

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ПАТОГЕНЕЗ ЗАТРИМКИ ПЛАЦЕНТИ ТА ІНТРАУМБІЛІКАЛЬНЕ ВВЕДЕННЯ УТЕРОТОНІКІВ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНИЙ МЕТОД МЕНЕДЖМЕНТУ ДАНОГО СТАНУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Петренко Є.В.

Дніпровський державний медичний університет, асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО

Пампуха О.О.

Дніпровський державний медичний університет, лікар-інтерн кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО

PREVALENCE, RISK FACTORS, PATHOGENESIS OF RETAINED PLACENTA AND INTRAUMBILICAL ADMINISTRATION OF UTEROTONICS AS AN ALTERNATIVE METHOD OF MANAGEMENT OF THIS CONDITION: REVIEW OF THE LITERATURE

Petrenko Y.

Dnipro State Medical University, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology FPE

Pampukha O.

Dnipro State Medical University, intern of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology FPE

АНОТАЦІЯ

Затримка відділення та виділення плаценти є станом потенційно загрожуючим життю пацієнтки, адже затримка частин посліду перешкоджає адекватному скороченню матки, що може викликати масивну акушерську кровотечу у післяпологовому періоді.

Стандартом лікування затримки посліду є ручне відділення плаценти. Ця процедура є інвазивною та має свої ускладнення у короткостроковій та довгостроковій перспективі.

Отже, метою нашого огляду літератури було дослідити розповсюдженість, фактори ризику, патогенез затримки плаценти та інтраумбілікальне введення утеротоніків як альтернативний метод менеджменту даного стану.

Основні висновки проведеного огляду - затримка тканин посліду - це відсутність вигнання плаценти протягом 30 хвилин після народження дитини при активному веденні третього періоду пологів та протягом 60 хвилин при фізіологічному веденні; представлені вище часові рамки не можна застосовувати до передчасних пологів; найбільш значущий фактор ризику для затримки посліду - це передчасні пологи; інтраумбілікальне введення утеротонічних препаратів може бути безпечною, ефективною, неінвазивною альтернативою ручному відділенню посліду при затримці плаценти у третьому періоді пологів.

АБСТРАКТ

Retained placenta is a potentially life-threatening condition for the patient, because the delay of parts of the placenta prevents adequate contraction of the uterus, which can cause massive obstetric bleeding in the postpartum period.

The standard treatment for retained placenta is manual extraction. This procedure is invasive and has its complications in the short and long term.

Therefore, the aim of our literature review was to investigate the prevalence, risk factors, pathogenesis of placental abruption and intraumbilical administration of uterotonics as an alternative method of management of this condition.

The main conclusions of the conducted examination – the retained placenta - is the absence of expulsion of the placenta within 30 minutes after the birth of the child during active management of the third period of labor and within 60 minutes during physiological management; the time frames presented above cannot be applied to premature labour; the most significant risk factor for retained placenta is premature labour; intraumbilical administration of uterotonic drugs can be a safe, effective, non-invasive alternative to manual extraction in the case of placental retention in the third period of labor.

Ключові слова: затримка плаценти, розповсюдженість, фактори ризику, інтраумбілікальне введення утеротоніку, ефективність.

Keywords: retained placenta, prevalence, risk factors, intraumbilical administration of uterotonics, effectiveness.

Частота затримки плаценти (ЗП) сильно варіює у всьому світі, у середньому даний стан ускладнює від 0,1 до 3,3% вагінальних пологів [1].

У систематичному огляді обсерваційних досліджень середня поширеність затримки плаценти в розвинутих країнах становила 2,7% вагінальних

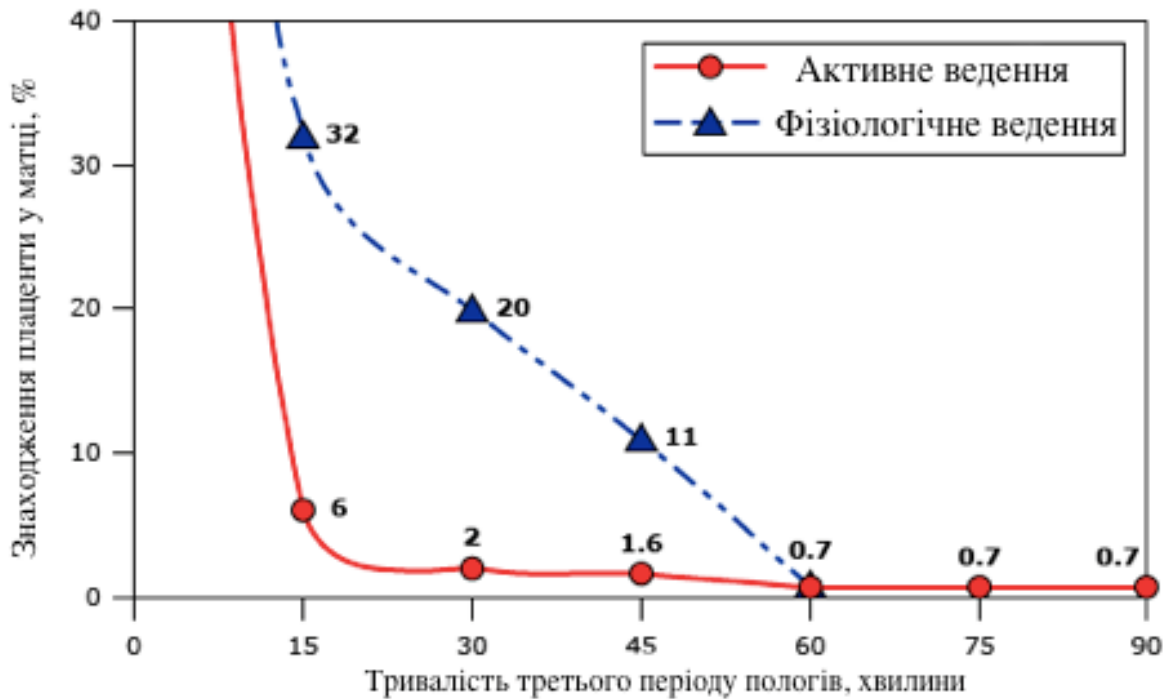
пологів у порівнянні з 1,5 % в країнах, що розвиваються [2].

