

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА



ТКАЧЕНКО АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 618.3-06:618.252:618.3/.5-036.8-084

**ПРОФІЛАКТИКА ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ І АКУШЕРСЬКИХ
УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ВАГІТНОСТІ ДВІЙНЕЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Науковий консультант

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Камінський Вячеслав Володимирович**, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології і репродуктології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бойко Володимир Іванович**, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології;

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології № 1;

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Маркін Леонід Борисович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри акушерства і гінекології.

Захист відбудеться «13» травня 2021 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук професор



О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Вагітність та пологи двійнею ще з давніх часів представляють науковий і практичний інтерес. Особлива увага цій проблемі приділяється в останні 25-30 років у зв'язку з ростом багатоплідних вагітностей (БВ) у світі, що обумовлений цілою низкою факторів в тому числі ятрогенного та антропогенного генезу, зростанням репродуктивного віку жінок, поширенням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), використанням широкого кола засобів, прискорюючих ріст рослин і тварин у сільському господарстві, загальною «забрудненістю» зовнішнього середовища тощо (Венцківський Б.М., 2015; Маркін Л.Б., 2018; Романенко Т.Г., 2020; Khalil A. et al., 2019)

Раніше частота БВ вважалась певною біологічною константою і серед жінок європейського регіону зустрічалась в 1,5-2,5% від загальної кількості вагітностей, частіше в сім'ях, де один з батьків або обоє народилися від багатоплідної вагітності, проте в останнє двадцятиріччя частота та структура БВ зазнали суттєвих змін. Зокрема, в США, з 1980 по 2001 рр. кількість двієнь, що складають близько 94% відносно загального числа багатоплідних пологів, зросла на 77%, а кількість трієнь і багатопліддя більш високого порядку збільшилась в 4,5 рази. Таким чином, частота БВ в цій країні в 2013 р. перевищила 3% (Sheay W. et al., 2004; Simpson L.L., 2013). Подібна тенденція в цей час спостерігається і в Україні (Вдовиченко Ю.П., 2005; Венцківський Б. М., 2016; Маркін Б.М., 2016; Юзько О.М., 2016).

Загальновідомо, що БВ і, зокрема, вагітність двійнею належать до вагітностей високого ризику, супроводжуються значним числом ускладнень під час гестації, пологів і післяпологового періоду, що саме і зумовлює ставлення до феномену багатопліддя, як до однієї з форм патології репродуктивної функції людини та біології людства як виду. У жінок з двійнями вагітність частіше ускладнюється анемією, прееклампсією, запальними процесами сечовивідної системи, у них спостерігається великий відсоток передчасних пологів, висока перинатальна смертність і дитяча захворюваність, збільшується питома вага розроджень шляхом кесаревого розтину в різні гестаційні терміни, а також підвищується ризик ранньої і відтермінованої інвалідності дітей. Така вагітність часто характеризується дискордантними станами плодів, зокрема у вигляді затримки росту одного або обох плодів, синдрому близнюкового перетікання (фето-фетального трансфузійного синдрому), анемії-поліцитемії, зворотної артеріальної перфузії, внутрішньоутробної загибелі одного або обох плодів та іншими «специфічними» ускладненнями, властивими лише для БВ (Костюков К.В., 2016; D'Antonio F. et al., 2018; Greimel P., et al. 2019; Townsend R. et al., 2019).

Навіть при сучасному розвитку медицини, перинатальна смертність у разі вагітності двійнею в 5 разів вища, ніж при одноплідній вагітності, внутрішньоутробна загибель плода вище в 4 рази, а неонатальна летальність – в 6 разів. Неврологічні ускладнення у плодів та новонароджених – ще одна значуща проблема БВ. Найбільша кількість неврологічних ускладнень спостерігається у недоношених дітей і у дітей з гіпотрофією, а також при наявності синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП) та внутрішньоутробній загибелі одного з плодів (ВЗОП). Частота церебрального паралічу у дітей з двійні вище в 3-7 разів, з трійні – в 10 разів. Рівень анте- й

інтранатальних ускладнень з боку матері при БВ в 10 разів перевищує такі у пацієнток з одноплідною вагітністю (Tchirikov M., 2010; Khalil A., et al., 2013; Barinov S.V. et al., 2019).

