10,0#	15	37,5*	2	4,0
Прееклампсія	3	7,5#	10	25,0*	2	4,0
помірна	3	7,5#	9	22,5*	2	4,0
тяжка	–	–	2	5,0	–	–
Кесарів розтин	6	15,0	11	27,5*	6	12,0
Передчасні пологи	2	5,0#	7	17,5*	2	4,0
Передчасний вилив навколоплодових вод	4	10,0	7	17,5*	3	6,0
Дистрес плода в пологах	6	15,0#	15	37,5*	4	8,0
Патологічна крововтрата	2	5,0	6	15,0*	1	2,0

Примітки: * — різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$); # — різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

увагу суттєве зниження у 3,3 раза частоти неврологічних порушень щодо групи порівняння (7,5% проти 25,0%, $p < 0,05$), що може бути пов'язано як зі зменшенням гіпоксичного впливу, так і зі зниженням негативної дії гіперімунної відповіді (надмірна НК-цитотоксичність і залишковий вплив цитокінового шторму) на формування центральної нервової системи плода.

Висновки

Гомеостаз пацієнток у I триместрі вагітності після перенесеного грипу характеризується порушеннями, які корелюють із подальшою плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу.

Оптимізація тактики ведення вагітності в таких пацієнток полягає в застосуванні патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів терапії для профілактики плацентарної недостатності і зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірин, дипіридамол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

Застосування запропонованого комплексу заходів позитивно впливає на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунення дефіциту вітаміну D і зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дає змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі до 35,0% проти 62,5% інших ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода й новонародженого.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Наукове дослідження виконано в рамках НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій» (№ держреєстрації 0121U100447), фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету (за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я»).

References/Література

1. Cantu J, Tita AT. (2013). Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol.* 30: 99–103. doi: 10.1055/s-0032-1331033.
2. Li Z, Ren A, Liu J et al. (2007). Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defect Res Clin Mol Teatol.* 2: 225–300. doi: 10.1002/bdra.20342.
3. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ et al. (2017). H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 13 (11): e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
4. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. (2013). Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respir Viruses.* 7: 1033–1039. doi: 10.1111/irv.12055.
5. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. (2012). Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 207: S3-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.068.
6. Shpak IV. (2013). Influence of influenza infection in pregnant women on the state of uteroplacental and fetal-placental blood flow. *World of Medicine and Biology.* 3: 141–144.

Відомості про авторів:

Деркач Андрій Дмитрович — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0002-8245-051X>.

Жданович Олексій Ігорович — д.мед.н., проф. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022 р.; прийнята до друку 25.04.2022 р.

УДК 618.3-036:612.018:618.177-071.1

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

Показники деяких статевих гормонів та кортизолу в динаміці вагітності в жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 9-13; doi 10.15574/HW.2022.159.9

For citation: Tumanova LE, Kolomiets OV. (2022). Indicators of some sex hormones and cortisol in pregnancy dynamics in women who had a history of various types of infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 9-13; doi 10.15574/HW.2022.159.9.

Зміни ендокринно-метаболического балансу в жінок із різними видами безплідності в анамнезі є настільки вагомими, що визначають не тільки характер порушень менструальної та репродуктивної функцій, але в подальшому значно спотворюють перебіг гестаційного періоду.

Мета — вивчити деякі показники статевих гормонів та стресового гормону кортизолу в жінок у динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Вивчено деякі показники гормонального профілю: індекс вільного тестостерону (ІВТ), дигідротестостерон (ДГТ) і кортизол у жінок із різними видами безплідності в анамнезі в 11–12 тижнів і 36–38 тижнів вагітності. Обстежено 84 жінки віком від 20 до 49 років. Із цих жінок до I групи увійшло 26 вагітних, які мали ендокринну безплідність в анамнезі; до II групи — 25 вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність; до III групи — 13 вагітних, які мали в анамнезі поєднання ендокринного та трубно-перитонеального факторів; до IV (контрольної) групи — 20 пацієнок, які самостійно завагітніли без безплідності.

Результати. Відмічалось підвищення концентрації кортизолу вже на початку вагітності у першому триместрі у I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) групах жінок, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієнок на рівні фізіологічної норми. У третьому триместрі спостерігалось подальше підвищення кортизолу, як у жінок із безплідністю в анамнезі (I–III групи), так і в тих, які не мали безплідності в минулому (IV група).

ІВТ у вагітних I та III груп, як у першому (65,4% і 76,9%), так і в третьому триместрах (69,2% і 84,6%), був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

ДГТ у вагітних I та III груп, як у першому (61,5% і 84,6%), так і в третьому триместрах (65,4% і 92,3%) перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Висновки. Виявлені відхилення в концентрації стрес-асоційованого гормону кортизолу з великою долею вірогідності можуть свідчити про підвищене стресове навантаження, яке у вагітних після застосування лікувальних циклів і допоміжних репродуктивних технологій маніфестує вже від початку вагітності.

ІВТ та ДГТ у вагітних I та III груп були значно підвищені порівняно з показниками жінок II та IV груп.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітні з різними видами безплідності в анамнезі, дигідротестостерон, індекс вільного тестостерону, кортизол.

Indicators of some sex hormones and cortisol in pregnancy dynamics in women who had a history of various types of infertility

L.E. Tumanova, O.V. Kolomiets

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

Changes in the endocrine-metabolic balance in women with a history of various types of infertility are so weighty that they determine not only the nature of menstrual and reproductive disorders, but subsequently significantly distort the course of the gestational period.

Purpose — to study some indicators of sex hormones and stress hormone cortisol in women in pregnancy dynamics who had a history of different types of infertility.

Materials and methods. Some hormonal profile indicators have been studied: free testosterone index (FTI), dihydrotestosterone (DHT) and cortisol in women with a history of different types of infertility at 11–12 weeks and 36–38 weeks of pregnancy. 84 women aged 20 to 49 years were examined. Among these women to the group I were included 26, these are pregnant women who had a history of endocrine infertility; to the group II — 25 pregnant women with a history of tubular-peritoneal infertility; to the group III — 13 pregnant women who had a history of a combination of endocrine and tube-peritoneal factors; to the group IV (the control group) — 20 patients who independently became pregnant without infertility.

Results. There was an increase in cortisol concentration already at the beginning of gestation in the first trimester in pregnant women of the group I (80.8%), II (80%) and III (76.9%), while in the control group this indicator was significantly lower and was in 90% of patients at the level of physiological normal. In the third trimester, a further increase in cortisol was observed, both in women with a history of infertility (groups I–III) and in those who did not have infertility in the past (group IV).

FTI in pregnant women of groups I and III was significantly increased, both in the first trimester (65.4% and 76.9%) and in the third trimester (69.2% and 84.6%), compared to the indicators in groups II and IV.

DHT in pregnant women I and III, both in the first trimester (61.5% and 84.6%) and in the third trimester (65.4% and 92.3%), exceeded the norm compared to the rates in the groups II and IV.

Conclusions. The detected deviations in the concentration of the stress-associated hormone cortisol with a high degree of probability may indicate an increased stress load, which in pregnant women after the use of treatment cycles and assisted reproductive technologies has been manifested since the beginning of pregnancy.

FTI and DHT in pregnant groups I and III were significantly increased compared to those in groups II and IV.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnant women with a history of various types of infertility, dihydrotestosterone, free testosterone index, cortisol.

Вступ

Зміни ендокринно-метаболічного балансу в жінок із різними видами безплідності в анамнезі є настільки вагомими, що визначають не тільки характер порушень менструальної та репродуктивної функцій, але в подальшому значно спотворюють перебіг гестаційного періоду. Незначна кількість вітчизняних і закордонних публікацій залишає відкритими для дискусії положення про вплив гормонального дисбалансу та обмінно-метаболічних і судинно-ендотеліальних порушень матері на інтра- і постнатальний стан плода, про закономірності формування менструальної та генеративної функцій, як відбиток комплексу нейроендокринних порушень в онтогенезі, про особливості формування певного соматотипу залежно від гормонального характеру.

Жінки з безплідністю в анамнезі становлять групу ризику щодо розвитку ускладнень і несприятливих результатів вагітності.

Беручи до уваги те, що головним ускладненням перебігу вагітності в жінок із безплідністю є невиношування, слід з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер перебігу вагітності. Проблема невиношування вагітності залишається однією з основних проблем перинатальної медицини. Постійне вдосконалення методів діагностики, особливо стосовно жінок, які протягом тривалого часу лікувалися від ендокринної та трубно-перитонеальної безплідності, прогнозування і лікування невиношування сприяють зниженню частоти цієї патології. Основний внесок у формування репродуктивних втрат припадає на перші 12 тижнів гестації. У зв'язку з тим є актуальним пошук надійних доклінічних методів діагностики загрозливих станів вагітності ранніх термінів і прогнозування її подальшого перебігу [1,2].

Нижче наведено вивчення в динаміці вагітності декількох андрогенів — дигідротестостерону (ДГТ) та індексу вільного тестостерону (ІВТ), а також основного стресового гормону — кортизолу.

Кортизол — стероїдний гормон, який продукується пучковою зоною кори наднирників. Секреція кортизолу стимулюється адренкортикотропним гормоном передньої долі гіпофізу. У крові кортизол зв'язаний з білками; становить 75–90% кортикостероїдів, які циркулюють у крові.

У здорових людей вміст кортизолу максимальний у ранковій годині (6^{00} – 8^{00}) і в 2–5 разів

нижчий о 22^{00} – 24^{00} . Добовий ритм виділення кортизолу порушується в пацієнтів із синдромом Кушинга і під час вагітності.

Стрес, що людина пережила, не «триває кілька років». Але хронічний стрес справді має серйозні наслідки: пригнічення деяких ланок імунної системи, накопичення жиру на животі (абдомінальне ожиріння), гірше засвоєння нутрієнтів у кишечнику. Сильний стрес матері під час вагітності — війна, стихійне лихо, смерть близької людини — впливає на здоров'я та розумові здібності дитини і навіть онуків. Високі дози кортизолу буквально лишають слід на активності низки генів — це явище називають епігенетичним успадкуванням.

Розглядаючи вагітність після лікування безплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, слід визначати рівень стресового гормону — кортизолу в динаміці I та III триместрів вагітності [1,2].

Питання про функціональний стан кори наднирникових залоз матері і плода під час вагітності має вагоме теоретичне і практичне значення, оскільки глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, що розвиваються в обох організмах, та відіграють важливу роль в антенатальному розвитку плода. Особливого значення набуває дослідження цієї системи у вагітних із підвищеним ризиком передчасних пологів і розвитку дисфункції плаценти [3,6]. Одержані результати підтверджують існуючу думку, що вміст кортизолу поступово підвищується в міру прогресування вагітності. Зростання секреції кортизолу, на нашу думку, спрямоване на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. Деякі дослідники [4,5] це пов'язують із підвищенням синтезу естрогенів і транскортину, який уповільнює метаболізм кортизолу.

Будучи підвищеним у вагітних жінок, кортизол є основною складовою системи адаптації у зв'язку зі стресовими реакціями організму в цей період. За даними літератури, під час нормального перебігу вагітності підвищується рівень усіх кортикостероїдів, а порушення синтезу цих гормонів може бути першим сигналом «страждання» плода або вказувати на тяжку генетичну патологію [2,6].

Отже, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму жінки, може призводити до порушення у фетоплацентарному комплексі. Крім того, підвищення вмісту кортизолу можна розцінювати як адаптативну реакцію, спрямо-

вану на збереження синтезу естрогенів за умов їх дефіциту, що спостерігається в цього контингенту пацієнок, оскільки відома здатність кортизолу активувати 17- α -гідроксилазу плаценти, яка бере участь у синтезі естрогенів [2,7].

Для фізіологічного перебігу вагітності характерний баланс позитивних і негативних ефектів дії кортизолу. У I триместрі вагітності кортизол активує продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, чинить супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунітет, стимулює ріст та інвазію трофобласту. З іншого боку, кортизол обмежує функціонування цитокін-простагландинової системи, інгібує ріст плаценти й зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також забезпечує індукцію апоптозу [2,4]. Отже, для підтримки гомеостазу під час вагітності необхідно є саме адекватна продукція й концентрація кортизолу. Ураховуючи те, що концентрація кортизолу в міометрії зростає в 9 разів за підвищення його концентрації в плазмі крові у 3 рази [3,6], більшість ускладнень під час вагітності пов'язують із порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду.

Розглядаючи вагітність як провокуючий фактор, який уперше виявляє приховану дисфункцію стероїдогенезу, а гіперандрогенію як фактор ризику репродуктивних втрат, ми у дослідженні зробили спробу оцінити значущість зміни рівнів ІВТ та ДГТ у формуванні андрогензалежних ускладнень періоду гестації.

До найбільш інформативних показників у діагностиці гіперандрогенії, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (European Endocrine Society, ESS) [2], належить ІВТ. Окремо вільний і загальний тестостерон мають відносно низьку чутливість. ІВТ належить до більш достовірних методів оцінки гіперандрогенії в жінок. Приблизно 97–99% тестостерону циркулює в крові у зв'язаному стані: 54% — з альбуміном, близько 44% — із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, і тільки близько 1–3% — у вільній, не зв'язаній формі (вільний тестостерон).

Цей показник корелює з вмістом біологічно доступного тестостерону і застосовується як інформативний маркер андрогенного статусу. ІВТ застосовують для оцінки функціонального циркулюючого тестостерону в жінок із симптомами гіперандрогенії [4,5].

Також нас зацікавив ДГТ як метаболіт тестостерону. Він утворюється в периферичних тканинах із тестостерону за участю 5-альфа-редуктази.

Дигідротестостерон є первинним активним внутрішньоклітинним метаболітом тестостерону, що реалізує його андрогенні ефекти («тканинний посередник»). Він застосовується для диференційної діагностики гіперандрогенії і є маркером активного метаболіту тестостерону, що визначає чоловічі статеві ознаки [3,7].

Мета дослідження — вивчити деякі показники статевих гормонів і кортизолу в жінок у динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Вивчено деякі показники гормонального профілю: ІВТ, ДГТ та кортизолу в жінок із різними видами безплідності в анамнезі у 11–12 тижнів і 36–38 тижнів вагітності. Обстежено 84 жінки віком від 20 до 49 років: із них I групу становили 26 вагітних, які мали ендокринну безплідність в анамнезі; II групу — 25 вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність; III групу — 13 вагітних, які мали в анамнезі поєднання ендокринного та трубно-перитонеального факторів; IV (контрольну) групу — 20 пацієнок, які самостійно завагітніли, не маючи періоду безплідності в анамнезі.

Середній вік вагітних із безплідністю в анамнезі становив 38,5 року.

Оскільки причиною підвищення рівня гормону кортизолу в жінок може бути сама вагітність, тому під час виношування дитини рівень кортизолу буде постійно збільшуватися, бо сама вагітність для жінки є стресовою ситуацією, а в організмі майбутньої мами відбуваються психологічні та фізіологічні зміни. У нормі може спостерігатися така кількість гормона: I триместр — рівень гормона може коливатися у межах 206–392 нмоль/л, або 7,47–14,21 мкг/дл; II триместр (13–28-й тижні) — кількість кортизолу підвищується в 2 рази і може становити 392–536 нмоль/л, або 14,21–19,43 мкг/дл; III триместр (після 28 тижнів) — діапазон становить 536–1141 нмоль/л, або 19,43–41,36 мкг/дл.

Методом визначення концентрації кортизолу є хемілюмінесцентний імуноаналіз (прилад «Atellica Solution»). Референтні значення: ранок (7⁰⁰–9⁰⁰) — 4,30–22,40 мкг/дл. Коефіцієнт перерахунку мкг/дл \times 27,586 = нмоль/л.

Також визначено ІВТ — розрахунковий показник, який визначає співвідношення молярної концентрації загального тестостерону до молярної концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС, СЗГ, виражене у від-

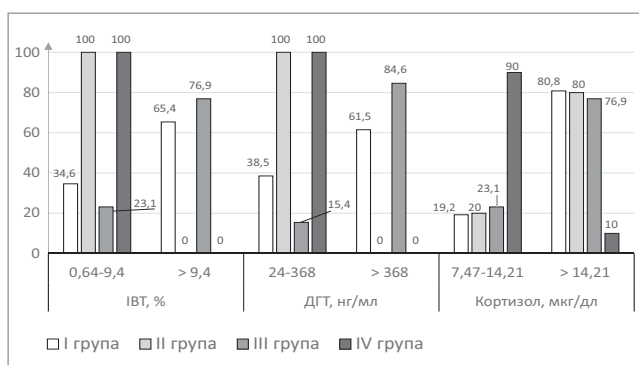


Рис. Деякі гормональні показники в першому триместрі вагітних із різними видами безплідності в анамнезі (%)

сотках) і є маркером оцінки андрогенного статусу. Цей показник корелює з рівнем біологічно доступного тестостерону та широко використовується як інформативний маркер андрогенного статусу. Референтні значення — 0,64–9,4%. Методом вимірювання загального тестостерону та СЗГ є хемілюмінесцентний імунохімічний аналіз на приладі «DXI-800».

Визначення кортизолу та IVT проведено електрохемілюмінесцентним імуноаналізом «ECLIA» з використанням автоматичних аналізаторів і реагентів фірми «Roche Diagnostics» (Німеччина) та імуноферментним методом із використанням стандартних наборів фірми «Immunotech» (Чехія).

Методом вимірювання ДГТ є твердофазний імуноферментний аналіз, прилад — сорі тест ІФА. Референтні значення ДГТ — 24–368 пг/мл.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Під час порівняння вмісту досліджуваних показників у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю відмітили достовірну різницю в концентраціях у

сироватці крові IVT, ДГТ та кортизолу порівняно з контрольною групою (рис., табл.).

Проведені дослідження показали прогресивне зростання кортизолу в сироватці крові жінок усіх обстежуваних груп зі збільшенням терміну вагітності. Проте концентрація IVT та ДГТ особливо не залежала від терміну вагітності.

Результати визначення кортизолу в обстежених групах виявили підвищення його концентрації вже на початку гестації в першому триместрі у вагітних I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) груп, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієток на рівні фізіологічної норми, що свідчить про високий рівень стресового напруження в жінок із безплідністю в анамнезі (рис.).

За даними таблиці, вміст кортизолу в третьому триместрі вагітності в жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєднаною безплідністю в анамнезі був вищим порівняно зі здоровими вагітними: у I та III групах — у 92,3% жінок, у II групі — у 92%, у IV групі — у 50%. Таке значне напруження в кортизолпродуруючих системах у третьому триместрі вагітності слід розцінювати як стрес-реакцію на акушерські ускладнення, яка розвивається в жінок перших трьох груп упродовж вагітності.

Індекс вільного тестостерону у вагітних I та III груп, як у першому (рис.) — 65,4% і 76,9%, так і в третьому триместрах (табл.) — 69,2% і 84,6%, був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Дигідротестостерон у вагітних I та III груп, як у першому (рис.) — 61,5% і 84,6%, так і в третьому триместрах (табл.) — 65,4% і 92,3%, перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Висновки

Виявлено відхилення в концентрації стресасоційованого гормону кортизолу, що з великою долею вірогідності може свідчити про підвище-

Таблиця

Деякі показники гормонограми у третьому триместрі вагітності в жінок із різними видами безплідності в анамнезі, абс. (%)

Група обстежених	Гормони за нормами показників					
	IVT, %		ДГТ, пг/мл		кортизол, мкг/дл	
	0,64–9,4	> 9,4	24–368	>368	19,43–32,4	>32,4
I, n=26	8 (30,8) ^{Δ*}	18 (69,2) ^{Δ0*}	9 (34,6) ^{Δ0*}	17 (65,4) ^{Δ0*}	2 (7,7)*	24 (92,3)*
II, n=25	25 (100)*	0 (0)*	25 (100)	0 (0)	2 (8)*	23 (92)*
III, n=13	2 (15,4)*	11 (84,6)*	1 (7,7)	12 (92,3)	1 (7,7)*	12 (92,3)*
IV, n=20	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	10 (50)	10 (50)

Примітки: * — дані достовірні щодо показників IV (контрольної) групи; ⁰ — дані достовірні щодо показників II групи (p<0,05), ^Δ — дані достовірні щодо показників III групи (p<0,05).

не стресове навантаження, яке у вагітних після застосування лікувальних циклів і допоміжних репродуктивних технологій маніфестує вже від початку вагітності.

Відмічено підвищення концентрації кортизолу вже на початку гестації в першому триместрі у вагітних I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) груп, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієнток на рівні фізіологічної норми. У третьому триместрі виявлено подальше підвищення кортизолу, як у жінок із безплідністю в

анамнезі (I–III групи), так і в тих, які не мали безплідності в минулому (IV група).

Індекс вільного тестостерону у вагітних I та III груп, як у першому (65,4% і 76,9%), так і в третьому триместрах (69,2% і 84,6%), був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Дигідротестостерон у вагітних I та III груп, як у першому (61,5% і 84,6%), так і в третьому триместрах (65,4% і 92,3%) перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Dreval' AV. (2016). Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachev. Moskva: GEOTAR-Media: 148–157. [Древаль АВ. (2016). Эндокринология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 148–157].
- ESHRE. (2019). Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. Early Pregnancy Guideline Development Group: 2.
- Kalugina LV, Tatarchuk TF. (2018). Novi mozhy'vosti korekciyi metabolichny'x porushen' u zhinok z SPKYa. Reprodukty'vna endokry'nologiya. 39: 27–32. [Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. (2018). Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 39: 27–32].
- Mezhdunarodny'e rekomendacii po ocenivaniyu i upravleniyu SPKYa-2018. (2018). Novy'e rekomendacii po menedzhmentu paczientok s sindromom polikistozny'kh yaichnikov (SPKYa). Slovo o zdorove: 16. [Международные рекомендации по оцениванию и управлению СПКЯ-2018. (2018). Новые рекомендации по менеджменту пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Слово о здоровье: 16].
- Molchanova EV. (2015). Profilaktika akusherskikh i perinatal'ny'kh oslozhnenij u zhenshin posle e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya metodom intracitoplazmaticheskogo vvedeniya spermatozoidov v yajczekletku: avtoref. dis. kand. med. nauk. Kiev: 18. [Молчанова ЕВ. (2015). Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин после экстракорпорального оплодотворения методом интрацитоплазматического введения сперматозоидов в яйцеклетку: автореф. дис. канд. мед. наук. Киев: 18].
- Naczional'ny'j konsensus po vedeniyu paczientov s giperandrogeniej. (2016). Reproduktyvna endokry'nologiya. Kiev. 4 (30): 15. [Национальный консенсус по ведению пациенток с гиперандрогенией. (2016). Репродуктивная эндокринология. Киев. 4 (30): 15].
- Pirogova VI. (2019). Sovremenny'e trendy' v lechenii sindroma polikistozny'kh yaichnikov. Zdorov'e Ukrainy. 2 (34): 28–29. [Пирогова ВИ. (2019). Современные тренды в лечении синдрома поликистозных яичников. Здоровье Украины. 2 (34): 28–29].

Відомості про авторів:

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

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

Стаття надійшла до редакції 11.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 614.2:618.17/.5-055.2-053.86-06:618.111-039.12

У.С. Дорофеева, О.Г. Бойчук

Медико-соціальні особливості пацієнток пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 14-19; doi 10.15574/HW.2022.159.14

For citation: Dorofeieva US, Boichuk OG. (2022). Medical and social characteristics of late reproductive age patients with reduced ovarian reserve. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 14-19; doi 10.15574/HW.2022.159.14.

Мета — визначити медико-соціальні особливості пацієнток пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом.

Матеріали та методи. 130 пацієнток після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) розподілено на групи згідно з критеріями POSEIDON. Основну групу, яку становили 80 пацієнток старшого репродуктивного віку (від 35 років), розділено на 2 підгрупи згідно з критеріями POSEIDON. Підгрупу 1 становили 34 жінки з прогнозованою бідною відповіддю на контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) — група 4 за POSEIDON; підгрупу 2 — 46 пацієнток із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС — група 2 за POSEIDON. Групу порівняння становили 50 пацієнток віком до 35 років із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС — група 1 за POSEIDON. Оцінено якість життя за опитувальником «FertiQoL», наявність і ступінь депресії — за методикою В. Зунга.