Поширеність зростає з роками: з 0,5% в 1930-х до 2,3% в 1980-х роках, у 2005-2006 рр. поширеність затримки плаценти в акушерських стаціонарах становила 3,3% [2].

Потенційна летальність від цього стану залежить від досліджуваного регіону. З розвитком рівня медичної допомоги смертність від цього стану різко знизилась. Між 1925 і 1930 рр. у Великобританії було зареєстровано 301 смертельний випадок від ЗП, співвідношення складало 7,5 на 100 000 живонароджених. Для порівняння, цей показник більший ніж загальний рівень материнської смертності

в Великобританія сьогодні. Між 1969 та 2005 роками у Великобританії був лише один летальний випадок від післяпологової кровотечі, спричиненої ЗП [1].

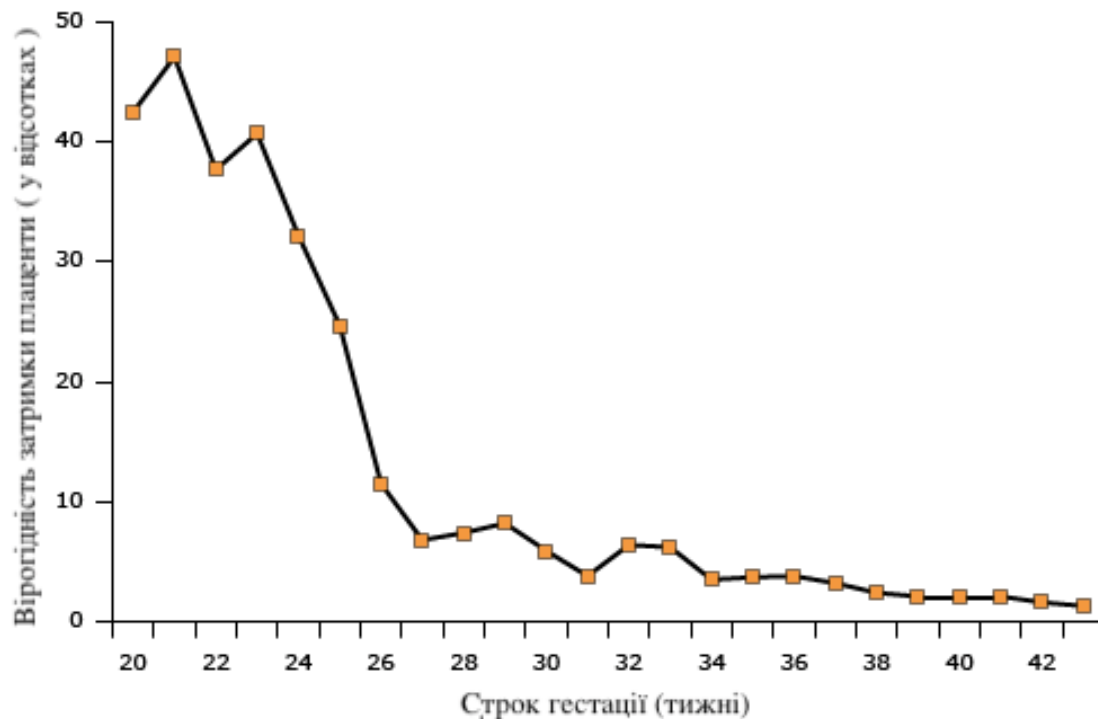
Затримка тканин посліду - це відсутність вигнання плаценти протягом 30 хвилин після народження дитини при активному веденні третього періоду пологів та протягом 60 хвилин при фізіологічному веденні. Такі часові рамки визначено статистично, так як у 98% випадків саме стільки часу потрібно для "народження" плаценти у вищевказаних варіантах ведення третього періоду (малюнок 1) [1].



Малюнок 1 "Залежність частоти затримки плаценти від тривалості та варіанту ведення третього періоду пологів" (адаптовано з[1])

Залежність представлена на малюнку 1 більш прийнятна для строкових пологів. У разі передчасних пологів більша як частота затримки плаценти (малюнок 2), так і тривалість третього періоду по-

логів. Згідно досліджень із вірогідністю 90% відбувається спонтанне відділення та виділення плаценти у терміні 20 тижнів гестації через 180 хвилин, у 30 тижнів через 21 хвилину [3].



Малюнок 2 “ Вірогідність затримки плаценти в залежності від строку гестації” (адаптовано з [3])

Тобто під час встановлення діагнозу затримка плаценти та визначення моменту, коли необхідне додаткове втручання лікаря для лікування цього стану потрібно враховувати те, як ведеться третій період пологів та термін вагітності на момент пологів. Частково з цих причин Всесвітня організація охорони здоров'я дійшла висновку, що кількість часу до встановлення діагнозу слід “залишити на розсуд клініциста” [4].