Частота акушерських ускладнень, перинатальна захворюваність і смертність при БВ залежать від багатьох факторів і, в першу чергу, від хоріальності плодів, їх кількості та амніальності, від соматичного анамнезу і стану матері, а також від інших факторів впливу на вагітність ендо- та екзогенного походження. Точне визначення зиготності і хоріальності є найбільш важливими факторами в лікарській практиці, щодо антенатального спостереження за жінками з БВ та планування термінів і методів їх розродження (Наказ МОЗ України № 205 від 08.04.2015 р.). Таким чином, хоча пологи декількома плодами складають лише 1,5-3,0% від загальної кількості пологів, вони «забезпечують» від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат (Simchen M.J. et al., 2016; Razavi A.S. et al., 2017; Chawanpaiboon S. et al., 2018). Отже, зазначене збільшення частоти багатопліддя впливає на акушерські та перинатальні показники, висуваючи проблему багатоплідної вагітності в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології (Committee on Practice Bulletins & Obstetrics, 2016; Qin J. et al., 2016). Разом з цим, патогенез перинатальної патології при багатоплідній гестації не може вважатись повністю дослідженим. Їй досі відсутні чіткі дані про особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу залежно від причин і характеру багатопліддя, статі плодів, прегравідарної підготовки, стану материнського організму та алгоритму антенатального ведення. Особливо важливого значення, в цьому зв'язку, набуває розробка і впровадження сучасних технологій оцінки й об'єктивізації матково-плацентарно-плодових взаємостосунків із використанням сучасних доплерометричних, радіоімуннологічних, біохімічних методів дослідження. Так саме, на жаль, недостатньо розроблені методи оцінки стану плодів, моніторингу за їх внутрішньоутробним розвитком та прогнозування подальших перинатальних наслідків, а також обрання раціональних термінів та методів розродження у вагітних із різними формами багатопліддя (NICE: Manchester, March 2016; Khalil A. et al., 2016; Gratacos E. et al., 2017; Kalafat E. et al., 2019; Salavati N. et al., 2019; Townsend R. et al., 2019). Крім того, на сьогодні є невідомою ефективність запровадженого в Україні порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю, а також алгоритмів медико-соціальних і лікувально-профілактичних заходів, щодо запобігання та зменшення існуючих високих рівнів материнської та перинатальної захворюваності і смертності у жінок з двійнями зокрема (Наказ МОЗ України № 205 від 08.04.2015 р.).

Все викладене вище, а також зростання кількості багатопліддя в Україні, диктує необхідність переоцінки існуючих факторів акушерського та перинатального ризику, пошуку нових прогностичних критеріїв і зумовлює доцільність виробки диференційованих та індивідуально спрямованих підходів до тактики ведення таких вагітних, аналізу й оцінки їх ефективності, а також профілактики найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень, ранній їх діагностиці, своєчасному та раціональному лікуванню. Все це, на нашу думку, досить повно характеризує актуальність обраного наукового напрямку та є достатньою мотивацією для здійснення відповідних наукових досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України освіти імені П. Л. Шупика «Профілактика, діагностика, лікування та реабілітація порушень репродуктивної функції у жінок та дівчат на основі інноваційних технологій» (державний реєстраційний номер 0112U002357, термін виконання – 2012-2020 рр.) Дисертант є виконавцем фрагменту наукової роботи.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності двійнею, шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ведення вагітності та пологів і диференційованого комплексу прогностичних і лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу гестації та адаптаційних механізмів з боку матері та плодів.

Для вирішення поставленої мети були поставлені наступні **завдання**.

1. Дослідити та проаналізувати клініко-статистичні аспекти багатопліддя в Україні та столичному регіоні за останні 20 років і дослідити особливості прегравідарного фону, перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з двійнями на сучасному етапі.

2. Дослідити конституціональні особливості вагітних в залежності від форми багатопліддя, катамнестичних даних і перинатальних наслідків.

3. Оцінити діагностичну значимість ультразвукових показників для ранньої діагностики ускладнень вагітності при різних типах плацентації і патогенетично обґрунтувати виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

4. З'ясувати особливості адаптаційних механізмів з боку матері та плодів при двоплідній вагітності, вивчити баланс ангіогенних і антиангіогенних факторів росту, ендотеліальних факторів і визначити їх патогенетичну роль у розвитку фето-плацентарних ускладнень.

5. З'ясувати діагностичну та прогностичну цінність біохімічних маркерів метаболічних порушень, особливості вмісту регуляторних цитокінів та їх участь в ускладненнях гестації при багатоплідді.

6. Проаналізувати морфофункціональні та морфометричні зміни в плаценті при ускладненому перебігу багатоплідної вагітності.