Результати. Частка жінок віком від 40 років серед пацієнток після застосування програм ДРТ з прогнозовано поганою відповіддю на КОС у 3 рази більша порівняно з прогнозовано нормальними відповідцями (32,4% проти 10,9%), що відображає визначальну роль віку жінки в зниженні оваріального резерву. Значна частка жінок цієї категорії відмічає таку шкідливу звичку, як куріння (17,6%), третина — малорухливий спосіб життя (32,4%) та стреси (29,4%), а 26,5% — порушення режиму дня і праці. Проблеми з репродукцією позначаються на якості життя жінок та обумовлюють психологічні зміни. Понад третина (35,3%) жінок оцінює стан власного здоров'я як поганий і дуже поганий, а більшість (53,0%) незадоволена якістю життя. Найбільше від проблем із фертильністю страждає емоційна сфера (оцінка — $45,3 \pm 2,2$), знижена й оцінка психічного та фізичного здоров'я, а також соціального функціонування. Хоча пацієнтки досить високо оцінюють якість наданого лікування, однак його переносимість у цих жінок гірша. При цьому психологічний стан половини жінок оцінюється як субдепресивний або маскована депресія (52,9%), а депресія діагностована в 14,7% респонденток.

Висновки. Встановлені медико-соціальні особливості жінок пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом (куріння, порушення режиму дня та праці, малорухливий спосіб життя, стреси, низька якість життя, субдепресивний та депресивний стани) вказують на необхідність додаткового введення заходів із корекції способу життя та методик психокорекції до програм підготовки до ДРТ. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: безпліддя, старший репродуктивний вік, знижений оваріальний резерв, допоміжні репродуктивні технології, якість життя, депресія.

Medical and social characteristics of late reproductive age patients with reduced ovarian reserve

U.S. Dorofeieva, O.G. Boichuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

Purpose — to determine medical and social features of patients of late reproductive age with reduced ovarian reserve.

Materials and methods. 130 patients with assisted reproductive technologies (ART) programs were divided into groups according to POSEIDON criteria. The main group of 80 patients of older reproductive age (35 years and older) is divided into 2 subgroups according to the POSEIDON criteria. Subgroup 1 consisted of 34 women with a predicted poor response to controlled ovarian stimulation (COS) — group 4 according to POSEIDON. Subgroup 2 — 46 patients with a predicted normal response to COS (POSEIDON group 2). The comparison group consisted of 50 patients under 35 years of age with a predicted normal response to COS (POSEIDON group 1). The quality of life was assessed according to the FertiQoL questionnaire, the presence and degree of depression according to the method of V. Zung.

Results. The share of women aged 40 and older among patients with ART programs with a predicted poor response to COS is 3 times higher than the predicted normal respondents (32.4% vs. 10.9%), which reflects the decisive role of women's age in reducing ovarian reserve. A significant proportion of women in this category report such a bad habit as smoking (17.6%), the third — a sedentary lifestyle (32.4%) and stress (29.4%), 26.5% — a violation of the daily routine and work. Problems with reproduction affect the quality of life of women and cause psychological changes. More than a third of women (35.3%) rate their health as poor and very poor, and more than half (53.0%) are dissatisfied with their quality of life. The emotional sphere suffers the most from fertility problems (score — 45.3 ± 2.2), and the assessment of mental and physical health and social functioning is reduced. Although patients appreciate the quality of treatment, its tolerability is worse in these women. At the same time, the psychological state of half of women is assessed as subdepressive or masked depression (52.9%), and depression was diagnosed in 14.7% of respondents.

Conclusions. Established medical and social characteristics of women of late reproductive age with reduced ovarian reserve (smoking, daily and work disorders, sedentary lifestyle, stress, low quality of life, subdepressive and depressed state) indicate the need for additional inclusion in ART training programs lifestyle and methods of psychocorrection.

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: infertility, older reproductive age, reduced ovarian reserve, assisted reproductive technologies, quality of life, depression.

Пізній репродуктивний вік матері є важливою медико-соціальною проблемою. У цей час частка жінок, які відкладають народження дитини до кінця 3-го — початку 4-го десятиліття життя, значно зросла, особливо в західних суспільствах [10].

Репродуктивне старіння є природним процесом, який відбувається у всіх жінок, супроводжується зниженням оваріального резерву, у кінцевому підсумку призводить до менопаузи.

Оваріальний резерв — це функціональний резерв яєчника, що визначає його здатність до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною. Ряд авторів визначають оваріальний резерв як здатність яєчників адекватно відповідати на оваріальну стимуляцію зростанням повноцінних фолікулів, що містять здорові яйцеклітини. Оваріальний резерв відображає кількість фолікулів, що знаходяться в яєчниках (примордіальний пул і фолікули, що ростуть), і залежить від фізіологічних і патологічних факторів [5,8].

Окрім безпосереднього постійного удосконалення методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), у період підготовки жінки до їх застосування слід враховувати додаткові фактори, що можуть вплинути на їх успішність, такі як наявність коморбідної соматичної патології та психоемоційних порушень [1].

Небажана бездітність є основним наслідком затримки материнства. Психологічно та соціально бездітність пов'язана з вищими показниками низької самооцінки, депресії, розлучення партнерів і навіть вищими показниками смертності [3].

Багато авторів вказують на те, що лікування безпліддя обтяжене сильним стресом; тому психологічну допомогу слід надавати відповідно до індивідуальних потреб одночасно з лікуванням, яке надає сучасна репродуктивна медицина [7,9].

Мета дослідження — визначити медико-соціальні особливості пацієнок пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом.

Матеріали та методи дослідження

До комплексного дослідження залучено 130 пацієнок після застосування програм ДРТ. Дослідження виконано на базі ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України. Виокремлення груп здійснено згідно з критеріями POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number)

для прогнозування «бідної» відповіді на контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) з урахуванням віку. На думку авторів [6], у таких критеріях враховують і якість зниження якості ооцитів у пацієнок віком від 35 років: кількість ооцитів, необхідних для отримання принаймні одного еуплоїдного ембріона для перенесення в кожного пацієнта, оцінюють у 12 ооцитів для групи 4 POSEIDON. Групу порівняння становили 50 пацієнок молодшого репродуктивного віку (до 35 років) із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС, яку визначали на основі маркерів оваріального резерву, зокрема, кількість антральних фолікулів (КАФ) ≥ 5 і рівень антимюллерового гормона (АМГ) $\geq 1,2$ нг/мл (група 1 за POSEIDON). Основну групу становили 80 пацієнок старшого репродуктивного віку (від 35 років), розподілених на 2 підгрупи згідно з критеріями POSEIDON. Підгрупу 1 становили 34 жінки з прогнозованою бідною відповіддю на КОС, зокрема, КАФ < 5 або АМГ $< 1,2$ нг/мл (група 4 за POSEIDON), які наполягали на використанні власного генетичного матеріалу і відмовилися від кріоконсервації; підгрупу 2 становили 46 пацієнок із прогнозованою нормальною відповіддю на КОС, зокрема, КАФ ≥ 5 і АМГ $\geq 1,2$ нг/мл (група 2 за POSEIDON).

Для оцінки якості життя обрано спеціалізований опитувальник «FertiQoL» — перший, визнаний на міжнародному рівні інструмент для вимірювання якості життя людей, які мають проблеми з фертильністю. «FertiQoL» створений за ініціативою двох найбільших репродуктивних медичних товариств. Зокрема, Європейське товариство репродукції та ембріології людини (ESHRE) та Американське товариство репродуктивної медицини (ASRM) оцінюють вплив проблем фертильності в різних сферах життя, наприклад, на загальне здоров'я, самосприйняття, емоції, партнерські відносини, сімейні та соціальні стосунки, роботу та плани на майбутнє. Крім того, додатковий модуль «FertiQoL Treatment» оцінює навколишнє середовище та переносимість лікування безпліддя. Валідність опитувальника підтвердила низка досліджень, зокрема, його неодноразово використовували і українські дослідники для обстеження різноманітних категорій пацієнтів із проблемами репродукції [2]. Для оцінки наявності та ступеня депресії обстежених пацієнок використано методику диференційної діагностики депресивних станів В. Зунга [4].

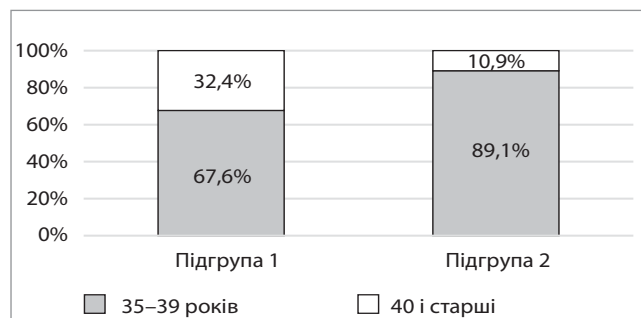


Рис. 1. Розподіл пацієток основної групи за віком залежно від прогнозованої відповіді

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

Статистичну обробку матеріалу проведено методами варіаційного та графічного аналізу з використанням критеріїв Стьюдента і Фішера, стандартних і спеціалізованих комп'ютерних програм. Методи описової статистики кількісних змінних із нормальним розподілом включали міри центральної тенденції — оцінку середнього та стандартного відхилення ($M \pm m$). Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках — n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснено за допомогою критерію Стьюдента, а в разі категоріальних змінних — за допомогою точного критерію Фішера. Розраховано рівень значущості (p), критичним прийнято рівень 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

За віком жінки розподілені так, як наведено

на рис. 1. Хоча в обох групах переважну більшість становили жінки віком до 40 років, частка осіб віком від 40 років у підгрупі з прогнозовано поганою відповіддю на КОС була в 3 рази більшою щодо прогнозовано нормальних відповідачів (32,4% проти 10,9% відповідно в підгрупах 1 і 2, $p < 0,05$), що відображає визначальну роль віку жінки в зниженні оваріального резерву і відповідно бідній відповіді на КОС.

Аналіз соціально-побутових факторів (табл. 1) також виявив певні відмінності між групами. Так, у підгрупі 1 відмітили наявність такої шкідливої звички, як куріння, 6 (17,6%) пацієток, що достовірно перевищувало показник і підгрупи 2, і групи порівняння (4,3% та 4,0% відповідно, $p < 0,05$ відносно кожної групи). Також достовірно вищою була частота таких негативних факторів, як порушення режиму дня і праці (26,5% проти 10,9% і 10,0%, $p < 0,05$) та малорухливий спосіб життя (32,4% проти 15,2% і 8,0%, $p < 0,05$). Майже третина жінок підгрупи 1 вказала на наявність стресів, як у побуті, так і на роботі (29,4% проти 13,0% і 12,0%, $p < 0,05$).

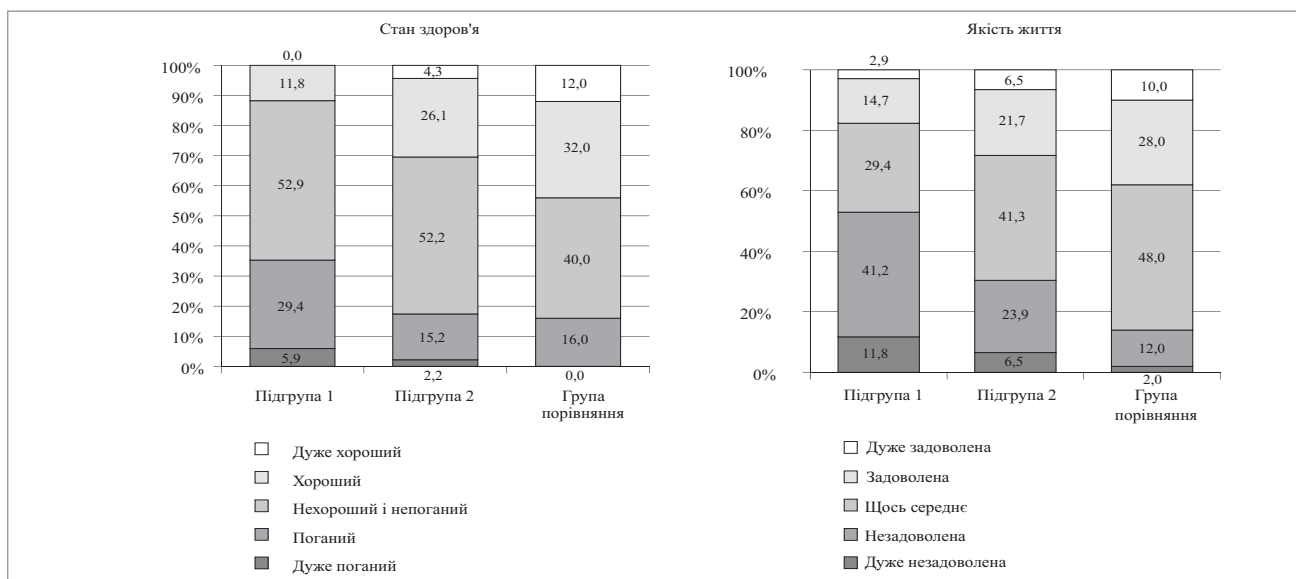
На початку опитувальника «FertiQoL» було 2 запитання, в яких респондентка оцінювала стан власного здоров'я та якість життя (рис. 2).

Найменша частка жінок у підгрупі 2 та групі порівняння оцінила стан власного здоров'я, як дуже хороший, у підгрупі 1 таку оцінку не обрала жодна пацієтка. Найбільша частка жінок у всіх групах обрала відповідь «нехороший і непоганий»: близько половини пацієток основної групи (52,9% і 52,2% у підгрупах 1 і 2, $p > 0,05$) та 40,0% у групі порівняння. Понад третина (35,4%) респонденток підгрупи 1 обрала відповідь «поганий» і «дуже поганий», що в 2 рази більше, ніж у підгрупі 1 та групі порівняння (17,4% і 16,0% відповідно, $p < 0,05$). Ще ниж-

Аналіз соціально-побутових факторів у пацієток

Таблиця 1

Фактор	Основна група				Група порівняння, n=50	
	підгрупа 1, n=34		підгрупа 2, n=46		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Шкідливі звички:						
надмірне вживання алкоголю	3	8,8	3	8,7	2	4,0
куріння	6	17,6**	2	4,3	2	4,0
Порушення режиму дня і праці	9	26,5**	5	10,9	5	10,0
Малорухливий спосіб життя	11	32,4**	7	15,2	4	8,0
Стреси	11	29,4**	6	13,0	6	12,0
Стреси в побуті	9	23,5**	5	10,9	5	10,0
Стреси на роботі	7	20,6	6	13,0	7	14,0



Примітки: * – різниця достовірна щодо групи порівняння; # – різниця достовірна щодо підгрупи 2.

Рис. 2. Розподіл пацієток за оцінкою стану власного здоров'я та задоволення якістю життя

че пацієтки підгрупи 1 оцінили якість життя, половина з них була нею незадоволена або дуже незадоволена (53,0% проти 30,4% і 14,0%, $p < 0,05$).

Згідно з опитувальником «FertiQoL», найгірша оцінка якості життя відмічалася в пацієток підгрупи 1 (табл. 2), хоча тенденція до погіршення спостерігалася і в підгрупі 2. Найбільше від проблем із фертильністю страждала емоційна сфера (почуття нездатності впоратися з проблемою, ревності, образи, відчуття горя, постійні коливання від надії до відчаю, смуток, депресія, дратівливість). Середня масштабована оцінка для цієї підшкали в підгрупі 1 була найнижчою з усіх шкал і достовірно нижчою відносно підгрупи 1 і групи порівняння ($45,3 \pm 2,2$ проти $54,6 \pm 2,3$ і $59,4 \pm 1,3$ відповідно,

$p < 0,05$). Достовірно нижчою відносно групи порівняння була оцінка за шкалами «Психічне та фізичне здоров'я» (зниження уваги, здатності до концентрації, відчуття нездатності реалізувати плани, виснаження, втоми, фізичного дискомфорту) та «Соціальна сфера» (незадоволеність підтримкою друзів, сім'ї, відчуття соціальної ізоляції, неповноцінності відносно людей, у яких є діти, тиску суспільства щодо необхідності мати дітей).

При цьому оцінка стосунків із партнером (шкала «Стосунки») була досить низькою у всіх групах обстежених (невдоволення сексуальними відносинами, недостатня ніжність, зниження почуття відданості, взаєморозуміння), достовірної різниці по групах не виявлено, хоча дещо нижчою була оцінка в підгрупі 2:

Якість життя жінок за опитувальником «FertiQoL» (M±m)

Таблиця 2

Шкала опитувальника	Основна група		Група порівняння, n=50
	підгрупа 1, n=34	підгрупа 2, n=46	
Загальна оцінка	57,3±2,1*	61,4±3,5*	69,8±2,3
Основна частина	50,7±1,9*	53,7±2,8*	61,6±1,7
Емоційна сфера	45,3±2,2*#	54,6±2,3	59,4±1,3
Психічне та фізичне здоров'я	49,2±2,0*	58,1±1,9	63,7±2,2
Стосунки	51,2±3,2	46,4±2,8	52,5±3,4
Соціальна сфера	58,3±2,6*	60,1±1,8	65,6±2,4
Додаткова частина (лікування)	64,3±2,1*	69,5±2,0	75,7±2,6
Оточення	67,4±2,2*	72,3±2,6	77,9±2,8
Переносимість	59,2±2,0*	64,1±1,6*	73,4±2,7

Примітки: * – різниця достовірна щодо групи порівняння; # – різниця достовірна щодо підгрупи 2.



Рис. 3. Розподіл пацієток за шкалою депресивних станів В. Зунга

46,4±2,8 проти 51,2±3,2 і 52,5±3,4 у підгрупі 1 і групі порівняння ($p>0,05$). Інтегральна оцінка всіх шкал основної частини опитувальника показала достовірно нижчий результат у жінок основної групи: 50,7±1,9 і 53,7±2,8 у підгрупах 1 і 2 проти 61,6±1,7 у групі порівняння, $p<0,05$).

За шкалами додаткової частини опитувальника, що стосуються ставлення до лікування, отримано відносно вищі оцінки (табл. 2), ніж за основною шкалою, проте в основній групі вони нижчі щодо групи порівняння переважно за рахунок респонденток підгрупи 1. Так, за шкалою «Оточення» (доступність і задоволення рівнем та якістю медичних послуг, ставлення медперсоналу, якість інформації про лікування) оцінка у підгрупі 1 становила 64,3±2,1 проти 77,9±2,8 у групі порівняння, $p<0,05$, оскільки пацієнтки лікувалися в одному закладі, така розбіжність викликана суб'єктивністю сприйняття криз призму власних відчуттів. За шкалою «Переносимість» (негативний вплив лікування на настрій та професійну діяльність, переносимість процедур та препаратів, побічні ефекти) найнижчою також виявилась оцінка в підгрупі 1 (59,2±2,0 проти 73,4±2,7 у групі порівняння, $p<0,05$), що відобразилось у достовірно нижчій узагальненій оцінці якості життя в аспекті лікування безпліддя (64,3±2,1 проти 73,4±2,7 відповідно, $p<0,05$).

Підрахунок загальної оцінки якості життя за опитувальником «FertiQoL» підтвердив її зниження в підгрупах 1 і 2: 57,3±2,1 і 61,4±3,5 проти 69,8±2,3 у групі порівняння ($p<0,05$).

Для оцінки наявності та ступеня депресії обстежених пацієток використано методику диференційної діагностики депресивних

станів В. Зунга, результати застосування якої наведено на рис. 3. Тоді як стан переважної більшості пацієток після застосування програм ДРТ підгрупи 2 та групи порівняння (62,2% і 74,0%) оцінено як легка депресія ситуативного або невротичного генезу, стан половини жінок підгрупи 1 оцінено як субдепресивний або маскована депресія (52,9% проти 26,1% і 10,0% у підгрупах 2 та в групі порівняння, $p<0,05$) або депресія (14,7% проти 4,3% і 4,0% відповідно, $p<0,05$ щодо групи порівняння) і тільки в 2 (5,9%) жінок депресія відсутня. Середня бальна оцінка становила (63,4±3,8 балу в підгрупі 1 проти 58,3±2,9 і 51,6±3,2 балу в підгрупі 2 та групі порівняння, $p<0,05$ щодо групи порівняння).

Висновки

Частка жінок віком від 40 років серед пацієток після застосування програм ДРТ із прогнозовано поганою відповіддю на КОС у 3 рази більша щодо прогнозовано нормальних відповідачів (32,4% проти 10,9%), що відображає визначальну роль віку жінки в зниженні оваріального резерву.

Значна частка жінок цієї категорії відмічає таку шкідливу звичку, як куріння (17,6%), третина – малорухливий спосіб життя (32,4%) та стреси (29,4%), а 26,5% – порушення режиму дня і праці.

Проблеми з репродукцією позначаються на якості життя жінок та обумовлюють психологічні зміни. Понад третина (35,3%) жінок оцінює стан власного здоров'я як поганий і дуже поганий, а більшість (53,0%) незадоволена якістю життя. Найбільше від проблем із фертильністю страждає емоційна сфера (оцінка – 45,3±2,2), знижена й оцінка психічного та фізичного здоров'я та соціального функціонування. Хоча пацієнтки досить високо оцінюють якість наданого лікування, його переносимість у цих жінок гірша. При цьому психологічний стан половини жінок оцінюється як субдепресивний або маскована депресія (52,9%), а депресія діагностована в 14,7% респонденток.

Встановлені медико-соціальні особливості жінок пізнього репродуктивного віку зі зниженим оваріальним резервом вказують на необхідність додаткового введення заходів із корекції способу життя та методик психокорекції до програм підготовки до ДРТ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Lітература

1. Bellver J, Donnez J. (2019). Introduction: Infertility etiology and offspring health. *Fertil Steril.* 111 (6): 1033–1035. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.043.
2. Boivin J, Takefman J, Braverman A. (2011). The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. *Hum Reprod.* 26 (8): 2084–2091. doi: 10.1093/humrep/der171.
3. Cil AP, Turkgeldi L, Seli E. (2015). Oocyte cryopreservation as a preventive measure for age-related fertility loss. *Semin Reprod Med.* 33 (6): 429–435. doi: 10.1055/s-0035-1567819.
4. Dunstan DA, Scott N. (2019). Clarification of the cut-off score for Zung's self-rating depression scale. *BMC Psychiatry.* 19 (1): 177. doi: 10.1186/s12888-019-2161-0. PMID: 31185948; PMCID: PMC6558728.
5. Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. (2019). Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10: 281. doi: 10.3389/fendo.2019.00281.
6. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. (2018). Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 16 (1): 20. doi: 10.1186/s12958-018-0342-1.
7. Nagórska M, Obrzut B, Ulman D, Darmochwał-Kolarz D. (2021). The Need of Personalized Medicine in Coping with Stress during Infertility Treatment. *J Pers Med.* 11 (1): 56. doi: 10.3390/jpm11010056.
8. Parry JP, Koch CA. (2019). Ovarian Reserve Testing. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc: 2000.
9. Rooney KL, Domar AD. (2018). The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 20 (1): 41–47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney.
10. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A, ESHRE Reproduction and Force Society Task. (2012). Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update.* 18: 29–43. doi: 10.1093/humupd/dmr040.

Відомості про авторів:

Дорофєєва Ульяна Сергіївна — аспірант каф. акушерства і гінекології ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +38(0342) 55-31-65. <https://orcid.org/0000-0001-7114-4720>.

Бойчук Олександра Григорівна — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. +38(0342) 55-31-65. <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>.

Стаття надійшла до редакції 15.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 618.3/7-06:578.834:616.988.7-039

А.В. Балан

Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних та частота виникнення перинатальних ускладнень залежно від ступеня тяжкості захворювання

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 20-25; doi 10.15574/HW.2022.159.20

For citation: Balan AV. (2022). The features of coronavirus disease in pregnant women and the frequency of perinatal complications depending on the severity of the course of this disease. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 20-25; doi 10.15574/HW.2022.159.20

Мета — проаналізувати клініко-лабораторні зміни у вагітних із коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості; встановити частоту виникнення гестаційних ускладнень залежно від перебігу цього захворювання.

Матеріали та методи. До клініко-лабораторного обстеження залучено 120 вагітних основної групи з коронавірусною хворобою. Контрольну групу становили 40 жінок із терміном гестації від 22 до 41 тижня, перебіг вагітності у яких не був ускладнений коронавірусною хворобою.

Перебіг коронавірусної інфекції та її вплив на вагітність оцінено за результатами загальноклінічного, лабораторного та інструментального обстеження.

Результати. Обстежені жінки проходили лікування в період 2021–2022 рр. в КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Легкий перебіг коронавірусної хвороби діагностували у 48 (40%) вагітних, а середнього ступеня тяжкості — у 72 (60%) жінок. Симптоми коронавірусної хвороби, що відмічали вагітні: гіпертермія — t тіла $\geq 37,0^\circ\text{C}$ (85 (70,8%) вагітних), загальна слабкість (103 (85,8%) вагітних), втрата відчуттів запаху та смаку (27 (22,5%) вагітних), катаральні явища (69 (57,5%) вагітних).

Зниження сатурації до 92–94% відмічали у 18 (15%) вагітних.