Фактори ризику, які асоційовані із розвитком затримки посліду [5-7]:

- Наявність затримки посліду у анамнезі. Після затримки плаценти під час будь-якої попередньої вагітності ймовірність рецидиву становила 12,6 (95% ДІ 3,6-44,1) в одному дослідженні [8]. В інших дослідженнях абсолютний ризик повторного затримання плаценти становив 6,25 відсотка [9], а абсолютний ризик повторного ручного видалення плаценти становив 17 відсотків [10].

- Передчасні пологи (малюнок 2)
- Використання ергометрину у третьому періоді пологів
- Аномалії розвитку матки
- Кесарві розтин/міомектомія/кюретаж у анамнезі
- Преeklampсія, мертвонародження, затримка росту плода
- Передлежання петель пуповини
- Вік матері ≥ 30 років
- Пологи у клінічній (у тій, де проводять навчання лікарів-інтернів, ординаторів) лікарні.

Зв'язок між активним веденням третього періоду пологів з використанням ергометрину та подовженням тривалості третього періоду, ймовірно,

пов'язаний із особливістю ергометрину, який, на відміну від окситоцину, викликає потужне безперервне скорочення матки. При внутрішньовенному введенні скорочення матки починається одразу та викликає закриття внутрішнього зіву шийки матки одночасно з відшаруванням плаценти, таким чином плацента затримується за закритою шийкою матки. Єдине дослідження з вивчення використання внутрішньовенного ергометрину для ведення третього періоду пологів виявило значне збільшення потреби в ручному видаленні плаценти (відносний ризик 19,5, 95% ДІ 2,6-145,4) [11]. Цей висновок був підтверджений даними популяційного дослідження в Швеції: рівень затримки плаценти в 10 центрах, де регулярно застосовувався метилергометрин, був значно вищим, ніж у тих, де застосовувався лише окситоцин (2,7 проти 1,8 відсотка) [12].

Вагомим фактором ризику є аномалії розвитку матки. У дослідженні, в яке були включені 63 вагітних з вродженими аномаліями матки затримка плаценти була переважним ускладненням пологів і виникла у 17% [13].

Велике популяційне когортне дослідження показало, що рівень затримки плаценти був вищий у пацієток із попередніми пологами шляхом кесаревого розтину порівняно з пацієтками з попередніми вагінальними пологами (3,4 проти 1,9 відсотка) [14]

Преeklampсія, мертвонародження, затримка росту плода це наслідки патологічної імплантації плаценти, що відповідно збільшує ризики і затримки плаценти у пологах [15].

Було описано, що у 5,5 % випадків передлежання петель пуповини спостерігалась затримка

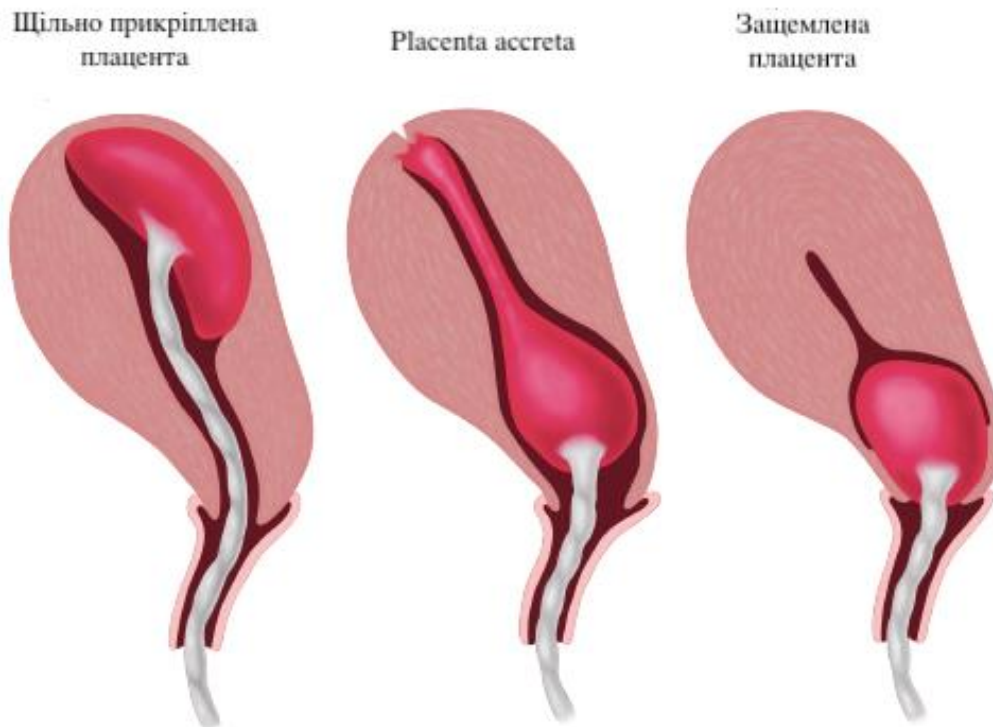
плаценти. Ймовірно це пов'язано із тим, що при цій аномалії частим є розрив пуповини [16].

Виділяють три форми затримки плаценти (малюнок 3):

- **Защемлена плацента** – відокремлена плацента, яка повністю відділилась від матки, але не віділилась спонтанно або з допомогою легких тракцій пуповини, оскільки шийка матки почала закриватись.
- **Щільно прикріплена плацента** – плацента, яка прилягає до стінки матки, але легко відокремлюється вручну.