7. Здійснити перинатальний моніторинг плодів, дослідити стан новонароджених і встановити раціональні терміни та методи розродження вагітних з двійнями в залежності від особливостей перебігу гестації та стану плодів.

8. Визначити диференціально-діагностичні та можливі прогностичні критерії розвитку синдрому міжблизнюкового перетікання.

9. Розробити, науково обґрунтувати і впровадити медико-організаційні алгоритми ведення двоплідної гестації та практичні рекомендації, щодо перинатальної охорони плодів у жінок з різними формами багатопліддя і оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: різні форми двоплідної вагітності та їх наслідки.

Предмет дослідження: питома вага та структура багатопліддя, прегравідарний анамнез, клінічний перебіг вагітності та пологів, стан фето-плацентарного комплексу, плодів та новонароджених при двоплідній вагітності, конституціональні особливості та адаптаційні механізми у вагітних та плодів при двійнях, показники перинатального

моніторингу, ефективність існуючих та запропонованих організаційно-медичних алгоритмів і лікувально-профілактичних схем ведення вагітності, термінів та методів розродження у жінок з двійнями.

Методи дослідження: загально-клінічні, функціональні (УЗД було виконане всім вагітним на ультразвукових приладах і Samsung-Medison «Accuvix XQ» Voluson S6 згідно рекомендацій FMF, RCOG та ISUOG); біохімічні (концентрація плацентарних білків ПАМГ, β -ХГЛ, ТБГ, АМГФ, PIGF, VEGF, sVEGF, sEng, метаболітів NO_2 , NO_3), імунологічні (цитокіни), ендокринологічні (ФСГ та естрадіол), гісто-морфологічні.

Оброблення інформації здійснювалось із застосуванням сучасних пакетів прикладних програм: «STATISTICA 10 for Windows».

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше досліджено та проаналізовано статистичні аспекти багатопліддя в Україні і столичному регіоні за останні 20 років. Досліджено особливості прегравідарного фону, клінічного перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків при багатоплідді та встановлено частоту, структуру та терміни виникнення акушерських і перинатальних ускладнень на сучасному етапі. Вперше встановлено конституціональні особливості вагітних в залежності від форми багатопліддя, катamnестичних даних і перинатальних наслідків та з'ясовано особливості адаптаційних механізмів з боку матері та плодів при двоплідній вагітності.

Вперше запропоновано ультразвукові та доплерометричні прогностичні і діагностичні диференційовані критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плодів та перинатальних наслідків на підставі комплексної функціональної оцінки фетоплацентарного комплексу та матково-плацентарно-плодового кровоплину в залежності від форми плацентації.

Вперше доведено провідну роль динаміки продукції ангіогенних факторів росту, її взаємозв'язок із процесами порушення плацентації та неоангіогенезу, станом кровоплину в системі мати-плацента-плід та розвитком ускладнень при вагітності двійнею.

Розширено наукові дані щодо характеру метаболічних порушень та накопичення продуктів оксидативного стресу в патогенезі ушкодження фетоплацентарного комплексу. Уточнено та конкретизовано роль регуляторних цитокінів і сигнальних молекул в розвитку гестаційних ускладнень та вивчено їх роль в імунозалежних процесах при вагітності двійнею.

Вперше визначено предиктори перинатальних уражень при багатоплідді, що обумовлюють вибір тактики ведення вагітності та пологів у вагітних з монохоріальними двійнями. Доповнено наукові дані щодо впливу материнсько-плодових ангіогенних факторів на морфофункціональні зміни у плаценті, здійснено перинатальний моніторинг плодів та досліджено стан новонароджених від матерів з двійнями, що дозволило доповнити теоретичні уявлення, патогенетично обґрунтувати виникнення акушерських і перинатальних ускладнень та розробити оптимізований підхід до їх профілактики та корекції.

Вперше обґрунтовано терміни і методи розродження вагітних з двійнями в залежності від хоріальності, особливостей перебігу гестації та стану плодів.

Створено теоретичну базу для розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого медико-організаційного алгоритму ведення двоплідної гестації та перинатальної охорони плодів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено в клінічну практику медико-організаційний алгоритм ведення вагітності та пологів у жінок з двійнями. Запропоновано схему обстеження, антенатального спостереження і моніторингу стану плодів у вагітних з багатопліддям, удосконалено методи діагностики, терапії та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень. Розроблено комплексний підхід з використанням сучасних технологій до прогнозування, профілактики і раннього виявлення порушень фетоплацентарного комплексу та оцінки його функціонального стану при різних типах плацентазії двієнь. Впроваджено оптимальні терміни розродження в залежності від хоріальності та клінічного перебігу двоплідної гестації. Запропоновано систему оцінки показників ангіогенних, біохімічних, імунологічних факторів для моніторингу формування фетоплацентарної системи, ранньої діагностики та зменшення ризику розвитку синдрому міжблизнюкового перетікання у вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею.