Виявили такі ускладнення перебігу вагітності: загрозу передчасних пологів, багатоводдя, затримку росту плода, структурні зміни плаценти за даними ультразвукового дослідження плода, порушення плодово-плацентарного кровотоку I–II ст.

Висновки. За даними аналізу встановили певні особливості клінічних і лабораторних проявів коронавірусної хвороби. Найпоширенішими клінічними проявами були гіпертермія та загальна слабкість. Особливості змін лабораторних показників крові такі: лейкопенія, лімфоцитопенія, підвищення показників С-реактивного білка та D-димера, зниження активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення протромбінового часу та підвищення загального фібриногену. Найпоширенішими ускладненнями у вагітних із легким і середнім перебігом коронавірусної хвороби були загроза передчасних пологів, структурні зміни плаценти та маловоддя.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, вагітні, екстрагенітальна патологія, гестаційні ускладнення.

The features of coronavirus disease in pregnant women and the frequency of perinatal complications depending on the severity of the course of this disease

A. V. Balan

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

CNE «Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine», Ukraine

Purpose — to analyze clinical and laboratory changes in women with mild to moderate coronavirus disease, the frequency of gestational complications depending on the course of the disease.

Materials and methods. 120 pregnant women of the main group with coronavirus disease were involved in the clinical and laboratory examination. The control group consisted of 40 women with gestational age from 22 to 41 weeks, whose pregnancy was not complicated by coronavirus disease.

The course of the disease and the impact of coronavirus infection on the course of pregnancy were evaluated by the results of general — clinical, laboratory and instrumental examinations.

Results. The surveyed women underwent treatment in the period from 2021 to 2022 at the Communal Non-profit Enterprise «Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine».

The mild course of disease had 48 (40%) pregnant women, the course of coronavirus disease of moderate severity had 72 (60%) pregnant women.

Symptoms of coronavirus disease observed in pregnant women: hyperthermia — body $t \geq 37,0^\circ\text{C}$ (85 (70,8%) women), general weakness (103 (85,8%) women), loss of smell and taste (27 (22,5%) women), catarrhal phenomena (69 (57,5%) women).

Decrease in saturation to 92–94% was noted at 18 (15%) pregnant women.

The following complications of pregnancy were observed: the threat of premature birth, oligohydramnios, polyhydramnios, fetal growth retardation, structural changes in the placenta according to ultrasound examination of the fetus, violation of fetal-placental blood flow I–II centuries.

Conclusions. Given the data of the analysis, it is possible to identify certain features of clinical and laboratory manifestations of coronavirus disease. The most common clinical manifestations are hyperthermia and general weakness. Features of changes in laboratory blood parameters are as follows: leukopenia, lymphocytopenia, increased C-reactive protein and D-dimer, decreased activated partial thromboplastin time, increased prothrombin time, increased total fibrinogen. The most common complications in pregnant women with mild to moderate coronavirus disease: the risk of premature birth, structural changes of the placenta and oligohydramnios.

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

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: coronavirus disease, pregnant women, extragenital pathology, complications of pregnancy.

Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 року [14] — це інфекційна хвороба, уперше виявлена в людини в грудні 2019 року в м. Ухань, Центральний Китай. Етіологічним фактором хвороби став коронавірус SARS-CoV-2, циркуляція якого в людській популяції була до грудня 2019 року невідомою.

Пандемію цієї хвороби Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала надзвичайною ситуацією в галузі міжнародної охорони здоров'я та внесла заходи з боротьби проти неї до тимчасових рекомендацій згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 р. [12]. Щоб уникнути стигматизації, пов'язаної з географічним регіоном, де виникли перші випадки захворювання, а також із расовою приналежністю чи певною етнічною групою, ВООЗ затвердила зрештою офіційну назву захворювання як «коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19)».

На цей час тривають численні наукові та клінічні дослідження, які поглиблено досліджують етіологічні форми вірусу, особливості мутацій вірусів, перебіг захворювання, ускладнення та способи його лікування [2].

Клінічна картина зазвичай відповідає респіраторній інфекції з варіацією тяжкості симптомів від легкого захворювання, подібного на застуду, до тяжкої вірусної пневмонії, що призводить до потенційно смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому. До характерних симптомів належать лихоманка, кашель і задишка. Слід зазначити, що деякі пацієнти мають безсимптомний перебіг захворювання [6,9].

Оскільки COVID-19 швидко поширюється, турбота про майбутнє матері й безпеку плода стають серйозною проблемою сучасної практичної медицини. Зважаючи на те, що вагітні жінки перебувають у стані фізіологічної імуні-депресії з пригніченням клітинної ланки імунітету, вони належать до групи високого ризику щодо розвитку тяжкого перебігу хвороби та загрозливих ускладнень від COVID-19, зокрема пневмонії, тромбоемболії легеневої артерії та дихальної недостатності [13,15].

З урахуванням особливостей імунної системи вагітні жінки належать до найчутливішої групи за розвитком захворювання та ускладнень порівняно із загальною популяцією, як це спостерігається при інших вірусних респіраторних інфекціях [1,4,10,11].

Особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних недостатньо вивчені, відкритими залишаються питання щодо розвитку фетоплацентарних порушень, виникнення маловоддя, структурних змін плаценти. Не висвітлені питання порушення плодово-плацентарного кровотоку залежно від терміну вагітності, особливостей розвитку затримки розвитку плода та перинатальних втрат [3,16,17].

На сьогодні актуальними залишаються питання тактики ведення вагітних, профілактики перинатальних наслідків і тактики ведення пологів у жінок на тлі коронавірусної хвороби.

Мета дослідження — проаналізувати клініко-лабораторні зміни у вагітних жінок із коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості; виявити частоту виникнення гестаційних ускладнень залежно від перебігу цього захворювання.

Матеріали та методи дослідження

До клініко-лабораторного обстеження залучено 120 вагітних основної групи з коронавірусною хворобою. Контрольну групу становили 40 жінок із терміном гестації від 22 до 41 тижня, перебіг вагітності в яких не був ускладнений коронавірусною хворобою. Проведено аналіз перебігу вагітності, перебігу захворювання, частоти виникнення ускладнень перебігу вагітності. Критерії залучення досліджуваних: вагітні жінки з коронавірусною хворобою легкого та середнього ступеня тяжкості, віком від 18 до 40 років (середній вік — 30,1 року), із терміном вагітності від 22 до 40 тижнів, одноплідна вагітність. Критерії вилучення досліджуваних: наявність гострої інфекційної патології (ВІЛ-інфекція, гострий вірусний гепатит, TORCH-інфекція), соматична патологія в стадії декомпенсації (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гостра і хронічна ниркова недостатність), шкідливі звички, багатоплідна вагітність.

Перебіг коронавірусної інфекції та її вплив на перебіг вагітності оцінено за результатами: загальноклінічного обстеження, лабораторного обстеження (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, С-реактивний білок, D-димер), інструментального обстеження (кардіотокографічне дослідження, пульсоксиметрія).

Для проведення загального аналізу крові використано аналізатор гематологічний автоматичний «RT-7600», виробник «Rayto Electronics». Клінічні дослідження проведено



Рис. 1. Розподіл обстежуваних вагітних за терміном гестації



Рис. 2. Розподіл вагітних за ступенем тяжкості коронавірусної хвороби

на підставі колориметричного та імпедансного методу.

Для біохімічного дослідження крові застосовано аналізатор біохімічний автоматичний «BS-240» виробник «Mindray», із використанням реактивів виробництва «Mindray», дотримуючись таких принципів аналізу: колориметрія, помутніння, метод ISE.

Для проведення коагулограми використано гемокоагулометр 2-канальний напівавтоматичний «Helena C2».

D-димер визначено за методом хемілюмінесценції з використанням аналізатора «Immulite 2000XPi».

Кардіотокографічне дослідження вагітних здійснено за допомогою фетального монітора «Avalon FM20» із визначенням показників серцевої діяльності: базального ритму, частоти і амплітуди осциляцій, акцелерацій, децелерацій. Оцінено функціональний стан плода за шкалою Фішера.

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

Для збору та обробки результатів досліджень побудовано базу даних у форматі «Microsoft Excel 2010». Розрахунок показників здійснено за допомогою програмного забезпечення «Statistica for Windows 6.0» (Statsoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік обстежуваних вагітних становив 30,8 року.

Обстежені жінки проходили лікування в період 2021–2022 рр. у КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Вагітні з легким перебігом коронавірусної хвороби перебували на амбулаторному лікуванні під наглядом акушера-гінеколога та лікаря-інфекціоніста. Вагітні з коронавірусною хворобою середнього ступеня тяжкості перебували на стаціонарному лікуванні. Термін гестації на момент проявів симптомів коронавірусної хвороби у 82 (68,3%) жінок становив від 22 до 37 тижнів, у 38 (31,7%) жінок – ≥ 37 тижнів (рис. 1).

Екстрагенітальна патологія відмічалася в 33 (27,5%) вагітних основної групи та в 9 (22,5%) жінок контрольної групи (табл. 1).

Серед вагітних основної групи легкий перебіг коронавірусної хвороби спостерігався у 48 (40%) жінок, середнього ступеня тяжкості – у 72 (60%) вагітних (рис. 2).

Таблиця 1

Частота екстрагенітальних захворювань в обстежуваних вагітних (%)

Екстрагенітальні захворювання	Група	
	основна, n=120	контрольна, n=40
Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту	9,09	–
Гіпотиреоз	18,2	22,2
Аутоімунний тиреоїдит	21,2	33,3
Варикозне розширення вен	15,2	11,1
Артеріальна гіпертензія	6,06	–
Хронічний пієлонефрит	9,09	22,2
Хронічні захворювання дихальної системи	6,06	–
Фібroadенома молочної залози	12,1	11,1
Вроджена тромбофілія	3,03	–

Симптоми коронавірусної хвороби, що відмічали вагітні, були такими: гіпертермія – t тіла $\geq 37,0^{\circ}\text{C}$ (85 (70,8%) вагітних), загальна слабкість (103 (85,8%) вагітні), втрата відчуттів запаху та смаку (27 (22,5%) вагітних), катаральні явища (69 (57,5%) вагітних).

Під час обстеження вагітних тахікардія відмічалася у 78 (65%), сатурація $\geq 95\%$ – у 102 (65%) вагітних, зниження сатурації до 92–94% – у 18 (15%) вагітних, ця група вагітних отримувала кисневу терапію через лицеву маску за допомогою кисневого концентратора зі швидкістю 3–5 л/хв.

Усім вагітним незалежно від перебігу коронавірусної хвороби проводилося ультразвукове дослідження легень. У 66 (58,0%) вагітних діагностувалася пневмонія з різним ступенем ураження легень (табл. 2).

Відмічалися такі зміни лабораторних показників: лейкопенія – в 29 (24,2%) вагітних основної групи і в 2 (5,0%) жінок контрольної групи; лейкоцитоз – відповідно у 45 (37,5%) і в 5 (12,5%) вагітних; зміни в лейкоцитарній формулі (лімфоцитопенія – відповідно у 64 (53,3%) і в 5 (12,5%) жінок); анемія легкого та середнього ступеня – в 26 (21,7%) вагітних основної групи і в 3 (7,5%) жінок контрольної групи; зниження кількості тромбоцитів $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ – відповідно у 18 (15,0%) і 5 (12,5%) вагітних, а тромбоцитоз $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$ – відповідно у 3 (2,5%) і в 1 (2,5%) жінки; підвищення показників С-реактивного білка – відповідно у 82 (68,3%) і в 7 (17,5%) вагітних; підвищення D-димера – у 95 (79,2%) і в 11 (27,5%) жінок.

Таблиця 2
Частота виникнення симптомів коронавірусної хвороби в обстежуваних вагітних (%)

Симптом	Частота виникнення
Гіпертермія	70,8
Катаральні явища	57,5
Загальна слабкість	85,8
Втрата відчуттів запаху та смаку	22,5
Тахікардія	93,0
Сатурація $\leq 94\%$	15,0
Пневмонія	58,0

У біохімічному дослідженні крові відзначалися такі зміни: підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) – у 16 (13,3%) вагітних основної групи та в 1 (2,5%) жінки контрольної групи; підвищення аспартатамінотрансферази (АСТ) – у 20 (16,7%) вагітних основної групи; підвищення лужної фосфатази – у 9 (7,5%) жінок основної групи, а підвищення креатиніну – у 25 (20,8%) вагітних основної групи і в 3 (7,5%) жінок контрольної групи.

У коагулограмі вагітних відмічалися такі зміни: зниження активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) – у 25 (20,8%) вагітних основної групи і в 2 (5,0%) жінок контрольної групи; зниження протромбінового часу (ПЧ) – у 8 (6,7%) вагітних основної групи, збільшення ПЧ – у 66 (55,0%) вагітних основної групи і в 11 (27,5%) жінок контрольної групи; підвищення фібриногену загального – відповідно в 42 (35,0%) і 7 (17,5%) жінок (табл. 3).

Під час дослідження ретельна увага зверталася на перебіг вагітності на тлі коро-

Зміни лабораторних показників (%)

Таблиця 3

Показник	Група	
	основна, n=120	контрольна, n=40
Гемоглобін < 110 г/л	21,7	7,5
Тромбоцити до $150 \times 10^9/\text{л}$	15,0	2,5
Тромбоцити $> 400 \times 10^9/\text{л}$	12,5	2,5
Лейкоцити $> 9 \times 10^9/\text{л}$	37,5	12,5
Лейкоцити $< 4 \times 10^9/\text{л}$	24,2	5
Лімфоцити $< 19\%$	53,3	12,5
С-реактивний білок $> 5,0$ мг/л	68,3	17,5
D-димер > 500 нгФЕО/мл	79,2	27,5
АЛТ > 45 Од/л	13,3	2,5
АСТ > 41 Од/л	16,7	–
Креатинін > 97 мкмоль/л	20,8	7,5
Лужна фосфатаза > 190 Од/л	7,5	–
АЧТЧ < 25 с	20,8	5
ПЧ < 11 с	6,7	–
ПЧ > 14 с	55	27,5
Фібриноген > 4 г/л	35	17,5

Таблиця 4

Зміни лабораторних показників (%)

Показники КТГ	Група	
	основна, n=120	контрольна, n=40
Базальна частота серцебиття (уд./хв)	132,5±12,1	147,2±23,3
Амплітуда миттєвих осциляцій (уд./хв)	4±0,37	11±1,74
Акцелерації	Кількість	2,7±0,25
	Амплітуда, пошт./хв	18,5±1,69
	Тривалість, с	10,2±0,93
Децелерації	Кількість	4,2±0,39
	Амплітуда, пошт./хв	20,5±1,87
	Тривалість, с	3,2±0,29
Пузи	3–6	6–11

Таблиця 5

Частота виникнення ускладнень вагітності залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби

Гестаційні ускладнення	Вагітні з легким перебігом коронавірусної хвороби, n=48	Вагітні з коронавірусною хворобою середнього ступеня тяжкості, n=72	Вагітні контрольної групи, n=40
Загроза передчасних пологів	15 (31,25%)	38 (52,8%)	9 (22,5%)
Структурні зміни плаценти	13 (27,1%)	20 (27,8%)	4 (10%)
Маловоддя	15 (31,25%)	32 (44,4%)	2 (5%)
Багатоводдя	1 (2,1%)	2 (2,8%)	1 (2,5%)
Затримка розвитку плода	2 (4,2%)	4 (5,6%)	2 (5%)
Агідрамніон	1 (2,1%)	2 (2,8%)	–
Порушення плодово-плацентарного кровотоку I–II ст.	–	3 (4,2%)	–

навірусної хвороби та внутрішньоутробного стану плода. Щоденно проводилися КТГ-обстеження плода для моніторингу його внутрішньоутробного стану. За даними КТГ оцінювалися такі параметри: базальна частота серцевих скорочень, варіабельність частоти серцевих скорочень (амплітуда і частота осциляцій), наявність і тип тимчасових змін базальної частоти серцевих скорочень у вигляді прискорення (акцелерація) чи уповільнення (децелерація) серцевого ритму. Показники КТГ-дослідження наведено в таблиці 4.

Спостерігалися такі ускладнення перебігу вагітності: загроза передчасних пологів – у 53 (44,2%) вагітних, маловоддя – у 47 (39,2%) вагітних, багатоводдя – у 3 (2,5%) вагітних, затримка росту плода – у 6 (5%) вагітних, структурні зміни плаценти за даними УЗД плода – у 33 (27,5%) вагітних. Порушення плодово-плацентарного кровотоку I–II ст. спостерігалися в 3 (2,5%) вагітних. Частоту виникнення гестаційних ускладнень залежно від тяжкості перебігу коронавірусної хвороби наведено в таблиці 5.

Висновки

За даними аналізу виявлено такі особливості клінічних і лабораторних проявів коронавірусної хвороби у вагітних жінок:

Найпоширеніші клінічні прояви коронавірусної хвороби – гіпертермія (85 (70,8%) вагітних); катаральні явища (69 (57,5%) вагітних), загальна слабкість (103 (85,8%) вагітних).

Особливості змін лабораторних показників крові – лейкопенія (29 (24,2%) вагітних), лімфоцитопенія (64 (53,3%) вагітних), анемія легкого та середнього ступеня (26 (21,7%) вагітних), підвищення показників С-реактивного білка (82 (68,3%) вагітних) та D-димера (95 (79,2%) вагітних), зниження АЧГЧ (25 (20,8%) вагітних), збільшення ПЧ (66 (55%) вагітних), підвищення загального фібриногену (42 (35,0%) вагітних).

Найпоширеніші ускладнення у вагітних із легким і середнім перебігом коронавірусної хвороби – загроза передчасних пологів (відповідно 31,25% і 52,8%), структурні зміни плаценти (27,1% і 27,8%), маловоддя (31,25% і 44,4%).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. (2019). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS- CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 52 (3): 501–503.
2. Boelig RC, Manuck T, Oliver EA, Mascio DD, Saccone G, Bellussi F, Berghella V. (2022). Labor and Delivery Guidance for COVID-19. Jefferson University, Philadelphia, USA, University of North Carolina-Chapel Hill and UNC Health, Chapel Hill, NC, USA, Sapienza University of Rome, Italy School of Medicine, University of Naples Federico II, Naples, Italy.
3. Breslin N. (2020). COVID-19 in pregnancy: early lessons. *Am J Obstet Gynecol.* 2: 100–111.
4. Breslin N. (2020). COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol. MFM.* 2: 100–118.
5. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G et al. (2020). Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.*
6. Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. (2020). Features of 16749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol.
7. Doria A, Iaccarino L, Arienti S et al. (2006). Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases. *Reprod Toxicol.* 22 (2): 234–241.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382 (18): 1708–1720.
9. Jin JM et al. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health:* 8.
10. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. (2020). Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect.* doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
11. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Macfarlane K et al. (2009). Pandemic Influenza and Pregnancy Working Group. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts. *Am J Public Health.* 99 (2): S248-S254.
12. Statement on the second meeting of the International Health Regulations. (2005). Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) 30 January 2020 Statement Geneva, Switzerland.
13. Vallejo V, Ilagan JG. (2020). A postpartum death due to Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol.* 136 (1): 52–55.
14. WHO. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report, 23.
15. Wu C. (2020). Clinical manifestation and laboratory characteristics of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *Virology.* 35: 305–310.
16. Yan J, Guo J, Fan C. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 223 (1): 111.e1–111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
17. Zaigham M, Andersson O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* doi: 10.1111/aogs.13867.

Відомості про авторів:

Балан Анна Вікторівна — аспірант каф. акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика; лікар акушер-гінеколог інфекційного акушерського відділення КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». Адреса: м. Київ, проспект Героїв Сталінграда, 16. <https://orcid.org/0000-0003-3650-8837>.

Стаття надійшла до редакції 08.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.

УДК 618.5-089.888.61

**Н.В. Титаренко^{1,2}, А.В. Вознюк^{1,2}, А.В. Костюченко¹, О.І. Дацюк^{1,2},
І.Л. Кукуруза^{1,2}, О.П. Засаднюк^{1,2}, Г.В. Бевз¹**

Що потрібно змінити для підвищення ефективності знеболювання після кесаревого розтину? Аналіз результатів опитування анестезіологів Вінницької області

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

²КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова Вінницької обласної ради», Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 26-32; doi 10.15574/HW.2022.159.26

For citation: Tytarenko NV, Voznyuk AV, Kostiuchenko AV, Datsiuk OI, Kukuruza IL, Zasadnyuk OP, Bezv GV. (2022). What needs to be changed to increase the effectiveness of post-caesarean section analgesia? Analysis of the results of the survey of anesthesiologists of the Vinnytsya region. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 26-32; doi 10.15574/HW.2022.159.26.

Післяопераційний контроль болю після кесаревого розтину є важливою проблемою для пацієнтів і медичних працівників. Частота неадекватного знеболювання після абдомінального розродження сягає 50%. Це може бути наслідком необґрунтованих побоювань, що знеболювальні препарати або втручання можуть спричинити розвиток материнських і неонатальних побічних ефектів, а також тому, що інтенсивність болю після кесаревого розтину часто недооцінюється.

Мета — проаналізувати відповідність післяопераційного знеболювання в акушерських стаціонарах та відділеннях м. Вінниці та Вінницької області чинним протоколам.

Матеріали та методи. Проведено багаточентрове регіональне опитування, в якому взяли участь 69 лікарів-анестезіологів із 21 лікувального закладу м. Вінниці та Вінницької області, в яких надається допомога акушерським пацієнткам. Електронний опитувальник містив питання щодо оцінювання інтенсивності болю, вибору анальгетика(ів) та таймінгу їх введення для знеболювання жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину. Отримані результати відображають практику 21/23 (91,3%) акушерських стаціонарів і відділень у м. Вінниці та Вінницької області. Аналіз даних проведено за допомогою статистичного пакету «SPSS 20» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для «Windows».

Результати. Установлено, що більшість (87%) лікарів-анестезіологів Вінницької області оцінюють післяопераційний біль, використовуючи опис породіллі інтенсивності больових відчуттів або візуально-аналогову шкалу. Серед лікарів-анестезіологів, які надають допомогу акушерським пацієнтам, 81,1% дотримуються принципів мультимодальної аналгезії. Її базисом є призначення ацетамінофену та нестероїдного протизапального засобу з або без опіоїдів.

Висновки. Перспективою підвищення ефективності знеболювання після кесаревого розтину є розроблення та впровадження в м. Вінниці та Вінницької області чіткої єдиної стратегії лікування післяопераційного болю. При цьому слід більшою мірою реалізувати концепцію попереджувальної аналгезії (preventive analgesia) та планового призначення неопіоїдних анальгетиків через фіксовані проміжки часу (кожні 6 год).

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кесарів розтин, післяопераційне знеболювання, оцінка болю, мультимодальна аналгезія.

What needs to be changed to increase the effectiveness of post-caesarean section analgesia? Analysis of the results of the survey of anesthesiologists of the Vinnytsya region

N.V. Tytarenko^{1,2}, A.V. Voznyuk^{1,2}, A.V. Kostiuchenko¹, O.I. Datsiuk, I.L. Kukuruza^{1,2}, O.P. Zasadnyuk^{1,2}, G.V. Bezv¹

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov Vinnytsya Regional Council, Ukraine

Postoperative pain control after cesarean delivery is an important issue for patients and health care providers. The incidence of inadequate post-caesarean delivery analgesia can be as high as 50%. Pain after caesarean section is often under-treated due to unfounded fears that analgesic drugs or interventions might induce maternal and neonatal side-effects and because the severity of post-caesarean section pain is often underestimated.

Purpose — to analyze the compliance of postoperative anesthesia in obstetric hospitals and departments of Vinnytsya and Vinnytsya region with current treatment protocols.

Materials and methods. We conducted a multicenter regional survey among 21 medical institutions with the participation of 69 anesthesiologists who provide care to obstetric patients in Vinnytsya and Vinnytsya region. The e-questionnaire included questions about the assessment of pain intensity and choice of analgesic (s) for women who give birth by caesarean section and timing of its conduction. The obtained results reflect the practice of 21/23 (91.3%) obstetric hospitals and departments in the city of Vinnytsya and Vinnytsya region. Data analysis was performed using the statistical package «SPSS 20» (SPSS Inc.) version 21.0.0 for Windows.

Results. The results of our study show that the majority (87%) of anesthesiologists in Vinnytsya region evaluate postoperative pain using a description of the intensity of pain by the parturients or the Visual Analog Scale. It was found that among anesthesiologists who provide care to obstetric patients, 81.1% support the principles of multimodal analgesia. The basis of multimodal analgesia is the appointment of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with or without opioids.

Conclusions. The prospect of increase the effectiveness of post-caesarean section analgesia is the development and implementation in Vinnytsya and Vinnytsya region of a clear unified strategy for the treatment of postoperative pain. At the same time, it is necessary to implement the concept of preventive analgesia and the planned administration of non-opioid analgesics at fixed intervals (every 6 hours).