- **Placenta accreta** – плацента, яка патологічно прикріплена до міометрію через дефект децидуальної оболонки. Її неможливо відокремити вручну, хоча плаценту все одно можна видалити вагінальним шляхом, якщо аномальна область прикріплення невелика.

У великому проспективному аудиті випадків затримки плаценти, які закінчились без гістеректомії, защемлення плаценти, щільне прикріплення плаценти та placenta accreta становили 13, 81 та 6 % випадків відповідно [17]. В іншому звіті у 51 % випадків затримки плаценти причина була у защемленій плаценті [18].



Малюнок 3 “Форми затримки посліду” (адаптовано з [1])

Дослідження із застосуванням ультразвукової діагностики визначили чотири фази третього періоду пологів [19]. Патологічні зміни в одній або кількох із цих фаз може бути механізмом затримки плаценти:

- Латентна фаза – відразу після народження весь міометрій скорочується, за винятком частини під плацентою.
- Фаза скорочення – ретроплацентарний міометрій скорочується.
- Фаза відшарування – скорочення ретроплацентарного міометрія викликає горизонтальне навантаження на материнську поверхню плаценти, викликаючи її відшарування.
- Фаза вигнання – скорочення міометрія виштовхує відшаровану плаценту з матки.

Защемлення плаценти виникає в результаті патологічних змін фази вигнання. Коли нижній сегмент матки і шийка матки скорочуються до того, як плацента відокремиться та/або якщо виштовхуючі

або гравітаційні сили недостатні для виділення плаценти.

Щільне прикріплення плаценти – результат тривалої латентної фази та/або аномального плину фази скорочення в 3 періоді пологів. Дані зміни виникають внаслідок: локальної недостатності скорочення міометрію під час пологів, що призводить до дисфункції пологів та затримки відокремлення посліду та/або змін плаценти, що пов'язані з окислювальним стресом або прееклампсією, що було підтверджено при гістологічних дослідженнях.

Двома найбільш поширеними ускладненнями затримки плаценти є післяпологова кровотеча та післяпологовий ендометрит. Виворіт матки зустрічається рідше, але це невідкладна акушерська ситуація, оскільки він може призвести до сильної кровотечі та шоку, якщо його не розпізнати та не лікувати негайно.

Методом лікування при затримці плаценти як у міжнародних так і в українських рекомендаціях визнано ручне відділення посліду [20-22]. Дана

процедура є інвазивною та несе у собі низку ризиків – це травми, інфекційні ускладнення, ускладнення пов'язані із анестезією, розвиток синдрому Ашермана та безпліддя у довгостроковій перспективі [1].

У зв'язку із вищенаведеними ризиками ручного відділення плаценти лікарі та науковці досліджують альтернативні не інвазивні варіанти лікування даного стану. Одним із таких варіантів є інтраамбілікальне введення утеротонічних препаратів.

Внутрішньопуповинне введення мізопростолу (800 мкг) або окситоцину (10-50 МО), як альтернативне втручання перед ручним відділенням плаценти вже входить до клінічних рекомендацій Канади та Великобританії [21,22].

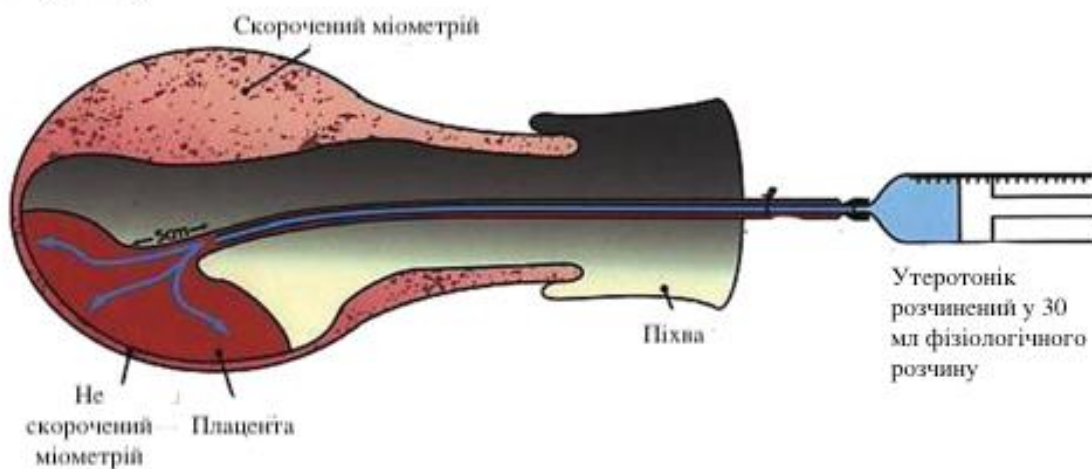
Ін'єкція у вену пуповини для лікування затримки плаценти вперше була описана Mojon і Asdrubali в 1826 році [23]. Ця техніка дозволяє спрямувати препарати конкретно у ділянку матки з порушенням скоротливої функції.

На початку ХХ століття різні автори у своїх дослідженнях застосовували введення в вену пуповини фізіологічного розчину в об'ємах, які варіювалися в широких межах від 200 мл до 400 мл [24,25]. У більш пізніх дослідженнях вже використовувались менші обсяги фізіологічного розчину з додаванням окситоцину [26-30].

Pirngas et al продемонстрували, що найкращі результати досліджень *in vitro* були досягнуті з окситоцином, розведеним у 30 мл фізіологічного розчину та введеним через назогастральний зонд (малюнок 4). Альтернативний (і не менш успішний) метод *in vitro* — ввести 50 мл фізіологічного розчину з окситоцином безпосередньо у вену пуповини, а потім «масувати пуповину», щоб «підняти» розчин вгору в плаценту. Однак у клінічних умовах, коли плацента ще у матці, більша частина пуповини розміщена інтравагінально, що ускладнює доступ до неї. Тому ця техніка може не мати такого ж успіху на практиці, як це було досягнуто в експериментах [1,31].

Техніка Піпінгаса для інтраамбілікальної ін'єкції, якщо плацента не відділилась та не виділилась протягом 30-60 хвилин після народження дитини, що опубліковані у канадських рекомендаціях [21]:

- Приготуйте шприц з мізопростолом (800 мкг) або окситоцином (50 МО), розчиненим у 30 мл фізіологічного розчину.
 - Для введення трубки вена може бути або розкрита скальпелем, або можна повторно перерізати пуповину.
 - Назогастральний аспіраційний катетер розміром 10 пропускають по найбільшому з трьох відкритих судин. Якщо відчувається опір, втягніть катетер на 1-2 см і просувайте його далі, якщо можливо. Якщо катетер не можна просунути далі без зусилля, введіть в нього розчин.
 - Якщо більша частина катетера була введена та відчувається опір, що вказує на те, що він досяг плаценти, втягніть його на себе на 5 см, щоб переконатися, що кінчик знаходиться в пупковій вені, а не в плацентарній гілці.
 - Підключіть шприц до катетера і введіть розчин. Затисніть катетер і запишіть час ін'єкції.
 - Перед подальшим втручанням зачекайте 30 хвилин, щоб плацента відділилась та виділилась.
- Техніка введення утеротоніка за допомогою шприца та голки [21]:
- Приготуйте шприц з мізопростолом (800 мкг) або окситоцином (50 МО), розчиненим у 50 мл фізіологічного розчину.
 - Затискач накладіть на пуповину
 - Введіть розчин безпосередньо у вену пуповини, використовуючи шприц та ін'єкційну голку 18G.
 - Масуючими рухами «підіймайте» розчин вгору по пуповині у плаценту
 - Перед подальшим втручанням зачекайте 30 хвилин, щоб плацента відділилась та виділилась.



Малюнок 4 “Техніка Pirngas для інтраамбілікального введення утеротоніків при затримці посліду” (адаптовано з [1])

Було проведено низку клінічних досліджень із різною методологією для визначення ефективності даної методики у менеджменті затримки посліду. Результати даних досліджень різняться.

У рандомізованому дослідженні із подвійним осліпленням [32] дослідники не знайшли клінічної та статистично значущої різниці у частоті ручного відділення плаценти між групою з 292 роділліми які інтраамбілікально отримували окситоцин та 285, які отримували плацебо (ВР 0,8, 95%, ДІ 0,87-1,12).

У той же час у дослідженні у якому жінки, що отримували окситоцин 10 МО інтраамбілікально одразу після пологів [33], мали коротший третій період пологів у порівнянні з групою плацебо (фізіологічний розчин інтраамбілікально) (4,24 +/- 3,27 хв проти 10,66 +/- 7,41) ($p < 0,001$), також в експериментальній групі було менше потреби в ручному відділенні плаценти (1,1% проти 5,1%) ($p = 0,024$), що дозволило зробити висновок, що внутрішньопуповинне введення 10 МО (1 мл) окситоцину відразу після пологів було клінічно ефективним для скорочення третього періоду пологів.

Також було проведене рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) [34], в якому 61 жінка, у якої спостерігалась відсутність ознак відділення плаценти через 20 хв після вагінальних пологів, були випадковим чином розділені на дві групи, що отримували інтраамбілікально окситоцин 100 МО розведений 30 мл фізіологічного розчину та ті, яким проводили тільки контрольовані тракції за пуповину. Спостерігалось значне зниження частоти ручного відділення плаценти (30% проти 67,7%, $p < 0,05$), частоти атонії матки (3,3% проти 25,8%, $p < 0,05$) і потреби в утеротонічних препаратах (33,3 % проти 64,5%, $p < 0,05$) у групі окситоцину при порівнянні з контрольною групою (контрольовані тракції). Істотних відмінностей не було виявлено у необхідності переливання крові, кюретажу матки, частоті післяпологових кровотеч і зниженні рівня гемоглобіну.

У ретроспективному когортному дослідженні [35] порівнювали ефекти від використання інтраамбілікально мізопростолу та очікувальною тактикою, яка доповнювалась ручним відділенням плаценти у випадку кровотечі або очікуванні більше 60 хвилин. У дослідження були включені жінки після вагінальних пологів у терміні більше 24 тижнів, у яких плацента не відділилась протягом 20 хвилин після народження дитини. У когорті А, в якій проводилась вичікувальна тактика було 1936 жінок, з яких 275 не мали ознак відділення посліду після пологів, 20,7% з них було проведено ручне відділення посліду. У когорті Б, в якій проводили медикаментозне втручання було включено 2149 породіль, з яких 219 не мали ознак відділення посліду, 16,1% з них було проведено ручне відділення посліду. Отже, статистично значущої різниці у необхідності використання ручного відділення плаценти та величиною крововтрати при використанні описаних варіантів менеджменту визначено не було.