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

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: caesarean section, post-caesarean delivery analgesia, pain assessment, multimodal analgesia.

Згідно з новим дослідженням Всесвітньої організації охорони здоров'я, частота виконання кесаревого розтину продовжує зростати в усьому світі [28]. У 2021 р. на нього припадало понад 1 із 5 (21%) усіх пологів [28]. Прогнозується подальше зростання кількості оперативних пологів протягом найближчого десятиліття [2], причому до 2030 р. майже третина (29%) усіх розроджень, імовірно, буде відбуватися шляхом кесаревого розтину [28].

Післяопераційний контроль болю після кесаревого розтину є важливою проблемою для пацієнтів і медичних працівників. Частота неадекватного знеболювання після абдомінального розродження може сягати 50% [1,10]. Це може бути наслідком необґрунтованих побоювань, що знеболювальні препарати або втручання можуть спричинити розвиток материнських і неонатальних побічних ефектів, а також тому, що інтенсивність болю після кесаревого розтину часто недооцінюється [20].

За відсутності адекватного післяопераційного знеболювання після оперативного розродження подовжується період активізації пацієнтки, підвищується ризик ширшого застосування опіоїдів, післяпологової депресії та розвитку хронічного болю [19,21].

На сьогодні всі стратегії раннього відновлення жінки після оперативного розродження спрямовані на забезпечення достатнього рівня анальгезії [23], який дасть змогу не тільки максимально рано активізувати пацієнтку, але й сприятиме можливостям догляду за немовлям і грудному вигодовуванню [11]. Ефективне післяопераційне знеболювання також має доведені медичні та економічні переваги, пов'язані передусім зі швидшим відновленням пацієнтки і скороченням тривалості госпіталізації.

З огляду на опубліковані дані щодо постійного зростання частоти кесаревого розтину, недостатньої якості післяопераційного знеболювання, а також наявності короткострокових і довгострокових негативних наслідків неадекватного післяопераційного контролю гострого болю, нами сплановано та проведено опитування лікарів-анестезіологів м. Вінниці та Вінницької області для виявлення практичних проблем забезпечення ефективного періопераційного знеболювання в цієї категорії пацієнтів.

Мета дослідження — проаналізувати відповідність післяопераційного знеболювання в акушерських стаціонарах і відділеннях м. Вінниці та Вінницької області чинним протоколам.

Матеріали та методи дослідження

Проведено багатоцентрове регіональне опитування 69 лікарів-анестезіологів із 21 лікувального закладу, які надають допомогу акушерським пацієнтам у м. Вінниці та Вінницькій області.

Після отримання в телефонному режимі словесної згоди завідувача відділення анестезіології та інтенсивної терапії або старшого анестезіолога лікувального закладу представникам 21 лікувального закладу надіслано електронний опитувальник у вигляді «Google Форм». Проведено анонімне опитування з грудня 2021 року по березень 2022 року.

Запитання опитувальника сформовано трьома членами Асоціації анестезіологів Вінницької області та валідизовано трьома експертами Департаменту охорони здоров'я та реабілітації Вінницької обласної держадміністрації за напрямом «Анестезіологія. Дитяча анестезіологія».

Відповідь на кожне запитання передбачала вибір одного із запропонованих варіантів або можливість надання розгорнутого письмового коментаря. Серед 29 запитань щодо стандартної практики надання анестезіологічної допомоги акушерським пацієнтам 3 запитання, піддані аналізу, були загальними (кількість пологів у стаціонарі/відділенні, кількість оперативних розроджень шляхом кесаревого розтину, ургентність оперативного втручання) та 6 запитань стосувалися: оцінки інтенсивності болю після операції — 2 запитання; вибору препарату(ів) для післяопераційного знеболювання — 2 запитання; таймінгу знеболювання — 2 запитання. Крім того, проведено порівняння отриманих результатів із рекомендаціями клінічних настанов [3,13,16,19,20].

Усі лікарі дали 100% відповіді на запитання. П'ятнадцять респондентів — завідувачі відділень анестезіології та інтенсивної терапії лікувального закладу, троє — завідувачі відділень акушерської анестезіології та інтенсивної терапії, решта — лікарі-анестезіологи лікарень, залучених до дослідження. Заповнені лікарями електронні форми даних перенесено в «Excel» з подальшим аналізом даних за допомогою статистичного пакету «SPSS 20» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для «Windows». Для знаходження відмінностей частот використано метод визначення χ^2 (Пірсона), визначено співвідношення шансів (Odds Ratio) і відносний ризик (Relative Risk).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На прове-

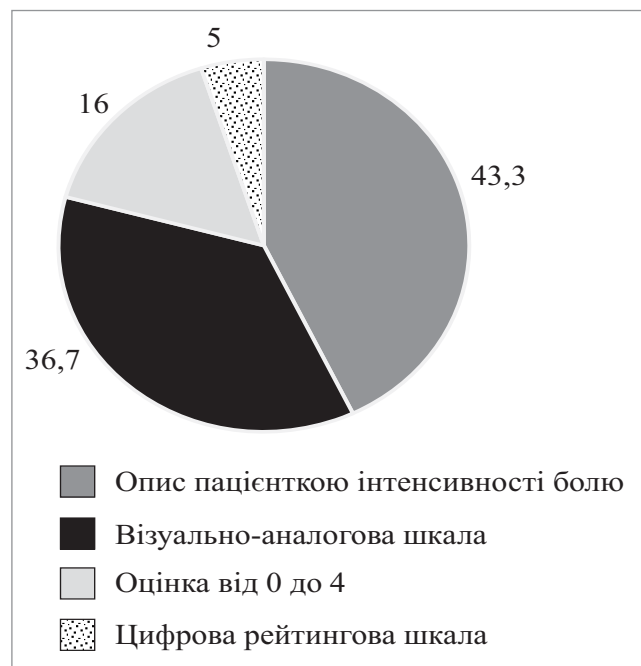


Рис. 1. Методики оцінювання інтенсивності гострого післяопераційного болю, найчастіше використовувані анестезіологами м. Вінниці та Вінницької області (n=60)

дення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

В опитуванні взяли участь 69 анестезіологів із 21 лікарні м. Вінниці та Вінницької області: 15 лікувальних закладів I рівня, 5 лікувальних закладів II рівня, 1 лікувальний заклад III рівня надання перинатальної допомоги. Дві лікарні утрималися від участі в анкетуванні. Отже, наші результати відображають практику 21/23 (91,3%) лікувальних закладів, що надають допомогу акушерським пацієнтам у Вінницькій області.

Кількість пологів у 2021 р. в аналізованих лікувальних закладах становила 9807 (від

77 до 1632 пологів; медіана – 273, інтерквартильний розмах – 25-й та 75-й процентилі – 227–431 пологи). Шляхом кесаревого розтину розроджені 2765 вагітних, з них 1078 (39%) оперативних пологів були у плановому порядку, решта – 1687 (61%) – в ургентному. Середня частота (діапазон) оперативного розродження шляхом кесаревого розтину становила 15,2% (11,7–20,9).

За результатами проведеного опитування, 9/69 (13%) лікарів не оцінюють інтенсивність післяопераційного болю в жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину. Решта 60/69 (87%) анестезіологів для оцінювання болю найчастіше використовують опис пацієнткою інтенсивності больових відчуттів – 26/60 (43,3%) і візуально-аналогову шкалу – 22/60 (36,7%), (рис. 1).

Для забезпечення контролю болю після операції кесаревого розтину лікарі-анестезіологи у м. Вінниці та Вінницькій області застосовують ацетамінофен (парацетамол), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), опіоїди та комбінації опіоїдів з ацетамінофеном і/або НПЗЗ. За даними опитування, анальгетиком, що найчастіше призначають для післяопераційного знеболювання, є ацетамінофен – 86,9%. Аналіз отриманих даних показує, що всі респонденти, які надають допомогу акушерським пацієнтам, призначають рекомендовані клінічними настановами та сумісні з грудним вигодовуванням анальгетики, а 56/69 (81,1%) лікарів дотримуються принципів мультимодальності. Як видно, лише 59,4% респондентів призначають комбінацію ацетамінофену з НПЗЗ, яка є рекомендованим настановами базисом постнатальної аналгезії в жінок, які годують груддю. І ще 21,7% лікарів зазначають, що до комбінації ацетамінофену з НПЗЗ

Характеристики післяопераційного контролю болю після кесаревого розтину в м. Вінниці та Вінницької області, 2021 р. Таблиця

Характеристика	Респонденти (n=69)	
	абс.	%
Післяопераційне знеболювання		
Ацетамінофен	4	5,8
Ацетамінофен та НПЗЗ	41	59,4
Ацетамінофен, НПЗЗ та опіоїд	15	21,7
НПЗЗ	6	8,7
НПЗЗ та опіоїд	1	1,4
Опіоїд	2	2,9
Мультимодальна аналгезія		
Так	56	81,1
Ні	13	18,9
Безопіоїдна післяопераційна аналгезія		
Так	51	73,9
Ні	18	26,1

додають опіоїди планово або за показаннями. Також звертає увагу, що 73,9% респондентів надають перевагу анестезії без опіоїдів (табл.).

Більшість (60,9%) лікарів для післяопераційного знеболювання застосовують лише ін'єкційні форми анальгетиків (рис. 2).

Серед опитаних лікарів 38 (55,1%) анестезіологів використовують попереджувальну анальгезію (preventive analgesia) ацетамінофеном, тоді як 31 (44,9%) – ініціюють знеболювання після операції. При чому 3 лікарі зазначили, що післяопераційне знеболювання призначають виключно акушери-гінекологи. Звертає увагу висока частка лікарів – 28/69 (40,6%), які призначають анальгетики лише за запитом пацієнтки, коли вона починає скаржитися на появу або збільшення інтенсивності болювого синдрому.

Важливою умовою раннього відновлення жінки після оперативного розродження є достатній рівень анальгезії [23], який дасть змогу не тільки максимально рано активізувати пацієнтку, але й сприятиме можливостям догляду за немовлям і грудному вигодовуванню [11]. Нелікований біль пов'язаний із подовженням періоду активізації пацієнтки, ризиком ширшого застосування опіоїдів, післяпологової депресії та розвитку хронічного болю [19,20,21]. На жаль, близько 50% пацієнток після абдомінального розродження можуть бути знеболені неадекватно [1,10]. Останнє може бути наслідком необґрунтованих побоювань, що знеболювальні засоби або втручання можуть спричинити розвиток материнських і неонатальних побічних ефектів, а також тому, що тяжкість болю після кесаревого розтину часто недооцінюється [20].

Відомо, що частота виникнення післяопераційного болю після кесаревого розтину становить від 77,4% [24] до 100% [25], при цьому біль має високу інтенсивність [17]. Так, за даними В.Н. Gamez, A.S. Nabib (2018), з майже 1,3 млн виконаних кесаревих розтинів 1 з 5 жінок, імовірно, матиме «сильний гострий післяопераційний біль» [11].

Оцінювання інтенсивності болю є обов'язковою умовою безпечного, ефективного та індивідуального ведення болю в післяопераційному періоді. Це допомагає обрати відповідний анальгетик і контролювати відповідь на цю терапію [22]. За результатами проведеного нами опитування, більшість (87%) лікарів-анестезіологів м. Вінниці та Вінницької області систематично оцінюють біль у жінок, які розроджують-

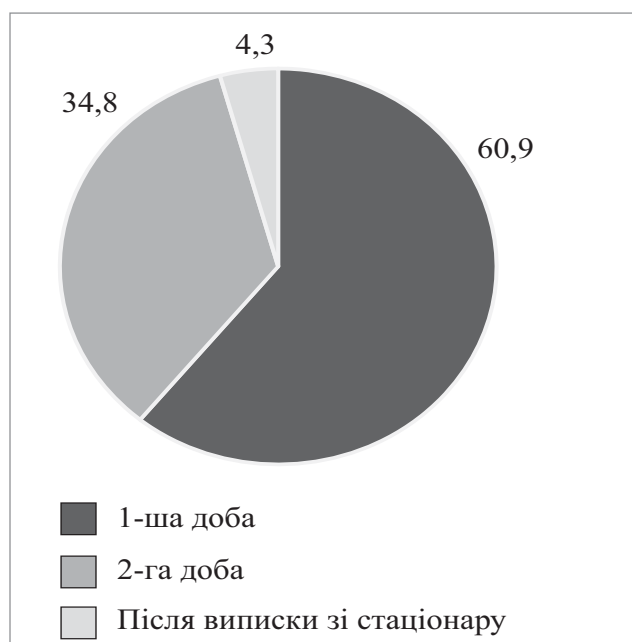


Рис. 2. Терміни призначення респондентами (n=69) таблетованих форм анальгетиків

ся шляхом кесаревого розтину. Це забезпечує можливість модифікації тактики знеболювання залежно від інтенсивності болювого синдрому, особливо у випадках, коли пацієнтка продовжує відчувати сильний біль.

Незважаючи на очевидний суб'єктивізм, саме оцінювання болю пацієнтом на сьогодні визнане найціннішим інструментом. Для визначення інтенсивності болювого синдрому використовують як описові характеристики болю, які дає сам пацієнтом, так і різні шкали: візуально-аналогову (Visual Analog Scale – VAS), цифрову рейтингову (Numerical Rating Scale – NRS) та інші. За отриманими нами результатами, для оцінювання інтенсивності болю найчастіше (43,3% респондентами) у Вінницькій області використовують опис пацієнтом інтенсивності болювих відчуттів. За даними літератури, вербальна шкала оцінки болю є найбільш часто використовуваним типом категоріальної шкали болю. Перевага останніх полягає в тому, що вони швидкі та прості у використанні; однак вони менш чутливі за числові шкали, через зменшену кількість можливих варіантів [5].

За даними нашого опитування, ін'єкційним анальгетиком, який найчастіше призначають для післяопераційного знеболювання у м. Вінниці та Вінницької області, є ацетамінофен – 86,9%. Отримані нами дані співпадають із результатами дослідження V. Martinez та співавторів.

(2017) [14], згідно з якими, ацетамінофен є найчастіше (90,3%) використовуваним препаратом у структурі мультимодальної аналгезії. Потреба в опіоїді на тлі базової післяопераційної аналгезії парацетамолом знижується на 30–50% [13].

За результатами проведеного опитування, загалом в акушерських стаціонарах та відділеннях м. Вінниці та Вінницької області пацієнти отримують збалансоване (мультимодальне) знеболювання із застосуванням двох або більше анальгетиків, які діють за різними механізмами. Мультимодальна аналгезія в післяпологовому періоді дає змогу поліпшити аналгезію за допомогою адитивного або синергічного ефекту різних компонентів, дозволяє використовувати нижчі дози анальгетиків, зменшує використання опіоїдних анальгетиків, знижує частоту і тяжкість побічних ефектів, а також поліпшує мобільність пацієнтів [3,9,15]. При цьому більшість (81,1%) лікарів призначають комбінацію ацетамінофену з НПЗЗ відповідно до поточних керівних принципів [3,13,16]. Поєднання НПЗЗ із парацетамолом підвищує ефективність знеболювання [13]. За результатами метааналізу V. Martinez та співавт. (2017) [14], застосування такої комбінації показує можливість зниження споживання морфіну в середньому на 22,8 (95% довірчий інтервал: -31,5;-14) мг протягом 24 год післяопераційного періоду [14] та побічних ефектів на 30–50% [3]. До мультимодального знеболювання за допомогою неопіоїдних препаратів слід заохочувати також і через те, що і ацетамінофен, і НПЗЗ (у тому числі інгібітори циклооксигенази-2) сумісні з грудним вигодуванням.

Жінки, що годують груддю, за потреби можуть мати і відповідну опіоїдну аналгезію, але слід застосовувати найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу [16]. При цьому 73,9% наших респондентів надають перевагу анестезії без опіоїдів, адже на сьогодні існує цілий ряд офіційних консенсусів, які регламентують призначення парентеральних або пероральних опіоїдів тільки у випадках проривного болю, коли аналгезія комбінацією нейроаксіальних опіоїдів і неопіоїдних ад'ювантів стає недостатньою [3,13,16]. Отже, сьогодні існує тенденція до зменшення застосування наркотичних анальгетиків за рахунок препаратів, що мають опіоїд-зберігаючий ефект, і регіонарних методик [6].

Звертає увагу, що більшість (60,9%) анкетованих лікарів для післяопераційного знеболюван-

ня застосовують лише ін'єкційні форми анальгетиків. Хоча, згідно із сучасними рекомендаціями робочої групи PROSPECT (procedure specific postoperative pain management) та Товариства акушерської анестезіології та перинатології (SOAP), для швидкого відновлення після кесаревого розтину (ERAC) у післяопераційному періоді можна використовувати пероральні форми анальгетиків (наприклад, ацетамінофен 650–1000 мг кожні 6 год, ібупрофен 400–600 мг кожні 6 год після внутрішньовенного введення кеторолаку 15–30 мг після пологів в операційній або інших НПЗЗ) [3,13,16]. Одне дослідження, що порівнює пероральне введення опіоїдів із внутрішньовенним у вигляді контрольованої пацієнтом аналгезії після кесаревого розтину, вказує на поліпшення аналгезії з меншою частотою нудотою і сонливістю в групі перорального призначення опіоїдів [8].

Серед опитаних нами лікарів 38 (55,1%) анестезіологів використовують попереджувальну аналгезію (preventive analgesia) ацетамінофеном, тоді як 31 (44,9%) — ініціюють знеболювання після операції. Згідно із протоколом швидкого відновлення після кесаревого розтину (ERAC), оптимальне післяопераційне знеболювання слід починати в інтраопераційному періоді [3,13,16]. «Золотим стандартом» післяопераційного знеболювання після кесаревого розтину є інтратекальний морфін [26] у дозі 50–150 мкг. З цією ж метою він може бути введений епідурально в дозі 1–3 мг [18], якщо для знеболювання кесаревого розтину використовують епідуральну анестезію. У разі одночасного застосування ацетамінофену і НПЗЗ, нейроаксіальні опіоїди забезпечують аналгезію протягом приблизно 24 год після операції, мінімізуючи при цьому потребу в системних опіоїдах [4]. Але в Україні немає спеціальних форм опіатів для нейроаксіального застосування. Інтратекальне та епідуральне введення опіатів слід розглядати відповідно до чинних нормативних актів. Робоча група SOAP (2019) [3] рекомендує неопіоїдну аналгезію в операційній, якщо не протипоказано (наприклад, кеторолак 15–30 мг внутрішньовенно після ушивання очеревини, парацетамол внутрішньовенно краплинно після пологів або перорально до або після пологів), а за відсутності нейроаксіального введення опіоїдів — місцеву анестезію безперервно (інфільтрація ран або регіонарні блоки — наприклад, TAP- або QL-блок) [19].

Звертає увагу висока частка лікарів — 28/69 (40,6%), які призначають анальгетики лише за запитом пацієнтки, коли вона починає скаржитися на появу або підвищення інтенсивності болювого синдрому. Така практика призводить до сенситизації ноціцепторів, первинної гіпералгезії та «взгинчування» нейронів задніх рогів спинного мозку, що, своєю чергою, знижує болювий поріг, збільшує інтенсивність болю, подовжує період реабілітації. Тому важливим аспектом ефективності післяопераційного знеболювання є відмова від режиму введення ацетамінофену та НПЗЗ «за запитом хворої» [12,27]. L. Dafna та співавт. (2019) [7] показують, що введення анальгетиків (ібупрофену і ацетамінофену) через фіксовані проміжки часу (внутрішньовенно або перорально) після кесаревого розтину асоціюється зі зниженням показників інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою порівняно з протоколом «за запитом хворого», незважаючи на меншу кількість застосованих знеболювальних препаратів у групі введення анальгетика на вимогу пацієнтки. Нарешті в сучасних клінічних настановах акцентують увагу на плановому введенні неопіїдних анальгетиків (кожні 6 год), їх призначення до появи болю (тобто відразу після операції, а не після появи скарг на біль у післяопераційній рані) [3].

Внесені оновлення до PROSPECT-2019 рекомендації з ведення інтра- та післяопераційного періоду при кесаревому розтині [13] стосуються дозволу на застосування дексаметазону

після вилучення плода, нетривале використання габапентину через його побічні ефекти, а також можливість електроаналгезії (TENS).

Висновки

Проведене дослідження дало змогу встановити та проаналізувати поточну практику лікування післяопераційного болю в жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину. Встановлено, що більшість (87%) анестезіологів Вінницької області оцінюють післяопераційний біль у жінок, які розроджуються шляхом кесаревого розтину. Опис пацієнткою інтенсивності болювих відчуттів і візуально-аналогова шкала є найчастіше використовуваними інструментами для вимірювання болю.

Серед опитаних лікарів-анестезіологів Вінницької області 81,1% дотримуються принципів мультимодальної аналгезії. Її базисом є призначення ацетамінофену (парацетамолу) і НПЗЗ з або без опіїдів.

Наблизитися до вирішення проблеми адекватності післяопераційного знеболювання після кесаревого розтину у Вінницькій області можна, реалізуючи більшою мірою концепцію попереджувальної аналгезії (preventive analgesia), що передбачає призначення неопіїдних анальгетиків інтраопераційно ще до появи болю та їх введення в подальшому планово через фіксовані проміжки часу (кожні 6 год).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Bjørnstad J, Ræder J. (2020). Post-operative pain after caesarean section. Tidsskr Nor Laegeforen. 140: 7. doi: 10.4045/tidsskr.19.0506.
- Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L et al. (2018). Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. Lancet. 392 (10155): 1341–1348. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7.
- Bollag L, Lim G, Sultan P, Habib AS, Landau R, Zakowski M et al. (2021). Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology: Consensus Statement and Recommendations for Enhanced Recovery After Cesarean. Anesth Analg. 132 (5): 1362–1377. doi: 10.1213/ANE.0000000000005257.
- Bonnet MP, Mignon A, Mazoit JX, Ozier Y, Marret E. (2010). Analgesic efficacy and adverse effects of epidural morphine compared to parenteral opioids after elective caesarean section: a systematic review. Eur J Pain. 14 (9): 894.e1–9. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.03.003.
- Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK et al. (2008). Assessment of pain. Br J Anaesth. 101 (1): 17–24. doi: 10.1093/bja/aen103.
- Bugada D, Lorini LF, Lavand'homme P. (2021). Opioid free anesthesia: evidence for short and long-term outcome. Minerva Anestesiol. 87 (2): 230–237. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14515-2.
- Dafna L, Herman HG, Ben-Zvi M, Bustan M, Sasson L, Bar J et al. (2019). Comparison of 3 protocols for analgesia control after caesarean delivery: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol MFM. 1 (2): 112–118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.04.002.
- Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. (2006). Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 194 (4): 967–971. doi: 10.1016/j.ajog.2006.02.025.
- Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. (2005). Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology. 103 (6): 1296–1304. doi: 10.1097/00000542-200512000-00025.
- Fredheim OM, Kvarstein G, Undall E, Stubhaug A, Rustøen T, Borchgrevink PC. (2011). Postoperative pain in patients admitted to Norwegian hospitals. Tidsskr Nor Laegeforen. 131 (18): 1763–1767. doi: 10.4045/tidsskr.10.1129.
- Gamez BH, Habib AS. (2018). Predicting Severity of Acute Pain After Cesarean Delivery: A Narrative Review. Anesth Analg. 126 (5): 1606–1614. doi: 10.1213/ANE.0000000000002658.
- Jakobi P, Solt I, Tamir A, Zimmer EZ. (2002). Over-the-counter oral analgesia for postcesarean pain. Am J Obstet Gynecol. 187 (4): 1066–1069. doi: 10.1067/mob.2002.126646.
- Joshi GP, Van de Velde M, Kehlet H; PROSPECT Working Group Collaborators. (2019). Development of evidence-based recommendations for procedure-specific

- pain management: PROSPECT methodology. *Anaesthesia*. 74 (10): 1298–1304. doi: 10.1111/anae.14776.
14. Martinez V, Beloel H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. (2017). Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 118 (1): 22–31. doi: 10.1093/bja/aew391.
 15. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolcott N. (2011). Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*. 106 (3): 292–297. doi: 10.1093/bja/aeq406.
 16. Mitchell J, Jones W, Winkley E, Kinsella SM. (2020). Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists *Anaesthesia*. 75 (11): 1482–1493. doi: 10.1111/anae.15179.
 17. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS, Kehlet H. (2004). Chronic pain following caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*. 48 (1): 111–116. doi: 10.1111/j.1399-6576.2004.00271.x.
 18. Palmer CM, Nogami WM, Van Maren G, Alves DM. (2000). Postcesarean epidural morphine: a dose-response study. *Anesth Analg*. 90 (4): 887–891. doi: 10.1097/00000539-200004000-00021.
 19. PubMed. (2016). Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of anesthesiologists task force on obstetric anesthesia and the society for obstetric anesthesia and perinatology. *Anesthesiology*. 124 (2): 270–300. doi: 10.1097/ALN.0000000000000935.
 20. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy and supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. (2021). PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management. *Anaesthesia*. 76 (5): 665–680. doi: 10.1111/anae.15339.
 21. Sangkum L, Thamjamrassri T, Annuntasupakul V, Chalacheewa T. (2021). The Current Consideration, Approach, and Management in Postcesarean Delivery Pain Control: A Narrative Review. *Anesthesiol Res Pract*: 2156918. doi: 10.1155/2021/2156918.
 22. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. (2016). Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *Med J Aust*. 204 (8): 315–317. doi: 10.5694/mja16.00133.
 23. Sharpe EE, Booth JL, Houle TT, Pan PH, Harris LC, Aschenbrenner CA et al. (2019). Recovery of physical activity after cesarean delivery and its relationship with pain. *Pain*. 160 (10): 2350–2357. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001628.
 24. Sng BL, Sia AT, Quek K, Woo D, Lim Y. (2009). Incidence and risk factors for chronic pain after caesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 37 (5): 748–752. doi: 10.1177/0310057X0903700513.
 25. Sousa L, Pitanguí ACR, Gomes FA, Nakano MAS, Ferreira CHJ. (2009). Mensuração e características de dor após cesárea e sua relação com limitação de atividades. *Acta Paul Enferm*. 22 (6): 741–747.
 26. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. (2011). Neuraxial morphine and respiratory depression: finding the right balance. *Drugs*. 71 (14): 1807. doi: 10.2165/11596250-000000000-00000.
 27. Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, Riley ET. (2015). Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J Obstet Anesth*. 24 (3): 210–216. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.03.006.
 28. WHO. (2022). Statement on Caesarean Section Rates. URL: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/who-statement-on-caesarean-section-rates-frequently-asked-questions>.