У систематичний огляд досліджень інтраамбілікального введення утеротоніків для рутинного ведення третього періоду пологів з метою зменшення частоти затримки посліду [36] було включено дев'ять досліджень за участю 1118 жінок.

Порівнюючи внутрішньопуповинну ін'єкцію фізіологічного розчину з окситоцином та інтраамбілікальну ін'єкцією лише фізіологічного розчину, не було виявлено доказів різниці в будь-якому з релевантних результатів, а саме кількості жінок, які потребували переливання крові, частоті ручного відділення плаценти, крововтрати, тривалості третього періоду пологів.

Рутинне застосування окситоцину або будь-яких інших утеротоніків із фізіологічним розчином за допомогою ін'єкції в пуповину у третьому періоді пологів із метою профілактики затримки плаценти не рекомендується до появи нових доказів.

Крім оцінки ефективності самого методу, дослідники ставили собі на мету визначити утеротоніки, які найбільш ефективні при інтраамбілікальному введенні в досліджуваній клінічній ситуації.

У проспективному клінічному дослідженні [37] 75 жінок із затримкою плаценти отримували 20 мл фізіологічного розчину (контрольна група) або 20 МО окситоцину ($n=54$), або 0,5 мг карбопросту трометаміну ($n=7$) або 0,2 мг метилергометрину ($n=14$), що вводили у вену пуповини. Успіх лікування визначався клінічними ознаками відділення плаценти. Показники терапевтичного успіху склали 76,9% у групі окситоцину, 85,7% у групі синтетичних простагландинів і 64,2% у групі метилергометрину.

У рандомізованому контрольованому дослідженні [38] порівнювали ефект інтраамбілікального введення Синтоцінону (синтетичний окситоцин 50 МО у 30 мл фізіологічному розчині), мізопростолу (800 мкг у 30 мл фізіологічного розчину) та 30 мл фізіологічного розчину у контексті наступної необхідності ручного відділення плаценти у випадку пролонгованого третього періоду строкових пологів у 87 жінок. Дослідження було зупинено, коли в групі мізопростолу було набагато менше випадків ручного відділення плаценти (9 з 21 жінки) порівняно з групою Синтоцінону (16 з 20 жінок) і групою, що отримувала фізіологічний розчин (7 з 13 жінок).

У дослідженні, що було проведено в пологовому будинку університету Айн-Шамс, Каїр, Єгипет [39] було включено 78 жінок із затримкою плаценти (>30 хв після пологів), яких поділили на три групи. Використовувались наступні утеротоніки: 20 МО окситоцину, розведений в 30 мл фізіологічного розчину ($n = 26$), ергометрин 0,2 мг, розведений в 30 мл фізіологічного розчину ($n = 27$) або мізопростол 800 мкг, розведеного в 30 мл фізіологічного розчину ($n = 25$).

Загальний рівень спонтанного відділення плаценти протягом 30 хв після внутрішньопуповинного введення утеротоніка становили 56/78 (71,79%). Рівень успіху був вищим при застосуванні мізопростолу в порівнянні з окситоцином та ергометрином, але різниця не була значною (20/25

[80%], 19/26 [73,08%], 17/27 [62,96%], відповідно, $P > 0,05$). Інтервал між ін'єкцією та відділенням був значно коротшим у групі мізопростолу ніж у групах окситоцину та ергометрину (7,0 2,2 хв, 13,14 3,76 хв, 22,5 4,37 хв відповідно, $P < 0,001$).

У проспективному клінічному дослідженні з подвійним осліпленням [40] порівнювали ефективність карбетоцину та окситоцину при інтраамбікальному введенні при затримці плаценти. Загальна крововтрата (мл) і тривалість третього періоду пологів (хв) були значно меншими в групі карбетоцину порівняно з групою окситоцину. Післяпологова концентрація гемоглобіну (г/дл) була значно вище в групі карбетоцину. Необхідність додаткових утеротонічних препаратів після пологів була значно нижча в групі карбетоцину.

Науковці також порівнювали ефекти при внутрішньовенному (в/в) введенні утеротоніків із інтраамбікальним введенням.

У рандомізованому клінічному дослідженні [41] жінкам із затримкою плаценти більше 30 хв були призначені або внутрішньовенно болюсно 100 мг карбетоцину ($n = 38$) або інтраамбікально 50 МО окситоцину в 30 мл фізіологічного розчину ($n = 40$). Основним параметром, що оцінювався був показник успішності вигнання плаценти.

Показник успіху в групі карбетоцину становив 86,84% порівняно з 77,5% у групі внутрішньопуповинного окситоцину. Згідно цих результатів дослідники дійшли висновку, що одноразове в/в болюсне введення карбетоцину та ін'єкція в пупкову вену 50 МО окситоцину однаково ефективні у зменшенні необхідності ручного відділення плаценти.

З метою порівняти три різні утеротоніки (окситоцин, карбетотин і мізопростол), що вводяться трьома різними шляхами (інтраамбікальним, внутрішньовенним та сублінгвальним, відповідно) у зменшенні необхідності ручного видалення плаценти було проведено рандомізоване дослідження [42].

Загальний показник відділення плаценти через 30 хвилин після введення препарату склав 66,7% (64/96), 71,3% (67/94) і 63,7% (58/91) для групи окситоцину, карбетоцину та мізопростолу відповідно, ($P > 0,05$). Спостерігалася суттєва різниця у тривалості третього періоду – найкоротший період був для карбетоцину (16,61±3,76 хв), потім окситоцину (18,28±3,34 хв) і, нарешті, мізопростолу (23,00±3,38 хв), ($P < 0,001$). Знову ж таки, група карбетоцину потребувала менше додаткових утеротоніків ($P < 0,001$).

Все ж таки автори дійшли висновку, що всі препарати мали близьку ефективність, але потрібні подальші дослідження, що б продемонстрували доступність, вартість, простоту використання, щоб визначити, який засіб найкраще використовувати в досліджуваному клінічному сценарії.

Кокранівський систематичний огляд 10 досліджень інтраамбікального використання утеротоніків при затримці посліду [43], що продемонстрував значне зменшення частоти застосування ручного відділення плаценти у групі, що

інтраамбікально отримували окситоцин порівняно із групою плацебо (ВР 0,79, 95%, ДІ 0,69-0,91).

Також у систематичному огляді дослідники дійшли наступних висновків:

- Застосування інтраамбікального введення фізіологічного розчину проти вичікувальної тактики: не було різниці у частоті використання РВ (ВР 0,97, 95%, ДІ 0,83-1,14).

- Фізіологічний розчин з простагландином інтраамбікально проти фізіологічного розчину: статистично значуще зменшення кількості РВ плаценти у групі застосування простагландинів (ВР 0,05, 95%, ДІ 0,00-0,73), але не було різниці у об'ємі кровотрати, лихоманки, болю.

- Фізіологічний розчин з простагландином інтраамбікально проти фізіологічного розчину із окситоцином: не було різниці у частоті використання РВ (ВР 0,10, 95%, ДІ 0,01-1,59).

Автори мета-аналізу вважають, що введення окситоцину у вену пуповини може зменшити необхідність ручного відділення затриманої плаценти.

Отже, на основі представленого огляду літератури можна зробити наступні висновки:

1. Затримка тканин посліду - це відсутність вигнання плаценти протягом 30 хвилин після народження дитини при активному веденні третього періоду пологів та протягом 60 хвилин при фізіологічному веденні.

2. Представлені вище часові рамки не можна застосовувати до передчасних пологів.

3. Найбільш значний фактор ризику для затримки посліду - це передчасні пологи.

4. Інтраамбікальне введення утеротонічних препаратів може бути безпечною, ефективною, неінвазивною альтернативою ручному відділенню посліду при затримці плаценти у третьому періоді пологів.

Література

1. Weeks AD. The retained placenta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Dec;22(6):1103-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.07.005. Epub 2008 Sep 14. PMID: 18793876.

2. Cheung WM, Hawkes A, Ibish S, Weeks AD. The retained placenta: historical and geographical rate variations. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(1):37-42. doi: 10.3109/01443615.2010.531301. PMID: 21280991.

3. Dombrowski MP, Bottoms SF, Saleh AA, Hurd WW, Romero R. Third stage of labor: analysis of duration and clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1279-84. doi: 10.1016/0002-9378(95)91493-5. PMID: 7726270.

4. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. 2012. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/ (Accessed on April 25, 2014).

5. Adelusi B, Soltan MH, Chowdhury N, Kangave D. Risk of retained placenta: multivariate approach. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 May;76(5):414-8. doi: 10.3109/00016349709047821. PMID: 9197442.