Відомості про авторів:

Титаренко Наталія Василівна — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. Лікар-анестезіолог Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; тел.: (0432) 351-283. <https://orcid.org/0000-0003-0192-1613>.

Вознюк Андрій Вікторович — к.мед.н., асистент каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. Лікар акушер-гінеколог Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; тел.: (0432) 351-283. <https://orcid.org/0000-0003-0014-4904>.

Костюченко Андрій Володимирович — к.мед.н., доц. каф. нервових хвороб Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0001-8930-0795>.

Дацюк Олександр Іванович — д.мед.н., проф. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360; зав. відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; тел.: (0432) 351-283. <https://orcid.org/0000-0001-6298-4891>.

Кукуруза Інна Леонідівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. Керівник Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; тел.: (0432) 351-283. <https://orcid.org/0000-0003-1771-8740>.

Засаднюк Ольга Пилипівна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології №1 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360; лікар акушер-гінеколог Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова ВОР». Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 46; тел.: (0432) 351-283. <https://orcid.org/0000-0002-0381-2202>.

Бевз Геннадій Вікторович — к.мед.н., доц. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0003-1257-4290>.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2022 р.; прийнята до друку 25.04.2022 р.

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2:[618.3-06:616.127-002]-039

В.М. Гусев, Д.С. Хапченкова, С.Є. Мальцева

Клінічний випадок SARS-CoV-2-асоційованого міокардиту у вагітної

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 33-36; doi 10.15574/HW.2022.159.33

For citation: Husiev VM, Khapchenkova DS, Maltseva SE. (2022). Clinical case of SARS-CoV-2-associated myocarditis in pregnant woman. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 33-36; doi 10.15574/HW.2022.159.33.

Відносно нова та маловивчена інфекція COVID-19, або SARS-CoV-2, є глобальною надзвичайною проблемою для громадського здоров'я. Спочатку вважали, що коронавірусна інфекція переважно уражує органи дихальної системи, але сучасні дослідження по всьому світу підтверджують тропність вірусу до органів серцево-судинної системи. Як відомо, для SARS-CoV-2 властиве поліорганне ураження, не є винятком і кардіоваскулярні пошкодження. Згідно з дослідженням, проблеми із серцево-судинною системою виникають у близько 20% госпіталізованих хворих на COVID-19, також описують тяжкі наслідки з боку серцево-судинної системи в постковідному періоді.

Вагітні жінки не мають більше шансів захворіти на COVID-19, але якщо захворіли, то потребують догляду в реанімаційному відділенні, кисневої підтримки. У таких вагітних підвищується ризик виникнення ускладнень унаслідок коронавірусної хвороби.

Мета — навести клінічний випадок жінки, у якої після перенесеної COVID-19-інфекції розвинувся постінфекційний міокардит із легеневою гіпертензією, що був діагностований під час вагітності та розглядався як показання до її переривання.

Клінічний випадок. Вагітна в терміні 20 тижнів звернулася зі скаргами на задишку під час незначних фізичних навантажень, немотивовану стомлюваність, відчуття дискомфорту в грудній клітці, блідість шкіри. З анамнезу відомо, що за два місяці до запланованої вагітності жінка перенесла COVID-19-інфекцію. Під час обстеження у відділенні лабораторні та інструментальні дані дали змогу встановити діагноз постінфекційного міокардиту з легеневою гіпертензією.

Висновки. Пацієнти, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, мають протягом значного періоду знаходитися під спостереженням лікаря для своєчасної діагностики ймовірних ускладнень у постковідному періоді. Особливо це стосується жінок, що планують вагітність. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтки. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, міокардит, COVID-19-інфекція.

Clinical case of SARS-CoV-2-associated myocarditis in pregnant woman

V.M. Husiev, D.S. Khapchenkova, S.E. Maltseva

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

The relatively new and little-studied COVID-19 infection, or SARS-CoV-2, is a global public health emergency. Coronavirus infection was originally thought to primarily affect the respiratory system, but current research around the world has confirmed the virus's susceptibility to the cardiovascular system. It is known that SARS-CoV-2 is characterized by multiorgan damage, and cardiovascular damage is no exception. According to the study, problems with the cardiovascular system occur in about 20% of hospitalized patients with COVID-19, also describe the severe consequences of the cardiovascular system in the postpartum period.

Pregnant women are no longer more likely to develop COVID-19, but if they become ill, they need care in the intensive care unit, oxygen support. Such pregnant women have an increased risk of complications due to coronavirus disease.

Purpose — to present a clinical case of a woman who developed post-infectious myocarditis with pulmonary hypertension after COVID-19 infection, which was diagnosed during pregnancy and was considered as an indication for its termination.

Clinical case. Pregnant at 20 weeks, complained of shortness of breath with light exercise, unmotivated fatigue, chest discomfort, pale skin. From the anamnesis it is known that two months before the planned pregnancy, the woman suffered from COVID-19 infection. During the examination in the department, laboratory and instrumental data made it possible to diagnose post-infectious myocarditis with pulmonary hypertension.

Conclusions. Patients with coronavirus infection should be monitored by a physician for a significant period of time to diagnose possible complications in the long COVID period. This is especially true for women planning a pregnancy.

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 interest was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, myocarditis, COVID-19 infection.

Вступ

Відносно нова та маловивчена інфекція COVID-19, або SARS-CoV-2, є глобальною надзвичайною проблемою для громадського здоров'я. Спочатку вважали, що коронавірусна інфекція переважно уражує органи дихальної системи, але сучасні дослідження по всьому світу дають змогу зробити висновок, що не менш рідкісною є патологія серцево-судинної системи [1,11]. Як відомо, SARS-CoV-2 властиве поліорганне ураження, не є винятком кардіоваскулярні пошкодження. Згідно з дослідженням, проблеми із серцево-судинною си-

стемою виникають у близько 20% госпіталізованих хворих на COVID-19 [4,8].

Коронавірус уражує серцево-судинну систему декількома шляхами — це пряма інвазія, гіпоксія, запалення, продукція ангіотензинперетворюючого ферменту, підвищення активності симпатичної нервової системи, антигенна перехресна реакція та стан мікробіоти [5].

У першому випадку вірус безпосередньо проникає в міокард, відбувається реплікація вірусу та пошкодження кардіоміоцитів, некроз та їх апоптоз. Набряк і утворення гіалінових мембран перешкоджає альвеолярному газообміну, що призводить до вентиляційно-перфузій-

ного дисбалансу та гіпоксемії. А це впливає не тільки на дихальну функцію, але й порушує системний метаболізм і роботу органів та систем. Накопичення вуглекислого газу викликає рефлекторний спазм легеневих кровоносних судин, підвищення тиску в легеневих судинах, яке, своєю чергою, призводить до легеневої гіпертензії, перевантаження об'ємом правих відділів серця [5].

Тяжка гіпоксемія може спричинити дисбаланс кислотоосновного стану, так званий оксидантний стрес, викликати руйнування фосфоліпідного шару клітинної мембрани і запустити апоптоз [13].

Під час ішемії некротичні кардіоміоцити можуть додатково стимулювати проникнення запальних цитокінів у міокард та ендокард, реагуючи на пошкодження та запускаючи процеси ремоделювання серцевого м'яза [2,3].

Крім того, підтверджено, що вірусна пневмонія може пошкодити атеросклеротичну бляшку в коронарних артеріях, активуючи каскад запальних процесів і підвищуючи ризик ураження серця. Унаслідок системної запальної відповіді виникають судинні порушення, такі як ушкодження ендотелію та аномальна активація тромбоцитів, які, своєю чергою, можуть створювати додаткове постнавантаження [9].

Інвазія в клітину-мішень вірусної частинки, що володіє тропністю до ендокарда, пряма цитопатогенна дія та включення неспецифічних механізмів протівірусного захисту є провідними механізмами пошкодження серця в гострій фазі захворювання, що інколи закінчуються формуванням його вад і розвитком легеневої гіпертензії [6,14].

Мета дослідження — навести клінічний випадок вагітності на тлі COVID-19-асоційованого міокардиту з легеневою гіпертензією з метою визначення подальшої тактики ведення вагітності та винайдення алгоритму спостереження даної категорії пацієнток в майбутньому.

Клінічний випадок

Хвора Л., 1980 р.н., термін вагітності — 20 тижнів, звернулася до відділення консультативної допомоги перинатального центру м. Краматорськ зі скаргами на задишку під час незначних фізичних навантажень, біль у грудній клітці, слабкість, підвищену стомлюваність. На обліку в жіночій консультації перебуває з 8-го тижня вагітності, скарг не має, під час обстеження на TORCH-інфекції збудники не виявлені. Шкідливих звичок не має. Соматичний анамнез не обтяжений.

З анамнестичних даних відомо, що за два місяці до вагітності жінка перехворіла на COVID-19-інфекцію, була госпіталізована до ковідного відділення м. Торецьк. Зі слів пацієнтки, у зв'язку з встановленим діагнозом двобічної пневмонії отримувала відповідне лікування з позитивним ефектом. Однак виписку згідно з діагнозом та отриманим лікуванням не отримала. З медичної картки вагітної з'ясовано, що під час електрокардіографії та ехокардіографії патологічних змін не виявлено.

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

Об'єктивно на момент надходження до стаціонару: загальний стан середньої тяжкості, задишка під час незначної фізичної активності, блідість шкірних покривів, особливо носогубного трикутника, набряки стоп і гомілок. У легенях — везикулярне дихання. Частота дихальних рухів — 22 за хвилину. **Перкуторно:** посилений розлитий лівошлуночковий поштовх, розширення меж серця. **Аускультативно:** серцева діяльність ритмічна; частота серцевих скорочень — 100 ударів за хвилину; тихий I тон, III тон, систолічний шум у зоні верхівки серця. Живіт м'який, безболісний, дно матки контурується на 3 см нижче пупка, матка в нормотонусі. **Фетальний моніторинг:** серцебиття плода ритмічне, 148–152 ударів за хвилину.

У клінічному аналізі крові: еритроцити — $5,3 \times 10^{12}/л$; рівень гемоглобіну — 119 г/л, паличкоядерні нейтрофіли — 10%. Біохімічні показники крові — у межах норми. Гострофазові показники — у межах норми. Рівень креатинінази та тропоніну — у межах норми, а рівень *мозкового натрійуретичного гормону* — підвищений більше ніж удвічі (283,3 пг/мл; референсні значення: <125 пг/мл), що опосередковано свідчить про серцеву недостатність. IgG до SARS-CoV-2 — 215 BAU/мл.

Під час електрокардіографії виявлено прискорений синусовий ритм, зниження вольтажу всіх зубців, порушення процесів реполяризації, повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса. Під час *доплер-ехокардіографії* відзначено: мітральну регургітацію, початкову дилатацію лівого передсердя, різке зниження систолічної функції лівого шлуночка, дифузійний гіпокінез EF — 38%, FS — 20%, діастолічну дисфункцію, виражену асинхронність скорочення лівого шлуночка, дискінез міжшлуночкової перетинки. Праві камери серця не дилатовані, помірна трику-

спіральна регургітація, помірна легенева гіпертензія (62 мм рт. ст.).

Під час холтеровського моніторингу електрокардіографії зареєстровано синусовий ритм із перехідною повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса (99,9%). Зафіксовано 12 поодиноких, монорморфних шлуночкових екстрасистол.

Відповідно до національних протоколів [7,11], вагітні жінки з уперше діагностованою легеневою гіпертензією потребують переривання вагітності. Для вирішення питання стосовно подальшої тактики ведення вагітності, враховуючи термін 20 тижнів, за системою телемедицини пацієнтку проконсультовано в Національному інституті серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова та одночасно фахівцями ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

За результатами обстеження та проведених консилиумів вирішено пролонгувати вагітність, проводити регулярне, ретельне спостереження за станом пацієнтки в умовах спеціалізованого центру надання екстреної медичної допомоги.

Пацієнтку транспортовано до ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Ведення вагітності та пологів у жінок із комбінованими вадами серця асоційоване з високи-

ми ризиками ускладнень із боку матері та плода. Групу високого ризику вагітних із набутими вадами становлять жінки з розвитком легеневої гіпертензії, яка є предиктором у прогресуванні серцевої недостатності та унеможливорює подальший розвиток вагітності, особливо за наявності прогресуючої правошлуночкової серцевої недостатності. Материнські втрати при цій патології, навіть останніми роками, дорівнюють 12–36%, що незрівнянно вище, ніж при інших кардіологічних захворюваннях у вагітних жінок [7,12].

Враховуючи високий ризик ускладнень, пов'язаних із розвитком легеневої гіпертензії, пролонгація вагітності можлива лише за умови стабільного стану жінки під постійним спостереженням акушера-гінеколога спільно з лікарем кардіологічного профілю та наявності чіткого алгоритму дій при появі ускладнень.

У зв'язку з виявленим випадком кардіоваскулярних уражень після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції жінкам, які перенесли SARS-CoV-2 і планують у подальшому вагітність, рекомендовано ретельне обстеження з метою виявлення постковідних ускладнень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Channappanavar R, Perlman S. (2017). Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 39: 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 45 (3): 230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
- Clerkin KJ, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani LeRoy. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease *Circulation.* 141: 1648–1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
- Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Matsushita K, Ishigami J, Lakshminarayan K. (2018). Inpatient and outpatient infection as a trigger of cardiovascular disease: the ARIC study. *J Am Heart Assoc.* 7 (22): e009683-e009683. doi: 10.1161/JAHA.118.009683.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 203 (2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Hongde Hu, Fenglian Ma, Xin Wei, Yuan Fang. (2021). Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal.* 42, 2 (7): 191. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa248.
- Lymanska AU. (2015). Features of pregnancy and childbirth in women with congenital heart disease in accordance with the recommendations of the European Association of Cardiologists. *Women's health. Obstetrics.* 4: 48–49. [Лиманська АЮ. (2015). Особливості ведення вагітності та пологів у жінок з вродженими вадами серця згідно з рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів. *Здоров'я жінки. Акушерство.* 4: 48–49].
- Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV et al. (2007). Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 28 (10): 1205–1210. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. (2020). Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* e1-e10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
- Madjunkov M, Dviri M, Librach C. (2020). A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J. Ovarian Res.* 140: 13. doi: 10.1186/s13048-020-00737-1.
- Ministry of Health of Ukraine. (2020). Protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)». Order of the Ministry of Health of Ukraine of April 2, 2020 No. 762, as amended by the order of the Ministry of Health of December 31, 2020 № 3094. [МОЗ України. (2020). Протокол «Надання медичної допомоги для ліку-

-
- вання коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 02 квітня 2020 року № 762, в редакції наказу МОЗ від 31 грудня 2020 року № 3094].
12. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. (2020). Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med.* 382 (22): 2163–2164. doi: 10.1056/NEJMc2009316.
13. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Arbustini E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure.* 22 (5): 911–915. doi: 10.1002/ejhf.1828.
14. Xin Wei, Yuan Fang, Hongde Hu. (2020). Immune-mediated mechanism in coronavirus fulminant myocarditis. *European Heart Journal.* 41 (19): 1855. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa333.
-

Відомості про авторів:

Гусев Вячеслав Михайлович — к.мед.н., доц., доц. каф. акушерства і гінекології Донецького НМУ (м. Лиман). Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-7589-3785>.

Хапченкова Дар'я Сергіївна — лікар-педіатр, дитячий кардіоревматолог ТОВ «Лікувально-діагностичний центр» м. Слов'янськ, асистент каф. анатомії людини Донецького НМУ (м. Лиман). Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. <https://orcid.org/0000-0002-5965-9905>.

Мальцева Світлана Євгенівна — студентка 6 курсу медичного факультету № 1 Донецького НМУ (м. Лиман). Адреса: м. Лиман, вул. Привокзальна, 27. Стаття надійшла до редакції 05.01.2022 р.; прийнята до друку 25.04.2022 р.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
**Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture
of Membranes (PPROM) from 24+0 Weeks of Gestation**

Thomson AJ

Green-top Guideline No. 73

June 2019

BJOG 2019; 126: e152–166. doi: 10.1111/1471-0528.15803

1. Key recommendations

- The diagnosis of spontaneous rupture of the membranes is made by maternal history followed by a sterile speculum examination. **[Grade D]**
- If, on speculum examination, no amniotic fluid is observed, clinicians should consider performing an insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1) or placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test of vaginal fluid to guide further management. **[Grade B]**
- Following the diagnosis of preterm prelabour rupture of the membranes, (PPROM) an antibiotic (preferably erythromycin) should be given for 10 days or until the woman is in established labour (whichever is sooner). **[Grade A]**
- Women who have PPRM between 24⁺⁰ and 33⁺⁶ weeks' gestation should be offered corticosteroids; steroids can be considered up to 35⁺⁶ weeks' gestation. **[Grade A]**
- A combination of clinical assessment, maternal blood tests (C-reactive protein and white cell count) and fetal heart rate should be used to diagnose chorioamnionitis in women with PPRM; these parameters should not be used in isolation. **[Grade D]**
- Women whose pregnancy is complicated by PPRM after 24⁺⁰ weeks' gestation and who have no contraindications to continuing the pregnancy should be offered expectant management until 37⁺⁰ weeks; timing of birth should be discussed with each woman on an individual basis with careful consideration of patient preference and ongoing clinical assessment. **[Grade A]**
- In women who have PPRM and are in established labour or having a planned preterm birth within 24 hours, intravenous magnesium sulfate should be offered between 24⁺⁰ and 29⁺⁶ weeks of gestation. **[Grade A]**

2. Background and scope

Preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) complicates up to 3% of pregnancies and is associated with 30–40% of preterm births [1]. PPRM can result in significant neonatal morbidity and mortality, primarily from prematurity, sepsis, cord prolapse and pulmonary hypoplasia. In addition, there are risks associated with chorioamnionitis and placental abruption [2].

The median latency after PPRM is 7 days and tends to shorten as the gestational age at PPRM advances [3,4].

This guideline comprises recommendations relating to the diagnosis, assessment, care and timing of birth of women presenting with suspected PPRM from 24⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks of gestation. It also addresses care in a subsequent pregnancy. An infographic and audio version to supplement this guideline are available online (Infographic S1, Audio S1). It supplements NICE guideline (NG25), Preterm labour and birth (published November 2015) [5]. Relevant recommendations can also be found in the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top

Guideline (GTG no. 36), Early-onset of Group B Streptococcal Disease [6].

3. Identification and assessment of evidence

The Cochrane Library and electronic databases (DARE, EMBASE, Trip, MEDLINE and PubMed) were searched looking for the following terms in the title or abstract 'preterm prelabour rupture of membranes', 'amnioinfusion', 'chorioamnionitis', 'intra-amniotic infection', 'IGFBP-1', 'PAMG-1', 'amniocentesis', 'antenatal corticosteroids' and 'tocolytics'. The search was restricted to articles published until January 2019. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

This guideline was developed using the methodology described in Clinical Governance Advice 1 (a-c) [7].

4. Diagnosis

4.1. How is the diagnosis of PPRM made?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
The diagnosis of spontaneous rupture of the membranes is made by maternal history followed by a sterile speculum examination demonstrating liquor	4	D	Given that this is the 'gold standard', further trials are unlikely to add to the evidence for this recommendation
If, on speculum examination, no amniotic fluid is observed, clinicians should consider performing an IGFBP-1 or PAMG-1 test of vaginal fluid to guide further management	2++	B	Recommended in NG25 [5]. Studies have reported high levels of sensitivity and specificity for these markers
The role of ultrasound assessment of amniotic fluid volume is unclear	4	✓	No specific studies identified in the role of liquor volume in supporting the diagnosis of PPRM

The presence of a pool of fluid in the vagina at sterile speculum examination is highly suggestive of membrane rupture, and when this is clearly observed no further diagnostic tests are required [5]. Some clinicians recommend that the woman lies flat or in the left lateral for a period of time before speculum examination to allow the amniotic fluid to accumulate, though no evidence was identified to support these practices. Based on clinical evaluation, the diagnosis of PPRM can be equivocal in 10-20% of cases. When a pool of amniotic fluid is not clearly observed, consideration should be given to testing for IGFBP-1 or PAMG-1 if these tests are available, and further management undertaken as per NG25 [5]. Several studies investigating these biochemical markers have found high levels of sensitivity and specificity [8,9]. NG 25 emphasises that the test results for IGFBP-1 or PAMG-1 should not be used alone to decide what care to offer the woman and that clinical condition, medical and pregnancy history, and gestational age should be taken in to account. Testing for nitrazine is not recommended, and no further tests are required if the woman is in established labour [5].

Evidence level 4

No studies were identified specifically addressing ultrasound to determine amniotic fluid volumes in women presenting with suspected PPRM. Ultrasound examination demonstrating oligohydramnios may be useful to support the clinical diagnosis of PPRM.

If PPRM is not confirmed, the woman can return to her previous schedule of antenatal care; NG25 recommends that women should be advised to return if they have any further symptoms suggestive of PPRM or preterm labour [5].

Evidence level 4

It is routine practice in the UK to obtain a vaginal swab for microbiological testing while diagnosing PPRM, although evidence to support this practice is lacking. Group B streptococcus colonization may be identified, which would influence the timing of birth (section 7.1). A prospective cohort study assessed the vaginal microbiome in women following PPRM; this concluded that following PPRM the vaginal microbiome was abnormal but the profile did not correlate with latency duration [10].

Evidence level 2+

5. Assessment

5.1. What is required antenatally to identify infection?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
A combination of clinical assessment, maternal blood tests (C-reactive protein and white cell count) and fetal heart rate should be used to diagnose chorioamnionitis in women with PPRM; these parameters should not be used in isolation	4	D	Recommended by NG25 [5]
Women should be advised of, and observed for, symptoms of clinical chorioamnionitis (lower abdominal pain, abnormal vaginal discharge, fever, malaise and reduced fetal movements)	4	D	Recommended by NG25 [5]

One of the risks associated with PPRM is ascending infection leading to chorioamnionitis, and subsequent fetal and neonatal infection. NG25 [5] recommends that a combination of clinical assessment (pulse, blood pressure, temperature and symptoms), maternal blood tests (C-reactive protein and white cell count) and fetal heart rate using cardiotocography, should be employed to diagnose clinical infection. If the results of the clinical assessment or any of the tests are not consistent with each other, it is recommended that the woman should continue to be observed and consideration should be given to repeating the tests as per NG25 [5].

Evidence level 4

The white cell count will rise 24 hours following administration of corticosteroids and should return to baseline 3 days following administration [11]. While a study investigating several maternal serum markers for predicting histological chorioamnionitis after PPRM concluded that a raised C-reactive protein was most informative [12], a systematic review and meta-analysis of 13 observational studies found that C-reactive protein has a sensitivity of only 68.7% and specificity of 77.1% in diagnosing histological chorioamnionitis [13].

Evidence level 2++

When cared for as an inpatient, women with PPROM should have their vital signs, including pulse, blood pressure, respiratory rate and temperature, recorded on an obstetric early warning chart [14]. They should also be observed for clinical symptoms and signs of infection. When cared for as an outpatient, women should be advised of the symptoms of chorioamnionitis and be reviewed regularly (including blood tests [white cell count and C-reactive protein], clinical recordings and fetal heart rate monitoring), for example, in a day care unit, maternity triage or antenatal ward, one or two times each week; if the woman has any concerns, she should attend the hospital immediately.

5.2. Should neonatologists be involved in the woman's care?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
Neonatologists should be informed when the diagnosis of PPROM is confirmed and delivery is anticipated	4	✓	It is important to ensure that the neonatal unit has the appropriate staff and facilities to care for the neonate should delivery occur
Women with PPROM should have the opportunity to meet with a neonatologist antenatally to discuss their baby's care	4	✓	This would be regarded as good practice

PPROM is associated with increased perinatal morbidity and mortality, and often leads to preterm birth [1]. Neonatologists should be informed once the diagnosis of PPROM has been made and delivery is anticipated to ensure that the neonatal unit has the appropriate staff and facilities to care for the neonate should delivery occur.

Where possible, once the diagnosis has been confirmed, women with PPROM and their partners should be offered the opportunity to meet with a neonatologist to discuss their baby's care.

6. Management

6.1. Should antibiotics be given?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
Erythromycin should be given for 10 days following the diagnosis of PPROM, or until the woman is in established labour (whichever is sooner)	1++	A	A Cochrane review found benefits when antibiotics were administered: reduced chorioamnionitis, prolonged latency and improved neonatal outcomes Recommended by NG 25 [5]

A Cochrane review investigating the role of antibiotics for women with confirmed PPROM found that the use of antibiotics is associated with a statistically significant reduction in chorioamnionitis (RR 0.66, 95% CI 0.46-0.96). There was a significant reduction in the numbers of babies born within 48 hours (RR 0.71, 95% CI 0.58-0.87) and 7 days (RR 0.79, 95% CI 0.71-0.89). Neonatal infection, use of surfactant, oxygen therapy and abnormal cerebral ultrasound prior to discharge from hospital was also reduced. There was no significant reduction in perinatal mortality 15 or on the health of the children at 7 years of age [16]. The antibiotic of choice and optimal duration of treatment are not clear; erythromycin 250 mg four times a day for 10 days or until the woman is in established labour (whichever is sooner), is recommended in NG25 [5]. Penicillin may be used in women who cannot tolerate erythromycin. Alternative antibiotic regimens have been investigated [17, 18]. Co-amoxiclav should be avoided as it is associated with an increased risk of neonatal necrotising enterocolitis [19], and antibiotics should not be given unless the diagnosis of PPROM is confirmed.

Evidence level 1++

6.2. What is the role of antenatal corticosteroids?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
In women who have PPROM from 24 ⁺⁰ weeks, antenatal corticosteroids should be:			Corticosteroids recommended by NG25 [5] and supported by a meta-analysis of randomised controlled trials

	2++	B	Large cohort studies demonstrate benefits of steroids for babies born between 24 ⁺⁰ and 25 ⁺⁶ weeks of gestation
	1++	A	High-quality evidence that steroids reduce the incidence of intraventricular haemorrhage and the need for mechanical ventilation in PPROM
	1++	A	Given the high 'number to treat' and the potential side effects of steroids, administration should be evaluated on an individual basis

A meta-analysis of 17 randomised controlled trials has demonstrated that the administration of corticosteroids to women with PPROM reduces the risks of respiratory distress syndrome (RR 0.81, 95% CI 0.67-0.98) and intraventricular haemorrhage (RR 0.49, 95% CI 0.25-0.96). No difference was observed between steroid and control groups concerning the risk for necrotising enterocolitis, neonatal sepsis and Apgar score of less than 7 at 5 minutes. Perinatal mortality was similar between steroid and control groups [20]. A meta-analysis of observational studies suggest no increased risk of chorioamnionitis or neonatal sepsis with maternal steroid use [21].

Evidence level 1++

NG25 [5] addresses the administration of corticosteroids to women with PPROM from 24⁺⁰ until 35⁺⁶ weeks of gestation, recommending that when offering or considering corticosteroids a discussion should take place with the woman about how steroids may help and the potential risks associated with their administration. Furthermore, NG25 recommends that repeat courses of corticosteroids should not be routinely offered but that the interval since the last course, the gestational age and the likelihood of birth in the next 48 hours, should be taken in to account [5].

Evidence level 4

This Green-top Guideline covers the care of women presenting with suspected PPROM from 24⁺⁰ weeks' gestation. NG25 [5] recommends that corticosteroids should be considered between 24⁺⁰ and 25⁺⁶ weeks' gestation. There is now good evidence that corticosteroid administration has benefits when given to women who give birth at less than 25⁺⁶ weeks' and indeed, at less than 24⁺⁰ weeks' [22,23]. In contrast to NG25 [5] we therefore recommend that corticosteroids should be offered from at least 24⁺⁰ weeks' gestation.

Evidence level 2++

6.3. What is the role of magnesium sulfate for neuroprotection of the baby?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
In women who have PPROM and are in established labour or having a planned preterm birth within 24 hours, intravenous magnesium sulfate should be offered between 24 ⁺⁰ and 29 ⁺⁶ weeks of gestation	1++	A	Recommended by NG25 [5] and supported by meta-analyses of randomised controlled trials that have shown a reduction in cerebral palsy

Meta-analyses of randomised controlled trials have demonstrated that the administration of magnesium sulfate to women in established preterm labour or having a planned preterm birth in the following 24 hours, reduces cerebral palsy (RR 0.69, 95% CI 0.55-0.88) and motor dysfunction in the offspring (RR 0.6, 95% CI 0.43-0.83) [24-26]. The benefit is greatest before 30⁺⁰ weeks of gestation [25].

Evidence level 1++

The neuroprotective effect of magnesium sulfate in women with PPROM has been demonstrated in a cohort study [27].

Evidence level 2++

The RCOG [28] and NG25 [5] recommend offering magnesium sulfate to women at risk of giving birth before 30⁺⁰ weeks of gestation. NG25 [5] recommends that magnesium sulfate should be considered when preterm birth is anticipated between 30⁺⁰ and 33⁺⁶ weeks.

Evidence level 4

6.4. Should tocolytic agents be used?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
Tocolysis in patients with PPROM is not recommended	1++	A	A Cochrane review found that tocolysis does not significantly improve perinatal outcome and might be associated with an increased risk of chorioamnionitis

A Cochrane review found that, compared with placebo, tocolysis in PPROM is associated with an average 73 hours longer latency of delivery (95% CI 20-126) and fewer births within 48 hours (RR 0.55, 95% CI 0.32-0.95) [29]. Tocolysis was associated with an increased risk of a 5-minute Apgar score of less than 7 and an increased need for ventilation support. For women before 34⁺⁰ weeks of gestation, tocolysis increased the risk of chorioamnionitis. The review concluded that there is insufficient evidence to support the use of tocolysis in women with PPROM, as there is an increase in maternal chorioamnionitis without significant benefits to the neonate

Evidence level 1+

More recent publications have shown that compared with no tocolysis, tocolysis is not associated with improved neonatal outcomes [30,31].

Evidence level 1+

6.5. Can women be monitored at home?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
The decision to offer outpatient care to women with PPRM should be made on an individual basis, taking into account markers of delivery latency	3	✓	Retrospective cohort studies found no differences in maternal or neonatal outcomes when planned home versus hospital care was compared
The optimal method of monitoring to predict adverse fetal outcome after PPRM has not been determined	2++	B	A Cochrane review found insufficient evidence to allow recommendations

A Cochrane review to assess the safety, cost and women's views about planned home versus hospital care for women with PPRM identified only two relatively small trials (116 women) so that meaningful differences between the groups could not be detected [32]. Retrospective cohort studies from Canada (173 women) [33], and France (414 women) [34], found no difference in maternal morbidity, or neonatal morbidity or mortality between the groups

Evidence level 3

If delivery seems imminent, then in-patient care is indicated to prepare the woman for birth (including, if relevant, the administration of intravenous magnesium sulphate).

The decision to offer outpatient care to women with PPRM, following a period of in-patient care, should be made on an individual basis. Factors including past obstetric history, support at home and distance from the hospital should be taken into account in discussion with the woman about her preferences, and markers of delivery latency should be assessed (the presence of antepartum haemorrhage, amniotic fluid volume, gestational age at which PPRM occurs and clinical and laboratory markers of infection) [34,35]. When considering the gestational age at which PPRM occurs, delivery latency remains relatively constant from 24+0 to 28+0 weeks' gestation at 8–10 days (median) and then decreases to 5 days (median) at 31+0 weeks [3].

Evidence level 3

A case-control study has shown that women with clinically diagnosed PPRM who have reduced amniotic fluid volumes on ultrasound are more likely to give birth within 7 days from membrane rupture [36].

Evidence level 2+

A retrospective cohort study of women with PPRM who had planned home care, found that membrane rupture occurring before 26+0 weeks', non-cephalic presentation and oligohydramnios were associated with an increased risk of 'complication' (defined as fetal death, placental abruption, umbilical cord prolapse, delivery outside of hospital and neonatal death). The authors concluded that hospital based care should be recommended to women who have all three of these features [37].

Evidence level 2

A survey of fetal medicine specialists in the United States found substantial variations in fetal monitoring following PPRM [38]. In the UK, most clinicians would monitor fetal growth on ultrasound scan fortnightly, and assess amniotic fluid and umbilical artery Doppler studies weekly, although a Cochrane review on methods to monitor the fetus following PPRM found insufficient evidence (three randomised controlled trials) to allow recommendations to be made [39].

Evidence level 2-

6.6. Is there a role for amnioinfusion in PPRM?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
In PPRM, amnioinfusion is not recommended as part of routine clinical practice	1+	B	Cochrane review found some benefits of amnioinfusion, but questioned the quality of the evidence

Amnioinfusion might improve neonatal outcomes in PPRM by preventing umbilical cord compression, postural deformities, pulmonary hypoplasia and intrauterine infection [40]. A Cochrane systematic review of five trials (using the data from four) found that amnioinfusion is associated with: improved fetal umbilical artery pH at delivery, reduced variable decelerations in labour, neonatal death, neonatal sepsis, pulmonary hypoplasia and puerperal sepsis [40]. Since the positive findings were due to one trial with unclear allocation concealment, the review authors conclude that further evidence is required before amnioinfusion for PPRM can be recommended for routine clinical practice

Evidence level 1+

A further Cochrane review investigating amnioinfusion in PPRM occurring before 26 weeks of gestation found no eligible trials [41].

6.7. Should women with PPRM be offered emotional support?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
Women with PPRM and their partners should be offered additional emotional support during pregnancy and postnatally.	4	✓	Cohort studies have shown that posttraumatic stress disorder occurs in a substantial number of women whose pregnancy is complicated by PPRM.

Prospective cohort studies have shown that posttraumatic stress disorder is more common in women whose pregnancies were complicated by PPROM compared to uncomplicated controls (14% versus 2% antenatally, and 17% versus 3% at 6 weeks postnatal) [42].

Evidence level 2+

Women with PPROM and their partners should be offered access to additional emotional support, both during pregnancy and postnatally.

7. Birth

7.1. When is the appropriate time to deliver the baby?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
Women whose pregnancy is complicated by PPROM after 24 ⁺⁰ weeks' gestation and who have no contraindications to continuing the pregnancy should be offered expectant management until 37 ⁺⁰ weeks; timing of birth should be discussed with each woman on an individual basis with careful consideration of patient preference and ongoing clinical assessment	1++	A	A Cochrane review found benefits from expectant management, rather than early delivery, following PPROM in women with otherwise uncomplicated pregnancies.
The care of women with PPROM who are known to be colonised with group B streptococcus, is addressed in Green-top Guideline No. 36	4	D	See RCOG Green-top Guideline No. 36 [6].

The previous edition of this Green-top Guideline recommended that delivery of the baby should be considered at 34⁺⁰ weeks' gestation. More recently, a Cochrane review of 3617 women explored the effect of planned early delivery versus expectant management for women with PPROM [43]. The authors conclude that in women with PPROM 'with no contraindications to continuing the pregnancy, expectant management with careful monitoring is associated with better outcomes for the mother and baby'. The Cochrane review found no differences between early birth and expectant management in neonatal sepsis or infection. Early delivery increased the incidence of respiratory distress syndrome (RR 1.26, 95% CI 1.05-1.53), and an increased rate of caesarean section (RR 1.26, 95% CI 1.11-1.44). There were no differences in overall perinatal mortality or intrauterine deaths when comparing early delivery with expectant management. Early birth was associated with a higher rate of neonatal death (RR 2.55, 95% CI 1.17-5.56) and need for ventilation (RR 1.27, 95% CI 1.02-1.58) [43].

Evidence level 1++

The results and conclusions of the Cochrane review are influenced by those trials assessing 'late' PPROM (34⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks' gestation) such as the PPROMPT trial [2] and it is less clear whether expectant management to 37⁺⁰ weeks' gestation is appropriate for women who experience PPROM at earlier gestations. The Cochrane review acknowledges that research is required to determine which groups of women with PPROM would not benefit from expectant management, including gestational age at presentation.

The individual studies included in the Cochrane review [43] had a number of 'exclusion criteria' including: active labour, chorioamnionitis, concerns about fetal wellbeing, monochorionic multiple pregnancy, hypertensive disorders and other contraindications to continuing the pregnancy. Therefore the timing of birth should be discussed with each woman on an individual basis with careful consideration of patient preference and ongoing clinical assessment.

RCOG Green-top Guideline No. 366 addresses the management of PPROM in women known to be colonized with group B streptococcus

Evidence level 4

8. Care in a subsequent pregnancy following PPROM

8.1. Who should care for woman in a subsequent pregnancy?

Recommendation	Evidence Level	Strength	Rationale for the recommendation
In a subsequent pregnancy following PPROM, women should be cared for by an obstetrician with an interest in preterm birth	3	✓	The risk of PPROM in subsequent pregnancies is increased

A population based cohort study found that pregnancies complicated by PPROM are at increased risk of recurrent PPROM in subsequent pregnancies (OR 8.7, 95% CI 6.7- 11.4 in white women and OR 7.2, 95% CI 5.1- 10.1 in African American women) [44]. This study also found that a short inter-pregnancy interval is associated with greater risk

Evidence level 2+

In pregnancies following PPRM, women should be cared for by an obstetrician with an interest in preterm birth; ideally this would be in a dedicated preterm labour clinic. Modifiable risk factors, such as smoking [45] and respiratory diseases [46] should be addressed. There is evidence that screening for lower genital tract infections and midwife continuity throughout antenatal care are beneficial in preventing preterm birth [47]. Clinicians may offer these women genital tract screening for infection and/or serial transvaginal ultrasound scans to determine the cervical length, but the evidence to support these interventions is lacking [5].

9. Recommendations for future research

- Studies are required to determine the antibiotic of choice and duration of treatment following PPRM.
- Controlled trials are required to determine whether magnesium sulphate has a role in PPRM when delivery is anticipated between 30⁺⁰ and 33⁺⁶ weeks of gestation.
- Studies comparing a single bolus of magnesium sulphate with a longer intravenous infusion are required.
- Methods to monitor the fetus following PPRM require further investigation.
- The role of sealants to 'repair' fetal membranes is currently under investigation.
- Studies are required to determine whether there is a role for amnioinfusion in PPRM.
- Trials are needed to determine which groups of women with PPRM would not benefit from expectant management.

10. Auditable topics

- Proportion of women with PPRM who are offered antibiotics for 10 days following PPRM, or until the woman is in established labour (100%).
- Proportion of women who experience PPRM between 24⁺⁰ and 33⁺⁶ weeks of gestation who are offered corticosteroids (100%).
- Proportion of women less than 30⁺⁰ weeks' gestation who receive magnesium sulphate within 24 hours prior to birth (100%).
- Proportion of women with PPRM who are given the opportunity to discuss their care with a neonatologist (100%).
- Proportion of women with PPRM who birth in a centre without adequate facilities to care for their baby (0%).

11. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. When your waters break early. Information for you. London: RCOG; 2019.
- Little Heartbeats, a support group that promotes the awareness of PPRM [www.little-heartbeats.org.uk].

Acknowledgments

The RCOG would like to thank Dr Sarah Prince for her assistance in developing the new Green-top Guideline format.

Disclosure of interest

AJT has declared no conflicts of interest. Full disclosure of interests for the developer, Guidelines Committee and peer reviewers are available to view online as supporting information.

Funding

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines 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 only exception to this are the Guidelines Committee members who receive reimbursement for expenses for

attending Guidelines Committee meetings for standard RCOG activities; this is standard as per RCOG rules.

Supporting Information

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

Infographic S1. Infographic version of the guideline

Audio S1. Audio version of the guideline

Appendix S1. PPRM literature search strategy

Appendix S2. PPRM search strategy top up

REFERENCES

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178–93.
2. Morris JM, Roberts CL, Bowen JPJ, Bond DM, Algert CS, Thornton JG, Crowther CA. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:444–52.
3. Peaceman AM, Lai Y, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Varner MW, et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 2015;32:57–62.
4. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. Maternal and neonatal consequences of expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;30:257–62.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
6. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Development of RCOG Green-top Guidelines. Clinical Governance Advice No. 1. London: RCOG; 2015.
8. Palacio M, K€uhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:183.
9. Igbnosa I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:128.
10. Jayaprakash TP, Wagner EC, van Schalkwyk J, Albert AYK, Hill JE, Money DM, PPRM Study Group. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2016;11:e0166794.
11. Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J Res Med Sci* 2012;17:911.
12. Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Allias-Montmayeur F, Denis L, et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 2016;205:133–40.
13. Sabogal CP, Fonseca J, Garc_ia-Perdomo HA. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:13–26.
14. Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care — Surveillance of Maternal Deaths in the UK 2012–14 and Lessons Learned to Inform Maternity Care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009–14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
15. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;:CD001058.
16. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310–8.
17. Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsaithong P, Park CW, Park JS, et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:707–20.
18. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2212–8.
19. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *Lancet* 2001;357:979–88.
20. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:395–409.
21. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a metaanalysis. *BJOG* 2011;118:113–22.

22. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ* 2017;356:j1039.
23. Ehret DE, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA Network Open* 2018;1:e183235.
24. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004661.
25. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114:354–64.
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks of gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:595–609.
27. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31:1431–41.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Scientific Impact Paper No. 29. London: RCOG; 2011.
29. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;:CD007062.
- Nijman TAJ, van Vliet EOG, Naaktgeboren CA, Oude RK, de LT, Bax CJ, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomised controlled trial. Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor — APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 2016;205:79–84.
30. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, Vayssiere C, Flamant C, Quere M, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:212.
31. Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;:CD008053.
32. Palmer L, Grabowska K, Burrows J, Rowe H, Billing E, Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet* 2017;137:180–4.
33. Dussaux C, Senat MV, Bouchghoul H, Benachi A, Mandelbrot L, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;17:2284–92.
34. Phupong V, Kulmala L. Factors associated with latency period in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2650–3.
35. Mehra S, Amon E, Hopkins S, Gavard JA, Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:400.
36. Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, et al. Preterm premature rupture of membranes: which criteria contradict home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97:1499–507.
37. Ramsey PS, Nuthalapaty FS, Lu G, Ramin S, Nuthalapaty ES, Ramin KD. Contemporary management of preterm premature rupture of membranes (PPROM): a survey of maternal-fetal medicine providers. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1497–502.
38. Sharp GC, Stock SJ, Norman JE. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010209.
39. Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000942.
40. Van Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C, Van Kuijk SM, Mol BW. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009952.
41. Stamrood CAI, Wesses I, Doornbos B, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Schultz W, et al. Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and PPRM: a prospective study with 15 months follow-up. *Reprod Sci* 2011;18:645–53.
42. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2017: CD004735.
43. Getahun D, Strickland D, Ananth CV, Fassett MJ, Sacks DA, Kirby RS, et al. Recurrence of preterm premature rupture of membranes in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:570.e1–6.
44. England MC, Benjamin A, Abenham HA. Increased risk of preterm premature rupture of membranes at early gestational ages among maternal cigarette smokers. *Am J Perinatol* 2013;30:821–6.
45. Getahun D, Ananth CV, Oyelese Y, Peltier MR, Smulian JC, Vintzileos AM. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: association with spontaneous premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:669–75.
46. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database of Syst Revs* 2018; CD012505.

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: Dr AJ Thomson MRCOG, Paisley.

and peer reviewed by:

Professor AL David FRCOG, University College London, London; E Lorthe, RM, PhD, Paris; M Griffiths, Bedfordshire; MA Oudijk, Amsterdam UMC, the Netherlands; S Kenyon RM, MA, PhD, University of Birmingham, Birmingham; Miss S Jha MD, FRCOG, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield; A Pickersgill FRCOG, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester; L Thomas, RCOG, Epsom; Professor JE Norman, University of Edinburgh, Edinburgh; M Costantine, MD, The University of Texas Medical Branch, Houston, TX, USA; V Phupong FRCOG, Chulalongkorn University, Bangkok; Dr NA Khan, Al Qassmiya Women's and Child Hospital, Sharjah, United Arab Emirates; UK National

Screening Committee Evidence Team; G Kumar FRCOG, Wrexham Maelor Hospital, Wrexham; D Fraser FRCOG, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich; S Roy MA MRCS MRCP, Cambridge University Hospitals NHSFT, Cambridge; Little Heartbeats; H Eadon, BPharm MSc MRPharmS, National Guideline Alliance, London; Harris Wellbeing Preterm Birth Centre; J Girling, Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, London; EF Magann FACOG, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA; Birth Trauma Association; PS Yeh MRCOG, London North West University Healthcare NHS Trust, London; RCOG Women's Network; Professor DOC Anumba, MBBS FWACS FRCOG MD LL.M (Medical Law), The University of Sheffield, Sheffield; L Chappell, King's College London, London; H Mactier, Honorary Secretary of the British Association of Perinatal Medicine, Glasgow.

Committee lead reviewers were: Dr B Kumar FRCOG, Wrexham and Dr B Magowan FRCOG, Melrose

The chair of the Guidelines Committee were: Dr MA Ledingham FRCOG, Glasgow¹; Dr B Magowan FRCOG, Melrose¹; and Dr AM Thomson MRCOG, Paisley².

¹co-chairs from June 2018 ²until 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/gtg73/>.

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

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Management of Gestational Trophoblastic Disease

Tidy J, Seckl M, Hancock BW

Green-top Guideline No. 38
September 2020
BJOG 2021; 128:e1–e27.

This is the fourth edition of this guideline. The third edition was published in 2010 under the same title. The second edition was published in 2004 titled The Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia, which replaced The Management of Gestational Trophoblastic Disease, published in April 1999.

How do molar pregnancies present to the clinician?	
Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.	C
Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts. [New 2020]	✓
Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain. [New 2020]	✓
How are molar pregnancies diagnosed?	
The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.	D
Removal of a molar pregnancy	
<i>What is the best method for removal of a molar pregnancy?</i>	
Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies.	✓
Ultrasound guidance during removal and curettage may be of use to minimise the chance of perforation and to ensure that as much tissue as possible is removed.	✓
Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.	✓
Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.	✓
<i>Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?</i>	
Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.	D
<i>Can oxytocic infusions be used during surgical removal?</i>	
Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.	✓
The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.	✓
If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.	✓
<i>In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?</i>	
There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound. [New 2020]	✓
Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.	D
Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD	
<i>Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?</i>	
The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.	D
Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage. [New 2020]	✓
<i>Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?</i>	
There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.	D
Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure. [New 2020]	✓
<i>How should women with an elevated human chorionic gonadotrophin after a possible pregnancy event be managed?</i>	
Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated human chorionic gonadotrophin (hCG) either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location. [New 2020]	✓

<i>Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?</i>	
Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.	D
A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.	✓
Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.	D
Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.	✓
<i>How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?</i>	
Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review. [New 2020]	✓
<i>How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?</i>	
Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.	✓
In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.	D
Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.	D
<i>How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?</i>	
All women with placental site trophoblastic tumour (PSTT) or epithelioid trophoblastic tumour (ETT) should be registered with and cared for within a GTD centre. [New 2020]	D
<i>How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?</i>	
Women with an atypical placental site nodule (PSN) or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review. [New 2020]	✓
<i>Which women should be registered at GTD centres?</i>	
All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.	D
Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care. [New 2020]	✓
Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre: – complete molar pregnancy/partial molar pregnancy; – twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy; – limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma; – PSTT or ETT; – atypical PSN. [New 2020]	D
<i>What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?</i>	
For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.	C
If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.	C
Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart. [New 2020]	C
Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event. [New 2020]	C
<i>What is the optimum treatment for GTN?</i>	
Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.	B
Treatment used is based on the FIGO 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre. [New 2020]	B
PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.	D
<i>What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?</i>	
Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.	C
Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.	C
Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated. [New 2020]	D
<i>What is the long-term outcome of women treated for GTN?</i>	
The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%. [New 2020]	B
Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy. [New 2020]	B
There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.	B

<i>What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?</i>	
It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up. [New 2020]	D
Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy. [New 2020]	D
<i>Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?</i>	
The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal. [New 2020]	✓
<i>Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?</i>	
Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
<i>Impact of diagnosis on women and their families</i>	
GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop-in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre. [New 2020]	✓

1. Definitions

Gestational trophoblastic disease (GTD) comprises a group of disorders spanning the premalignant conditions of complete and partial molar pregnancies (also known as hydatidiform moles) through to the malignant conditions of invasive mole, choriocarcinoma and the very rare placental site trophoblastic tumour (PSTT) and epithelioid trophoblastic tumour (ETT). The malignant potential of atypical placental site nodules (PSNs) remains unclear.