6. Coviello EM, Grantz KL, Huang CC, Kelly TE, Landy HJ. Risk factors for retained placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Dec;213(6):864.e1-864.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.039. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26226556.
7. Favilli A, Tosto V, Ceccobelli M, Parazzini F, Franchi M, Bini V, Gerli S. Risk factors for non-adherent retained placenta after vaginal delivery: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Mar 31;21(1):268. doi: 10.1186/s12884-021-03721-9. PMID: 33789611; PMCID: PMC8015016.
8. Endler M, Grünewald C, Saltvedt S. Epidemiology of retained placenta: oxytocin as an independent risk factor. *Obstet Gynecol.* 2012 Apr;119(4):801-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31824acb3b. PMID: 22433344.
9. Hall MH, Halliwell R, Carr-Hill R. Concomitant and repeated happenings of complications of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Jul;92(7):732-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01456.x. PMID: 3874647.
10. Ruiter L, Kazemier BM, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage and manual removal of the placenta: A longitudinal linked national cohort study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jul;238:114-119. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.05.022. Epub 2019 May 19. PMID: 31129559.
11. Begley CM. A comparison of 'active' and 'physiological' management of the third stage of labour. *Midwifery.* 1990 Mar;6(1):3-17. doi: 10.1016/s0266-6138(05)80091-9. PMID: 2182978.
12. Hammar M, Boström K, Borgvall B. Comparison between the influence of methylergometrine and oxytocin on the incidence of retained placenta in the third stage of labour. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;30(2):91-3. doi: 10.1159/000293224. PMID: 2245955.
13. Green LK, Harris RE. Uterine anomalies. Frequency of diagnosis and associated obstetric complications. *Obstet Gynecol.* 1976 Apr;47(4):427-9. PMID: 1256726.
14. Granfors M, Sandström A, Stephansson O, Belachew J, Axelsson O, Wikström AK. Placental location and risk of retained placenta in women with a previous cesarean section: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Dec;99(12):1666-1673. doi: 10.1111/aogs.13943. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32575148.
15. Endler M, Saltvedt S, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Retained placenta is associated with pre-eclampsia, stillbirth, giving birth to a small-for-gestational-age infant, and spontaneous preterm birth: a national register-based study. *BJOG.* 2014 Nov;121(12):1462-70. doi: 10.1111/1471-0528.12752. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24703089.
16. Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, Albrechtsen S, Rasmussen S. Third stage of labor risks in velamentous and marginal cord insertion: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Aug;94(8):878-83. doi: 10.1111/aogs.12666. Epub 2015 May 25. PMID: 25943426.
17. Khan N and Weeks AD. Liverpool Women's Hospital local audit data 2006
18. Rogers J, Wood J, McCandlish R, Ayers S, Truesdale A, Elbourne D. Active versus expectant management of third stage of labour: the Hinchingbrooke randomised controlled trial. *Lancet.* 1998 Mar 7;351(9104):693-9. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09409-9. PMID: 9504513.
19. Herman A, Weinraub Z, Bukovsky I, Arieli S, Zabow P, Caspi E, Ron-El R. Dynamic ultrasonographic imaging of the third stage of labor: new perspectives into third-stage mechanisms. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 May;168(5):1496-9. doi: 10.1016/s0002-9378(11)90788-1. PMID: 8498434.
20. Наказ МОЗ України від 24.03.2014 року № 205 Клінічний протокол "Акушерські кровотечі"
21. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Dec;40(12):e841-e855. doi: 10.1016/j.jogc.2018.09.024. PMID: 30527079
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2014). NICE Clinical Guideline Number CG190: Intrapartum care: Care of healthy women and their babies during childbirth 1.14.20-1.14.28.
23. Koerting W. El metodo de Mojon Gabaston en el tratamiento de las complicaciones del alumbramiento. *Semana Medica* 1926;33:353-65.
24. Gabaston JA. Eine neue Methode kuenstlicher Plazentaloegung. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1914;61:651.
25. Jarcho A. Management of retained placenta. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1928;46:265-72
26. Golan A, Lidor AL, Wexler S, David MP. A new method for the management of the retained placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983;146:708-9.
27. Golan A, Lidor AL, Wexler S, David MP. Reply to Liner [letter]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984; 148:232.
28. Hauksson A. Oxytocin injection into the umbilical vein in women with retained placenta. A questionable method. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1986;125:1140.
29. Heinonen PK, Pihkala H. Pharmacologic management and controlled cord traction in the third stage of labour. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1985;74(197):31-5.
30. Neri A, Goldman J, Gans B. Intra-umbilical vein injection of pitocin. A new method in the management of the third stage of labor. *Harefuah* 1966;70:351-3.
31. Pipingas A, Hofmeyr GJ, Sesel KR. Umbilical vessel oxytocin administration for retained placenta: in vitro study of various infusion techniques. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993;168(3):793-5.
32. Ekele B, Morhason-Bello I. Umbilical vein injection of oxytocin for retained placenta. *Lancet.* 2010 Jan 9;375(9709):98-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62095-X. Epub 2009 Dec 7. PMID: 20004012

33. Nankali A, Keshavarzi F, Fakheri T, Zare S, Rezaei M, Daeichin S. Effect of intraumbilical vein oxytocin injection on third stage of labor. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;52(1):57-60. doi: 10.1016/j.tjog.2013.01.010. PMID: 23548219.
34. Lim PS, Singh S, Lee A, Muhammad Yassin MA. Umbilical vein oxytocin in the management of retained placenta: an alternative to manual removal of placenta? *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov;284(5):1073-9. doi: 10.1007/s00404-010-1785-6. Epub 2010 Dec 7. PMID: 21136267
35. Notten F, Meertens L, Wissink B, Scheepers HC. Consecutive intra-umbilical vein injection of misoprostol and intravenous sulprostone in the management of retained placenta. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jan;289(1):35-40. doi: 10.1007/s00404-013-2919-4. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23771186.
36. Mori R, Nardin JM, Yamamoto N, Carroli G, Weeks A. Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14;(3):CD006176. doi: 10.1002/14651858.CD006176.pub2. PMID: 22419311.
37. Habek D, Franicević D. Intraumbilical injection of uterotonics for retained placenta. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Nov;99(2):105-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.05.007. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17603061.
38. Rogers MS, Yuen PM, Wong S. Avoiding manual removal of placenta: evaluation of intra-umbilical injection of uterotonics using the Pipingas technique for management of adherent placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(1):48-54. doi: 10.1080/00016340601088570. PMID: 17230289.
39. Harara R, Hanafy S, Zidan MS, Alberry M. Intraumbilical injection of three different uterotonics in the management of retained placenta. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Sep;37(9):1203-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01499.x. Epub 2011 Apr 26. PMID: 21518127.
40. Salem MAA, Saraya YS, Badr MS, Soliman AM. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc.* 2019 Oct;21:21-25. doi: 10.1016/j.srhc.2019.05.002. Epub 2019 May 9. PMID: 31395229.
41. Elfayomy AK. Carbetocin versus intra-umbilical oxytocin in the management of retained placenta: a randomized clinical study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1207-13. doi: 10.1111/jog.12702. Epub 2015 May 15. PMID: 25976063.
42. Maher MA, Sayyed TM, Elkhoully NI. Different routes and forms of uterotonics for treatment of retained placenta: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(18):2179-2184. doi: 10.1080/14767058.2016.1242124. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27677547.
43. Carroli G, Bergel E. Umbilical vein injection for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001337. doi: 10.1002/14651858.CD001337. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD001337. PMID: 11687109.