If there is any evidence of persistence of GTD after primary treatment, most commonly defined as a persistent elevation of human chorionic gonadotrophin (hCG), the condition is referred to as gestational trophoblastic neoplasia (GTN). The diagnosis of GTN does not require histological confirmation. The diagnosis of complete mole, partial mole, atypical PSN and PSTT/ETT does require histological confirmation.

2. Purpose and scope

The purpose of this guideline is to describe the presentation, diagnosis, management, treatment and follow-up of GTD and GTN. It also provides advice on future pregnancy outcomes and the use of contraception.

3. Introduction and background epidemiology

Molar pregnancies can be subdivided into complete and partial molar pregnancies based on genetic and histopathological features. Complete molar pregnancies are diploid and androgenic in origin, with no evidence of fetal tissue. Complete molar pregnancies usually (75–80%) arise as a consequence of duplication of a single sperm following fertilisation of an ‘empty’ ovum. Some complete moles (20–25%) can arise after dispermic fertilisation of an ‘empty’ ovum. Partial molar pregnancies are usually (90%) triploid in origin, with two sets of paternal haploid chromosomes and one set of maternal haploid chromosomes. Partial molar pregnancies occur, in almost all cases, following dispermic fertilisation of an ovum. Occasionally molar pregnancies represent tetraploid or mosaic conceptions. In a partial mole, there is usually evidence of a fetus or fetal red blood cells. Not all triploid or tetraploid pregnancies are partial moles. For the diagnosis of a partial mole, there must be histopathological evidence of trophoblast hyperplasia.

GTD (hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma, PSTT) is an uncommon occurrence in the UK, with a calculated incidence of 1 in 714 live births. There is evidence of ethnic variation in the incidence of GTD in the UK, with women from Asia having a higher incidence compared with non-Asian women (1 in 387 versus 1 in 752 live births, respectively) [1]. The incidence of GTD is associated with

age at conception, being higher in the extremes of age (women aged less than 15 years, 1 in 500 pregnancies; women aged more than 50 years, 1 in 8 pregnancies) [2,3]. However, these figures may under-represent the true incidence of the disease because of problems with reporting, particularly in regard to partial moles. GTN may develop after a molar pregnancy, a non-molar pregnancy or a live birth. The incidence after a live birth is estimated at 1 in 50 000. On average, a consultant obstetrician and gynaecologist may only deal with one new case every 2 years.

In the UK, there exists an effective registration and treatment programme. The programme has a cure rate of 98–100%, and a chemotherapy rate of 0.5–1.0% for GTN after partial molar pregnancy and 13–16% after complete molar pregnancy [2,4–6]. Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing management from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.

4. Identification and assessment of evidence

This guideline was developed using standard methodology for developing RCOG Green-top Guidelines. The Cochrane Library (including the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects [DARE] and the Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]), EMBASE, MEDLINE and Trip were searched for relevant papers. The search was inclusive of all relevant articles published between January 2008 and June 2019. The databases were searched using the relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms, including all subheadings and synonyms, and this was combined with a keyword search. Search terms included ‘trophoblastic neoplasms’, ‘trophoblastic disease’, ‘trophoblastic tumour’, ‘hydatidiform’ and ‘molar pregnancy’. The search was limited to studies on humans and papers in the English language. Relevant guidelines were also searched for using the same criteria in the National Guideline Clearinghouse and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Evidence Search. The full search strategy is available to view online as supporting information (Appendix S1 and S2).

Where possible, recommendations are based on available evidence. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as ‘good practice points’. Further information about the assessment of evidence and the grading of recommendations may be found in Appendix 1.

5. How do molar pregnancies present to the clinician?

Clinicians should be aware of the symptoms and signs of molar pregnancy. The most common presentation is irregular vaginal bleeding, a positive pregnancy test and supporting ultrasonographic evidence.	C
Less common presentations of molar pregnancies include hyperemesis, excessive uterine enlargement, hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia and abdominal distension due to theca lutein cysts.	✓
Very rarely women can present with haemoptysis or seizures due to metastatic disease affecting the lungs or brain.	✓

Vaginal bleeding remains the most common presenting symptom of molar pregnancy and is associated with approximately 60% of presentations. This symptom has not changed despite a reduction in the gestation at presentation (from 11 to 10 weeks) between 1996 and 2006. The percentage of women presenting with an abnormal ultrasound result, as the only presenting feature, increased from 1% to 12% over the same time period [7].	Evidence level 2+
The use of ultrasound in early pregnancy has led to the earlier diagnosis of molar pregnancy. Soto-Wright et al. [8] demonstrated a reduction in the mean gestation at presentation, from 16 weeks of gestation between 1965 and 1975 to 12 weeks of gestation between 1988 and 1993. There has been a further reduction in gestational age at diagnosis to 9 weeks of gestation between 1994 and 2013 [9]. The majority of histologically proven molar pregnancies are associated with an ultrasound diagnosis of delayed miscarriage or anembryonic pregnancy [10]. In one study, the pre-removal diagnosis of molar pregnancy increased with gestational age: 35–40% correctly identified before 14 weeks of gestation, increasing to 60% after 14 weeks of gestation [11]. A further study reported that ultrasound examination correctly identified 56% of molar pregnancies in women with suspected missed miscarriage [12]. When pregnancy tissue was routinely examined after surgical removal, the incidence of molar pregnancy and atypical PSNs, unrecognised prior to removal, was 2.7% [13].	Evidence level 2+

<p>Ultrasound features suggestive of a complete molar pregnancy include a polypoid mass between 5 and 7 weeks of gestation and thickened cystic appearance of the villous tissue after 8 weeks of gestation with no identifiable gestational sac [14, 15]. Partial molar pregnancies are associated with an enlarged placenta or cystic changes within the decidual reaction in association with either an empty sac or a delayed miscarriage. Using these criteria, a reasonable sensitivity for complete mole is 95% and 20% for partial mole. The positive predictive value is low for both complete (40%) and partial (22%) moles [16]. A review of the ultrasound features of partial and complete molar pregnancies found the ultrasound diagnosis of a partial molar pregnancy to be more subtle, reporting the finding of multiple soft markers, including cystic spaces in the placenta, and ratio of transverse to anteroposterior dimension of the gestational sac greater than 1:1.5. These features may be of help in the diagnosis of a partial molar pregnancy [17, 18]. Using these extra criteria, 41.4% of partial molar pregnancies are correctly diagnosed prior to removal compared with 86.4% of complete molar pregnancies [18]. A study of women presenting to an early pregnancy unit reported ultrasound correctly identified 88.2% of complete molar pregnancies and 56% of partial molar pregnancies [19].</p> <p>The estimation of hCG levels may be of value in diagnosing molar pregnancies: in a small study of 51 suspected cases of molar pregnancy hCG levels were significantly higher for both complete and partial molar pregnancies [12].</p>	Evidence level 2+
<p>Rarer presentations include hyperthyroidism, early-onset pre-eclampsia or abdominal distension due to theca lutein cysts [20]. Very rarely, women can present with haemoptysis, acute respiratory failure or neurological symptoms, such as seizures, likely to be due to metastatic disease [21].</p>	Evidence level 4

6. How are molar pregnancies diagnosed?

<i>The definitive diagnosis of a molar pregnancy is made by histological examination.</i>	D
<p>Pathological features consistent with the diagnosis of complete molar pregnancies include: absence of fetal tissue; extensive hydropic change to the villi; and excess trophoblast proliferation. Features of a partial molar pregnancy include: presence of fetal tissue; focal hydropic change to the villi; and some excess trophoblast proliferation. Ploidy status and immunohistochemistry staining for p57, a paternally imprinted gene, may help in distinguishing partial from complete molar pregnancies [22,23].</p>	Evidence level 2+

7. Removal of a molar pregnancy

7.1. What is the best method for removal of a molar pregnancy?

Suction curettage is the method of choice for removal of complete molar pregnancies.	✓
Ultrasound guidance during removal and curettage may be of use to minimise the chance of perforation and to ensure that as much tissue as possible is removed.	✓
Suction curettage is the method of choice for removal of partial molar pregnancies except when the size of fetal parts deters the use of suction curettage and then medical removal can be used.	✓
Anti-D prophylaxis is recommended following removal of a molar pregnancy.	✓

Complete molar pregnancies are not associated with fetal parts, and therefore, suction removal is the method of choice for uterine removal irrespective of uterine size. Medical removal of a complete molar pregnancy should be avoided if possible, irrespective of the agents used [24]. In a review of 4247 women with GTD, the risk of developing GTN and requiring chemotherapy was 16-fold higher when medical methods of removal were used compared with surgical removal [25]. In addition, there is theoretical concern, supported by clinical experience, over the routine use of potent oxytocic agents because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system leading to adult respiratory distress syndrome, similar in presentation to amniotic fluid embolism [26].

For twin pregnancies where there is a non-molar pregnancy alongside a molar pregnancy and the woman has decided to terminate the pregnancy (or there has been demise of the coexisting twin) and the size of the fetal parts deters the use of suction curettage, medical removal can be used.	Evidence level 2+
There is a higher rate of incomplete removal with medical methods. The risk of this increasing the need for treatment for GTN is 13–16% with complete molar pregnancies and 0.5–1.0% with partial molar pregnancies [2–4].	Evidence level 2+

A review of the literature found no published evidence examining the use of ultrasound at the time of uterine removal for GTN. There is a consensus view, however, that this may be the preferred surgical option [27]

Women who have an unrecognised molar pregnancy and undergo medical or surgical abortion of the pregnancy are at increased risk of life-threatening complications of GTN, require more surgical intervention and chemotherapy [28].	Evidence level 3
Poor vascularisation of the chorionic villi and absence of the D antigen by trophoblast cells means that anti-D prophylaxis is not required for complete molar pregnancies [29]. However, it is required for partial molar pregnancies. Confirmation of the diagnosis of complete molar pregnancy may not occur for some time after removal, which could delay administration of anti-D. If the diagnosis of complete molar pregnancy cannot be established within 72 hours, anti-D prophylaxis can be administered for practical reasons.	Evidence level 4

7.2. Is it safe to prepare the cervix prior to surgical removal?

Preparation of the cervix immediately prior to uterine removal is safe.	D
Ripening of the cervix with either physical dilators or prostaglandins prior to uterine removal is not associated with an increased risk of developing GTN. In a case–control study of 219 patients, there was no evidence that the ripening of the cervix prior to uterine removal is linked to a higher risk of needing chemotherapy [30].	Evidence level 2+

7.3. Can oxytocic infusions be used during surgical removal?

Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy and the involvement of an experienced clinician is advised.	✓
The use of oxytocic infusion prior to completion of the removal is not recommended.	✓
If the woman is experiencing significant haemorrhage prior to or during removal, surgical removal should be expedited and the need for oxytocin infusion weighed up against the risk of tissue embolisation.	✓
Excessive vaginal bleeding can be associated with surgical management of molar pregnancy. There is theoretical concern over the routine use of oxytocic agents, including ergometrine and misoprostol, because of the potential to embolise and disseminate trophoblastic tissue through the venous system [26]. This is known to occur in normal pregnancy, especially when uterine activity is increased, such as with placental abruption. The contraction of the myometrium may force tissue into the venous spaces at the site of the placental bed. The dissemination of this tissue may lead to profound deterioration in the patient, with embolic and metastatic disease occurring in the lungs. In the event of life-threatening haemorrhage or ongoing bleeding, oxytocic infusions may be used.	Evidence level 4

7.4. In what circumstances should a repeat surgical removal be indicated and what is the timing?

There is almost always a role for urgent surgical management for the woman who is experiencing heavy or persistent vaginal bleeding causing acute haemodynamic compromise, particularly in the presence of retained pregnancy tissue on ultrasound.	✓
Outside the context of acute compromise, there should be consultation with the relevant GTD referral centre before performing surgical management for the second time in the same pregnancy.	D
Women with persistent heavy vaginal bleeding and evidence of retained pregnancy tissue on ultrasound examination may need a repeat surgical removal. This remains true when a woman has had a prior surgical removal for suspected GTD. Expediting surgical management in the case of acute haemodynamic compromise is the priority and delay can be harmful. Consideration should be given to balloon tamponade and to uterine artery embolisation to reduce the risk of hysterectomy for women who wish to preserve fertility. Embolisation will not always stop the bleeding but will permit management of blood loss. Bleeding from vaginal metastases can be reduced by compression from a vaginal pack.	Evidence level 4
Several case series have found there may be a role for second removal in selected cases when the hCG is less than 5000 units/l [31–34]. A prospective phase II trial of second removal for GTN reported 40% of women avoided chemotherapy as a consequence of undergoing second removal with low complication rates. In three out of 34 cases in which primary treatment failed, the histological findings on second removal were significantly different (PSTT) when compared with initial diagnosis (molar pregnancy) [34].	Evidence level 3

8. Histological examination of pregnancy tissue in the diagnosis of GTD

8.1 Should pregnancy tissue from all miscarriages be examined histologically?

The histological assessment of material obtained from the medical or surgical management of all miscarriages is recommended to exclude trophoblastic neoplasia if no fetal parts are identified at any stage of the pregnancy.	D
Women who receive care for a miscarriage should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after miscarriage.	✓

As GTD can be difficult to recognise at the time of miscarriage it is recommended that either: <ul style="list-style-type: none"> • All material obtained from the medical or surgical management of miscarriage be sent to pathology. Or <ul style="list-style-type: none"> • If no tissue has been sent to pathology, a pregnancy test should be carried out 3 weeks after the miscarriage. If this is still positive, serum levels should be tracked to ensure that the level is falling and, if not, an ultrasound is arranged to look for further pregnancy tissue. All tissue obtained in this situation should be sent to pathology. The incidence of GTD, unrecognised prior to removal, is 2.7% [13]. 	Evidence level 2+
--	-------------------

8.2. Should pregnancy tissue be sent for examination after abortion?

There is no need to routinely send pregnancy tissue for histological examination following therapeutic abortion, provided that fetal parts have been identified at the time of surgical abortion or on prior ultrasound examination.	D
Women who undergo medical abortion should be recommended to do a urinary pregnancy test 3 weeks after the procedure.	✓
Seckl et al. [28] reviewed the risk of GTN developing after confirmed therapeutic abortion. The rate is estimated to be 1 in 20 000. However, the failure to diagnose GTD at the time of abortion leads to adverse outcomes, with a significantly higher risk of life-threatening complications, surgical intervention, including hysterectomy, and multi-agent chemotherapy.	Evidence level 3

9. How should women with an elevated hCG after a possible pregnancy event be managed?

Referral to a GTD centre should be considered for all women with persistently elevated hCG either after an ectopic pregnancy has been excluded, or after two consecutive treatments with methotrexate for a pregnancy of unknown location.	✓
GTN can develop after any pregnancy event and failure to treat GTN can be fatal. GTN requires more intensive chemotherapy than treatment of a pregnancy of unknown location. Very rarely, some women will have familial raised hCG with hCG levels between 10 IU/l and 200 IU/l. These women have menstrual cycles and can conceive [35,36]. Low levels of hCG elevation are also associated with malignant female germ cell tumours and any epithelial cancers including bladder, breast, lung, gastric and colorectal cancers [37]. Low levels of hCG elevation can also be caused by the presence of pituitary hCG or the presence of human anti-mouse antibodies [38].	Evidence level 4

The hCG glyco-protein can be present in many forms, in both serum and urine, including intact hCG, free hCGb subunit, nicked hCG and hCG b-core fragment. Molar pregnancies and GTN can produce all these variants of hCG. Most commercial hCG assays for routine laboratory use do not measure all hCG variants. The three UK GTD centres use specialised in-house hCG assays to detect all forms of hCG [39].

10. Which women should be investigated for GTN after a non-molar pregnancy?

Any woman who develops persistent vaginal bleeding after a pregnancy event is at risk of having GTN.	D
A urine hCG test should be performed in all cases of persistent or irregular vaginal bleeding lasting more than 8 weeks after a pregnancy event.	✓
Symptoms from metastatic disease, such as dyspnoea and haemoptysis, or new onset of seizures or paralysis, can occur very rarely.	D
Biopsy of secondary deposits in the vagina can cause major haemorrhage and is not recommended.	✓
GTN can develop after miscarriage, therapeutic abortion and term pregnancy. Choriocarcinoma is estimated to occur after approximately 1 in 50 000 pregnancies [40,41]. It is uncommon (less than 1%) for GTN to develop in women who have had a normal hCG urine or serum level within 8 weeks of removal of a molar pregnancy [42–44].	Evidence level 3
Several case series have shown that vaginal bleeding is the most common presenting symptom of GTN diagnosed after miscarriage, therapeutic abortion or postpartum [40,41,45–48].	Evidence level 2+
The prognosis for a woman with GTN after a non-molar pregnancy may be worse owing to delay in diagnosis or advanced disease, such as liver or central nervous system disease, at presentation [41,42,45–48].	Evidence level 2+

11. How should suspected ectopic molar pregnancy in women be managed?

Cases of women with ectopic pregnancy suspected to be molar in nature should be managed as any other case of ectopic pregnancy. If there is a local tissue diagnosis of ectopic molar pregnancy, the tissue should be sent to a centre with appropriate expertise for pathological review.	✓
Ectopic molar pregnancy is a rare event. Symptoms and signs are the same as any other ectopic pregnancy. The histopathological features of an early complete ectopic molar pregnancy can be confused with choriocarcinoma [49–51].	Evidence level 4

12. How is twin pregnancy of a viable fetus and presumptive coexistent molar pregnancy managed?

Women diagnosed with a combined molar pregnancy and viable twin, or where there is diagnostic doubt, should be referred to a regional fetal medicine centre and GTD centre.	✓
In the situation of a twin pregnancy where there is one viable fetus and the other pregnancy is molar, the woman should be counselled about the potential increased risk of perinatal morbidity and the outcome for GTN.	D
Prenatal invasive testing for fetal karyotype should be considered in cases where it is unclear if the pregnancy is a complete mole with a coexisting normal twin or a possible singleton partial molar pregnancy. Prenatal invasive testing for fetal karyotype should also be considered in cases of abnormal placenta, such as suspected mesenchymal hyperplasia of the placenta.	D
There is an increased risk of early fetal loss (40%) and premature birth (36%) in a twin pregnancy of a viable fetus and coexisting molar pregnancy. The incidence of pre-eclampsia is variable, with rates as high as 20% reported. However, in a large UK series, the incidence was only 4% and there were no maternal deaths [52,53]. In the same UK series, there was no increase in the risk of developing GTN after such a twin pregnancy and outcome after chemotherapy was unaffected. Analysis of a further 153 UK cases confirmed the earlier experience, with a slightly higher rate of babies surviving (51%), no maternal deaths and no increase in the need for chemotherapy (15%) in the women who gave birth after 26 weeks of gestation [52,53].	Evidence level 2+
Some women may wish to continue with their pregnancy. Increased monitoring for pre-eclampsia, and fetal and maternal wellbeing during such ongoing pregnancies is sensible. Histological examination of the placenta is recommended and all confirmed cases of GTD registered with a GTD centre.	Evidence level 4

13. How should a placental site trophoblastic tumour or epithelioid trophoblastic tumour be managed?

All women with PSTT or ETT should be registered with and cared for within a GTD centre.	D
PSTTs and ETTs are rare forms of GTD diagnosed by histological examination of retained pregnancy tissue. Their presentation and behaviour are different and less predictable. Hysterectomy is curative in many cases with localised disease. In women with a long time period since the antecedent pregnancy and/or with distant and/or extensive metastatic disease, intensive chemotherapy plays a major role [54,55].	Evidence level 2+

14. How should a placental site nodule or atypical placental site nodule be managed?

Women with an atypical PSN or where the local pathology is uncertain should have their histology reviewed centrally. All women with atypical PSN will then be called up for central review to discuss the existing data, perform staging investigations and to determine further management. Women with typical PSN do not currently require further investigation or review.	✓
PSNs have been, for many years, regarded as a benign finding of little clinical significance. There have been reports of PSNs with or without atypical features, which have either been admixed with PSTTs or ETTs, or that have subsequently progressed over time to PSTTs or ETTs. This link to cancer appears strongest with atypical PSNs and may occur in 10–15% of women [56]. The condition often presents with vaginal bleeding resulting in endometrial biopsy, or because of a hysteroscopic biopsy performed for other reasons. Those women who have completed their families may wish to consider a hysterectomy in the absence of metastatic disease. Women who desire more children require careful counselling and further testing.	Evidence level 3

15. Which women should be registered at GTD centres?

All women diagnosed with GTD should be provided with written information about the condition and the need for referral for follow-up by a GTD centre should be explained.	D
Clinicians should be aware that outcomes for women with GTN and GTD are better with ongoing care from GTD centres. The registration of affected women with a GTD centre represents a minimum standard of care.	✓
Women with the following diagnoses should be registered and require follow-up as determined by the screening centre: <ul style="list-style-type: none"> • complete molar pregnancy/partial molar pregnancy; • twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy; • limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible early complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma; • PSTT or ETT; • atypical PSN. 	D
The overall risk of requiring chemotherapy for GTN is around 13–16% for complete molar pregnancy and 0.5–1.0% for partial molar pregnancy [2,4,5], hence the need for registration and follow-up, which consists of serial estimations of hCG levels, either in blood or urine. Choriocarcinoma, if not treated early, is potentially lethal and requires immediate registration, specialist assessment and treatment. PSTTs and ETTs are rare and unpredictable tumours that need specialist assessment and treatment [54]. Atypical PSNs may transform into PSTT/ETT so all women with this condition should be registered [56].	Evidence level 2+

16. What is the optimum follow-up following a diagnosis of GTD?

For complete molar pregnancy, if hCG has reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from the date of uterine removal.	C
If hCG has not reverted to normal within 56 days of the pregnancy event then follow-up will be for 6 months from normalisation of the hCG level.	C
Follow-up for partial molar pregnancy is concluded once the hCG has returned to normal on two samples, at least 4 weeks apart.	C
Women who have not received chemotherapy no longer need to have hCG measured after any subsequent pregnancy event.	C
Several large case series have shown that once the hCG reverts to normal the possibility of GTN developing is very low [42–44,57]. The incidence of GTD in a subsequent pregnancy event is very low (1:4011) in women who have not received chemotherapy for a prior molar pregnancy [58].	Evidence level 2+

17. What is the optimum treatment for GTN?

Women with GTN may be treated with single-agent or multi-agent chemotherapy.	B
Treatment used is based on the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2000 scoring system for GTN following assessment at the treatment centre.	B
PSTT and ETT are now recognised as variants of GTN. They may be treated with surgery because they are less sensitive to chemotherapy.	D

Women are assessed before chemotherapy using the FIGO 2000 scoring system (Table 1) [27,59]. Women with scores of 6 or less are at low risk and are treated with single-agent intramuscular methotrexate, alternating daily with folinic acid for 1 week followed by 6 rest days. Women with scores of 7 or greater are at high risk and are treated with intravenous multi-agent chemotherapy, which includes combinations of methotrexate, dactinomycin, etoposide, cyclophosphamide and vincristine. Treatment is continued, in all cases, until the hCG level has returned to normal and then for a further 6 consecutive weeks. Women suspected of choriocarcinoma require more extensive investigation in the specialist centre, including computed tomography of the chest and abdomen, or magnetic resonance imaging of the head and pelvis, all with contrast in addition to the serum hCG and a Doppler ultrasound of the pelvis. Any woman with a score of 13 or greater is now recognised to have a higher risk of early death (within 4 weeks), often due to bleeding into organs, or late death due to multi-drugresistant disease.

Table 1

FIGO scoring	FIGO scoring system			
	0	1	2	4
Age (years)	<40	≥40	–	–
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion (including miscarriage)	Birth	–
Interval months from end of index pregnancy to treatment	<4	4 to <7	7 to <13	≥13
Pretreatment serum hCG (IU/l)	<10 ³	10 ³ to <10 ⁴	10 ⁴ to <10 ⁵	≥10 ⁵
Largest tumour size, including uterus (cm)	<3	3 to <5	≥5	–
Size of metastases	Lung	Spleen, kidney	Gastrointestinal	Liver, brain
Number of metastases	–	1–4	5–8	>8
Previous failed chemotherapy	–	–	Single drug	Two or more drugs

The cure rate for women with a score of 6 or less is almost 100%, while the rate for women with a score of 7 or greater is 94%. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery [6,55].	Evidence level 2+
PSTT and ETT are the rarest forms of GTN comprising about 0.2% of all GTD. They tend to produce less hCG, are confined to the uterus for longer, more often involve lymphatics and are more chemoresistant than other forms of GTN. For these reasons, they are not managed according to their FIGO score. Evidence shows that the most important prognostic factor for adverse outcome is the interval to presentation from the last known and presumed causative pregnancy. An interval of more than 48 months previously has been associated with a 100% death rate regardless of stage and despite initial favourable responses to treatments. In contrast, women presenting within 48 months are nearly all long-term survivors. A more recent series where more intensive treatments were given to PSTT/ETT patients with a long interval from their causative pregnancy reported improved survival, but still over 50% died in this group. Stage IV disease has also now emerged as an independent poor prognostic factor [55]. Surgery plays a very important role in the management of PSTT and ETT, which is tailored around stage and risk factors. Thus, for women with stage I disease, hysterectomy is the mainstay of management and intensive platinum-based combination agent chemotherapy is only required if the interval is more than 48 months. Rarely, women with multi-relapsed disease will require high-dose chemotherapy with stem cell recovery, or treatment with immunotherapy which has been approved by NHS England for GTN cases in this situation [54,55,60].	Evidence level 2+

18. What is the recommended interval between a complete or partial molar pregnancy and trying to conceive in the future, what is the monitoring of women following a successful pregnancy after a previous molar pregnancy and what is the outcome of subsequent pregnancies?

Women are advised not to conceive until their follow-up is complete.	C
Women who undergo chemotherapy are advised not to conceive for 1 year after completion of treatment, as a precautionary measure.	C
Women who have a pregnancy following a previous molar pregnancy, which has not required treatment for GTN, do not need to send a post-pregnancy hCG sample. Histological examination of placental tissue from any normal pregnancy, after a molar pregnancy, is not indicated.	D
The risk of a further molar pregnancy is low (approximately 1%) and is associated more with complete than partial molar pregnancy [61]. Women who become pregnant following a molar pregnancy are not at increased risk of maternal complications. However, women exposed to a molar pregnancy prior to the index birth were at an almost 25% increased risk of preterm birth (OR 1.23, 95% CI 1.06–1.43), whereas women with at least one birth between the molar pregnancy and the index birth were at an increased risk of a large-for-gestational-age birth and stillbirth (OR 1.35, 95% CI 1.10–1.67 and OR 1.81, 95% CI 1.11–2.96, respectively) [62].	Evidence level 2+
In a study of 230 women who conceived within 12 months of completing chemotherapy, there was an increased risk of miscarriage and higher rate of abortion in women who received multi-agent chemotherapy compared with women who received single-agent chemotherapy. The increased rate of abortion may, in part, reflect an increase in concern relating to teratogenicity after receiving multi-agent chemotherapy. The rate of congenital abnormality was low (1.8%), irrespective of the type of chemotherapy used [63]. The rate of stillbirth was elevated compared with the normal population (18.6 in 1000 births) [64]. However, in another UK study of 241 treated patients who had a pregnancy within 12 months of chemotherapy, there was no significant increased risk of miscarriage, ectopic pregnancy, second molar pregnancy or stillbirth compared to the general UK population. There was no increase in the risk of relapse in women who conceived early compared to those who conceived after 12 months [65].	Evidence level 2+
A UK national retrospective evaluation has concluded that the 'pick-up' rate for recurrent GTD on routine post-pregnancy screening of previously uncomplicated molar pregnancy is extremely low and may be safely discontinued [57]. However, those that have required chemotherapy for GTN do still need to have hCG levels checked following subsequent pregnancies. Moreover, another UK retrospective evaluation of over 4000 patients treated with chemotherapy for low- or high-risk GTN concluded that hCG follow-up can be safely stopped after 10 years [66].	Evidence level 2+

19. What is the long-term outcome of women treated for GTN?

The outlook for women treated for GTN is generally excellent with an overall cure rate close to 100%.	B
Further pregnancies are achieved in approximately 80% of women following treatment for GTN with either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy.	B
There is an increased risk of premature menopause for women treated with combination agent chemotherapy. Women, especially those approaching the age of 40 years, should be warned of the potential negative impact on fertility, particularly when treated with high-dose chemotherapy.	B
Although it is common for periods to stop during treatment, they nearly always restart within a few weeks to months after completing chemotherapy. Indeed, the chances of having a pregnancy appear to be equally good, at around 83%, after either methotrexate alone or multi-agent chemotherapy, such as EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine [oncovin]). However, menopause can occur earlier than expected for women treated with combination agent chemotherapy; 13% will have had premature menopause by the age of 40 years and 36% by the age of 45 years [67]. Therefore, women approaching 40 years of age should be counselled regarding the possible negative impact on fertility. Moreover, women who receive high-dose chemotherapy are unlikely to regain ovarian function. Those seeking a fertility review after chemotherapy for GTN should be advised that the antimullerian hormone test can give misleading low results that do not reflect the true ability to conceive.	Evidence level 3
The potential risk of second cancers induced by chemotherapeutic drugs is very low. The largest GTN study to date, with over 30 000 patient-years of follow-up, reported no overall increased risk of second cancers for women treated with methotrexate alone or EMA/CO [67].	Evidence level 2+

20. What is safe contraception following treatment of GTD and when should it be commenced?

It is important that women who have had a removal of a molar pregnancy are advised not to become pregnant until they have completed their hCG follow-up.	D
Advice on contraception after a molar pregnancy can be found in the Faculty of Sexual and Reproductive Health (FSRH) Guideline Executive Summary Contraception After Pregnancy.	D
Elevated hCG during the follow-up period may indicate recurrence. Pregnancy is best avoided during the follow-up period until the success of treatment has been established.	Evidence level 3
Please refer to the FSRH Guideline Contraception After Pregnancy for information on contraception after a molar pregnancy [68].	Evidence level 4

21. Is the use of exogenous estrogens and other fertility drugs safe for women undergoing assisted reproductive treatment after a molar pregnancy?

The use of exogenous estrogens and other fertility drugs may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
There appears to be no evidence of risk that the use of exogenous estrogens and other fertility drugs affects the outcome of GTN.	Evidence level 4

22. Is hormone replacement therapy safe for women to use after GTD?

Hormone replacement therapy may be used once hCG levels have returned to normal.	✓
There appears to be no evidence that the use of hormone replacement therapy affects the outcome of GTN.	Evidence level 4

23. Impact of diagnosis on women and their families

GTD centres now provide individualised support to women and their families throughout their GTD journey, through dedicated GTD nurse specialists and advisors, who can be accessed either through attending a GTD centre or via phone, or both. Online support groups are available (molarpregnancy.co.uk) alongside regular drop-in support groups at Charing Cross Hospital, London and Weston Park Hospital, Sheffield. Further information is available from each centre.	✓
Evidence suggests GTD can be an isolating and frightening experience where women are affected physically, emotionally and socially by their experience [69]. A systematic review of patient-reported outcomes found GTD had a negative effect on short-term health-related quality of life, including clinically significant levels of anxiety, depression, sexual dysfunction and fertility-related distress relating to the condition [69]. For long-term survivors of GTD, quality of life was at or above population norms.	Evidence level 3

24. GTD treatment centres (UK)

The following treatment centres are recommended:

Trophoblastic Tumour Screening and Treatment Centre
Department of Medical Oncology
Charing Cross Hospital
Fulham Palace Road
London W6 8RF
Tel: +44 (20) 8846 1409
Fax: +44 (20) 8748 5665
Website: hmole-chorio.org.uk

Sheffield Trophoblastic Disease Centre

Weston Park Hospital

Whitham Road

Sheffield S10 2SJ

Tel: +44 (0) 114 226 5205

Fax: +44 (0) 114 226 5511

Website: stdc.group.shef.ac.uk

Hydatidiform Mole Follow-up (Scotland)

Department of Obstetrics and Gynaecology

Ninewells Hospital

Dundee DD1 9SY

Tel: +44 (0) 1382 632748

Fax: +44 (0) 1382 632096

Website: www.nsd.scot.nhs.uk/services/specserv/hyd mole

25. Recommendations for future research

- Investigations to identify role of tumour vascularity, Doppler ultrasound pulsatility index and the biology and molecular mechanisms in predicting which molar pregnancies will resolve spontaneously, persist as GTN or transform into choriocarcinoma, PSTT or ETT.

- Evaluation of the use of ultrasound at the time of uterine removal for molar pregnancies in the reduction of persistent gynaecological symptoms, second removal for persistent gynaecological symptoms and the need for chemotherapy.

- The aetiology of atypical PSN, do all PSNs progress to atypical PSNs?

- Research in refining the FIGO scoring system to predict resistance to single-agent chemotherapy. Currently, 70% of women with a low-risk mole that scores 5 or 6 can expect to end up needing multi-agent chemotherapy to eliminate their disease.

- Evaluation of checkpoint immunotherapies, such as pembrolizumab, in the management of multire-lapsed disease [27].

- Improved understanding of the impact of GTD on women, their partners and families, and how they may suffer. Problems identified include psychosexual issues and increased anxiety and further work is required to better understand how we can help women to overcome these by developing and utilising patient-reported outcomes [69].

26. Auditable topics

- Proportion of women with GTN registered with the relevant screening centre (100%), including: complete molar pregnancy/partial molar pregnancy;
 - twin pregnancy with complete or partial molar pregnancy;
 - limited macroscopic or microscopic molar change suggesting possible complete or partial molar pregnancy/choriocarcinoma;
 - PSTT or ETT;
 - atypical PSNs.
- Proportion of women with a histological diagnosis of complete molar pregnancy who have an ultrasound diagnosis of molar pregnancy prior to uterine removal.
- Proportion of women who undergo medical management for removal of pregnancy tissue with an ultrasound diagnosis of complete molar pregnancy.

27. Useful links and support groups

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Gestational trophoblastic disease. Information for you. London: RCOG; 2011.
- Molar Pregnancy – Support & Information [<http://www.molarpregnancy.co.uk>].
- Charing Cross Gestational Trophoblast Disease Service [www.hmole-chorio.org.uk/].
- The Sheffield Trophoblastic Disease Centre [<http://stdc.group.shef.ac.uk/>].
- Tommy's – Molar pregnancy stories [<https://www.tommys.org/pregnancy-information/pregnancy-complications/pregnancy-loss/molar-pregnancy/molar-pregnancy-stories>].
- Miscarriage Association [www.miscarriageassociation.org.uk/information/molar-pregnancy/].

Disclosures of interest

JT has declared no conflicts of interest. BWH has declared no conflicts of interest. MS has declared no conflicts of interest. Full disclosures of interest for the developers, Guidelines Committee and peer reviewers are available to view online as supporting information.

Funding

All those involved in the development of the Green-top Guidelines, including the Guidelines Committee, Guidelines Committee co-chairs, guideline developers, peer reviewers and other reviewers, are unpaid volunteers and receive no direct funding for their involvement in producing the guideline. The only exception to this are the Guidelines Committee members who receive reimbursement for the expenses for attending the Guidelines Committee meetings for standard RCOG activities; this is standard as per RCOG rules.

REFERENCES

1. Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* 2003;110:555–9.
2. Savage PM, Sita-Lumsden A, Dickson S, Iyer R, Everard J, Coleman R, et al. The relationship of maternal age to molar pregnancy incidence, risks for chemotherapy and subsequent pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:406–11.
3. Gockley AA, Melamed A, Joseph NT, Clapp M, Sun SY, Goldstein DP, et al. The effect of adolescence and advanced maternal age on the incidence of complete and partial molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2016;140:470–3.
4. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376:717–29.
5. Taylor F, Grew T, Everard J, Ellis L, Winter MC, Tidy J, et al. The outcome of patients with low risk gestational trophoblastic disease treated with single agent intramuscular methotrexate and oral folinic acid. *Eur J Cancer* 2013;49:3184–90.
6. Agarwal R, Alifrangis C, Everard J, Savage PM, Short D, Tidy J, et al. Management and survival of patients with FIGO high-risk gestational trophoblastic neoplasia: the U.K. experience, 1995–2010. *J Repro Med* 2014;59:7–12.
7. Killick S, Cook J, Gillett S, Ellis L, Tidy J, Hancock BW. Initial presenting features in gestational trophoblastic neoplasia: does a decade make a difference? *J Reprod Med* 2012;57:279–82.
8. Soto-Wright V, Berstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995;86:775–9.
9. Sun SY, Melamed A, Goldstein DP, Bernstein MR, Horowitz NS, Moron AF, et al. Changing presentation of complete hydatidiform mole at the New England Trophoblast Disease Center over the past three decades: does early diagnosis alter risk for gestational trophoblastic neoplasia? *Gynecol Oncol* 2015;138:46–9.
10. Sebire NJ, Rees H, Paradinis F, Seckl M, Newlands E. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:662–5.
11. Fowler DJ, Lindsay I, Seckl MJ, Sebire NJ. Routine pre-evacuation ultrasound diagnosis of hydatidiform mole: experience of more than 1000 cases from a regional referral center. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:56–60.
12. Johns J, Greenwold N, Buckley S, Jauniaux E. A prospective study of ultrasound screening for molar pregnancies in missed miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:493–7.
13. Tasci Y, Dilbaz S, Secilmis O, Dilbaz B, Ozfuttu A, Haberal A. Routine histopathologic analysis of product of conception following first-trimester spontaneous miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:579–82.
14. Savage JL, Maturen KE, Mowers EL, Pasque KB, Wasnik AP, Dalton VK, et al. Sonographic diagnosis of partial versus complete molar pregnancy: a reappraisal. *J Clin Ultrasound* 2017;45:72–8.
15. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Jurkovic D. New insights in the pathophysiology of complete hydatidiform mole. *Placenta* 2018;62:28–33.
16. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Bottomley C, Bourne T. The accuracy of first trimester ultrasound in the diagnosis of hydatidiform mole. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:70–5.
17. Fine C, Bundy AL, Berkowitz RS, Boswell SB, Berezin AF, Doubilet PM. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1989;73:414–8.
18. Benson CB, Genest DR, Bernstein MR, Soto-Wright V, Goldstein DP, Berkowitz RS. Sonographic appearance of first trimester complete hydatidiform moles. *J Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:188–91.
19. Ross JA, Unipan A, Clarke J, Magee C, Johns J. Ultrasound diagnosis of molar pregnancy. *Ultrasound* 2018;26:153–9.
20. Walkington L, Webster J, Hancock BW, Everard J, Coleman RE. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. *Br J Cancer* 2011;104:1665–9.
21. Driver E, May T, Vargas R, Bernstein M, Goldstein D, Berkowitz R. Changes in clinical presentation of postterm choriocarcinoma at the New England Trophoblast Center in recent years. *Gynecol Oncol* 2013;130:483–6.
22. Wells M. The pathology of gestational trophoblastic disease: recent advances. *Pathology* 2007;39:88–96.
23. Sebire NJ, Kaur B, Wells M. Pathology. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 4th edn. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2015 [https://isstd.org/uploadedfiles/chapter-4-pathology.pdf]. Accessed 05 Aug 2020.
24. Stone M, Bagshawe KD. An analysis of the influences of maternal age, gestational age, contraceptive method, and the mode of primary treatment of patients with hydatidiform moles on the incidence of subsequent chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:782–92.
25. Tidy JA, Gillespie AM, Bright N, Radstone CR, Coleman RE, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease: a study of mode of evacuation and subsequent need for treatment with chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2000;78:309–12.
26. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1961;68:611–7.
27. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *FIGO Cancer Report* 2018. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143 (Suppl 2):79–85.
28. Seckl MJ, Gillmore R, Foskett MA, Sebire NJ, Rees H, Newlands ES. Routine terminations of pregnancies—should we screen for gestational trophoblastic neoplasia? *Lancet* 2004;364:705–7.
29. Benachi A, Garritsen HS, Howard CM, Bennett P, Fisk NM. Lack of expression of Rh-D in human trophoblast cell. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:294–9.
30. Flam F, Lundström V, Pettersson F. Medical induction prior to surgical evacuation of hydatidiform mole: is there a greater risk of persistent trophoblastic disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:57–60.
31. Pezeshki M, Hancock BW, Silcocks P, Everard JE, Coleman J, Gillespie AM, et al. The role of repeat uterine evacuation in the management of persistent gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 2004;95:423–9.
32. Savage P, Short D, Fuller S, Seckl MJ. Review of the role of second uterine evacuation in the management of molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2005;99:251–2.
33. Van Trommel NE, Massuger LF, Verheijen RH, Sweep FC, Thomas CM. The curative effect of a second curettage in persistent trophoblastic disease: a retrospective cohort survey. *Gynecol Oncol* 2005;99:6–13.
34. Osborne RJ, Filiaci VL, Schink JC, Mannel RS, Behbakht K, Hoffman JS, et al. Second curettage for low-risk nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Obstet Gynecol* 2016;128:535–42.
35. Cole LA. Familial HCG syndrome. *J Reprod Immunol* 2012;93:52–7.
36. Angelopoulos G, Palmer JE, Hancock BW, Tidy JA. Healthy women with persistently elevated hCG levels: a case series of fourteen women. *J Reprod Med* 2012;57:249–53.

37. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004;37:549–61.
38. Sturgeon CM, Viljoen A. Analytical error and interference in immunoassay: minimizing risk. *Ann Clin Biochem* 2011;48:418–32.
39. Harvey RA. Measurement of Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) in the Management of Trophoblastic Disease. In: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS, editors. *Gestational Trophoblastic Disease*. 4th edn. International Society for the Study of Trophoblastic Diseases; 2015 [<https://isstd.org/uploadedfiles/chapter-5-hcg.pdf>]. Accessed 05 Aug 2020.
40. Tidy JA, Rustin GJS, Newlands ES, Foskett M, Fuller S, Short D, et al. Presentation and management of women with choriocarcinoma after nonmolar pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:715–9.
41. Macdonald MC, Ram R, Tidy JA, Hancock BW. Choriocarcinoma after a nonterm pregnancy. *J Repro Med* 2010;55:213–8.
42. Alazzam M, Young T, Coleman R, Hancock B, Drew D, Wilson P, et al. Predicting gestational trophoblastic neoplasia (GTN): is urine hCG the answer? *Gynecol Oncol* 2011;122:595–9.
43. Sebire NJ, Foskett M, Short D, Savage P, Stewart W, Thomson M, et al. Shortened duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following complete or partial hydatidiform mole: evidence for revised protocol of a UK regional trophoblastic disease unit. *BJOG* 2007;114:760–2.
44. Coyle C, Short D, Jackson L, Sebire NJ, Kaur B, Harvey R, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients. *Gynecol Oncol* 2018;148:254–7.
45. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumours: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2636–43.
46. Nugent D, Hassadia A, Everard J, Hancock BW, Tidy JA. Postpartum choriocarcinoma presentation, management and survival. *J Reprod Med* 2006;51:819–24.
47. Powles T, Young A, Sanitt A, Stebbing J, Short D, Bower M, et al. The significance of the time interval between antecedent pregnancy and diagnosis of high-risk gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2006;95:1145–7.
48. Ma Y, Xiang Y, Wan XR, Chen Y, Feng FZ, Lei CZ, et al. The prognostic analysis of 123 postpartum choriocarcinoma cases. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1097–101.
49. Hassadia A, Kew FM, Tidy JA, Wells M, Hancock BW. Ectopic gestational trophoblastic disease: a case series review. *J Reprod Med* 2012;57:297–300.
50. Burton JL, Lidbury EA, Gillespie AM, Tidy JA, Smith O, Lawry J, et al. Over-diagnosis of hydatidiform mole in early tubal ectopic pregnancy. *Histopathology* 2001;38:409–17.
51. Sebire NJ, Lindsay I, Fisher RA, Savage P, Seckl MJ. Overdiagnosis of complete and partial hydatidiform mole in tubal ectopic pregnancies. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:260–4.
52. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, Fisher RA, Francis RJ, Short D, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 2002;359:2165–6.
53. Russell JC, Niemann I, Sebire NJ, Kaur B, Fisher RA, Short D, et al. Outcomes in Twin Pregnancies with Complete Hydatidiform Mole and Normal Co-Twin: A Retrospective National Cohort Study in 153 New Cases. 20th Biennial World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, 20–23 October 2019, Toronto, Canada.
54. Schmid P, Nagai Y, Agarwal R, Hancock B, Savage PM, Sebire NJ, et al. Prognostic markers and long-term outcome of placental-site trophoblastic tumours: a retrospective observational study. *Lancet* 2009;374:48–55.
55. Frijstein MM, Lok CAR, Short D, Singh K, Fisher RA, Hancock BW, et al. The results of treatment with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell support for gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Cancer* 2019;109:162–71.
56. Kaur B, Short D, Fisher RA, Savage PM, Seckl MJ, Sebire NJ. Atypical placental site nodule (APSN) and association with malignant gestational trophoblastic disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:152–8.
57. Pisal N, Tidy J, Hancock B. Gestational trophoblastic disease: is intensive follow up essential in all women? *BJOG* 2004;111:1449–51.
58. Earp KE, Hancock BW, Short D, Harvey RA, Fisher RA, Drew D, et al. Do we need post-pregnancy screening with human chorionic gonadotrophin after previous hydatidiform mole to identify patients with recurrent gestational disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;234:117–9.
59. FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynecol Obstet* 2000;77:285–7.
60. Ghorani E, Kaur B, Fisher RA, Short D, Joneborg U, Carlson JW, et al. Pembrolizumab is effective for drug-resistant gestational trophoblastic neoplasia. *Lancet* 2017;390:2343–5.
61. Eagles N, Sebire NJ, Short D, Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2016;31:1379.
62. Joneborg U, Eloranta S, Johansson ALV, Marions L, Weibull CE, Lambe M. Hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:681.
63. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer* 2002;86:26–30.
64. Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl M, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105: 1032–5.
65. Williams J, Short D, Dayal L, Strickland S, Harvey R, Tin T, et al. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2014;59:248–54.
66. Balachandran K, Salawu A, Ghorani E, Kaur B, Sebire NJ, Short D, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): a national analysis on over 4,000 patients. *Gynecol Oncol* 2019;155:8–12.
67. Savage P, Cooke R, O’Nions J, Krell J, Kwan A, Camarata M, et al. Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumours on risks of second malignancy and early menopause. *J Clin Oncol* 2014;33:472–8.
68. The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. *Contraception After Pregnancy*. FSRH Guideline Executive Summary. London: FSRH; 2017.
69. Ireson J, Jones G, Winter MC, Radley SC, Hancock BW, Tidy JA. Systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcome measures in gestational trophoblastic disease: a parallel synthesis approach. *Lancet Oncol* 2018;19:e56–64.

Appendix 1
Explanation of guidelines and evidence levels

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

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

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

This guideline was produced on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists by: Professor J Tidy FRCOG, Sheffield; Professor M Seckl, Imperial College London; Professor BW Hancock FRCP, University of Sheffield and peer-reviewed by:

Dr RS Berkowitz MD, Boston, MA, USA; British Society of Urogynaecology; Dr PFW Chien FRCOG, Dundee; Mrs A Diyaf MRCOG, Bridgend; Mr D Fraser FRCOG, Norwich; Ms A Gorry MRCOG, London; Dr M Gupta MBBS, MRCOG, Leicester; Professor P Martin-Hirsch, Lancashire Teaching Hospitals; Miscarriage Association; UK National Screening Committee; Dr JA Ross FRCOG, London; Professor NJ Sebire FRCOG, London; Dr E Toeima, MRCOG, London; and Dr NE van Trommel MD, PhD, Amsterdam.

Committee lead reviewers were: Dr A El-Ghobashy MRCOG, Wolverhampton; Dr R Davies, Thames Valley; and Dr S Hussain, Guildford.

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/gtg38/>.

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

DISCLAIMER

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

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

Правила подачі та оформлення статей

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

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

Статті приймаються українською або англійською мовами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Приклади оформлення літературних джерел:

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

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

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

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. Sity: 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.

Редакція

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

Група компаній
ME
МедЕксперт

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

ЗАПРОШУЄМО АВТОРІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ ДО СПІВПРАЦІ ПУБЛІКАЦІЯ БЕЗКОШТОВНА

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

**«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.