Отримані результати стали теоретичним підґрунтям для розробки Наказу МОЗ України № 205 від 08.04.2015 р. «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю».

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в роботу КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» м. Чернівці, КНП «Буковинський обласний перинатальний центр» м. Чернівці, КНП «Пологовий будинок №7» м. Одеса, КНП «3-я міська клінічна лікарня м. Львова», КНП «Пологовий клінічний будинок № 1 м. Львова», КЗ СОЗ «Обласний клінічний перинатальний центр» м. Суми, ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології» МОЗ України, м. Харків, згідно актів впровадження. Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології № 1 та акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедри акушерства і гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем самостійно обрано напрямок дослідження, сформульовано мету та завдання роботи, об'єм і методи дослідження, проведено аналіз літературних джерел та патентно-інформаційний пошук за темою дисертації. Дисертантом самостійно здійснений підбір груп пацієнток, проведено їх клінічне обстеження, статистичний аналіз, забір матеріалу для біохімічного, імунологічного, ендокринологічного, гісто-морфологічного досліджень. Автором особисто виконана статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів. Самостійно розроблена та впроваджена комплексна профілактична програма антенатального супроводу вагітних. Здобувачем персонально написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки та практичні рекомендації, опубліковані наукові праці та забезпечено впровадження результатів дослідження в практику. У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок автора складає основну частину (дизайн дослідження, забір матеріалу, аналіз результатів досліджень, формулювання висновків) наукової участі.

Апробація результатів дослідження. Результати проведених досліджень були представлені та обговорені на міжнародних форумах і конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства», м. Тернопіль, Україна, 8-9 квітня 2005; XX ЕСРМ Congress European Association of Perinatal Medicine, Prague, Czech Republic, May 24-27 2006; XXII International Congress The Fetus As A Patient, Poznan, Poland, June 9-11 2006; Санкт-Петербурзьком Перинатальному Форумі, г. Санкт-Петербург, Росія, 30 июня – 8 июля 2006; The 20th Annual International Medical Conference Georgian Association of Scientists and Specialists, Kobuleti, Georgia, July 22-29 2006; Conferinta A III-A Internationala De Medicina Perinatala, Chisinau, Republica Moldova, 5-6 Octombrie 2006; V Hot Topics in Perinatal Medicine, XII Poznanskiе dni medycyny perinatalny, Poznan, Poland, April 09-10 2010; XXVI Fetus As A Patient Congress, Taormina, Sicily, Italy May 26-28 2011; IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», г. Сочи, Россия, 03-06 сентября 2011; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багатоплодова вагітність: від діагностики до народження», м. Київ, Україна, 15-16 грудня 2011; 24th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Torino, Italy, May 19-21 2016; 25th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology in conjunction with the 15th Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, Antalya, Turkey, May 17-21 2017; 26th EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Paris, France, March 08-10 2018; 62th Kongress der Deutschen Gesellschaft fur Gynakologie und Geburtshilfe «Frauenheilkunde im Fokus – wissenschaftlich fundiert und der Qualitat verpflichtet», Berlin, Germany, October 31 – November 03 2018; 29th Congress of the German Society for Perinatal Medicine, Berlin, Germany, November 28-30 2019; Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики», м. Івано-Франківськ (Буковель), Україна, 12-13 грудня 2019; International Congress «Adipositas in der Frauengesundheit». Roundtable und Impulsreferat: Obesity in Europe, Frankfurt, Germany, January 31 – February 1 2020.

Публікації. Основні положення дисертації опубліковані у 55 друкованих працях, у тому числі 22 статті у виданнях, що входять до переліку, рекомендованого МОН України, у яких можуть бути опубліковані основні результати кваліфікаційних досліджень на здобуття наукового ступеня доктора наук; 3 статті в наукових журналах, які індексуються в міжнародних наукометричних базах Scopus/Web of Science, 7 підручників (1 електронний та 1 іноземний), 9 тез (з них 7 міжнародних), 11 патентів України на корисну модель, 8 нововведень.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 353 сторінках друкованого тексту, з них основний на 268 сторінках, та складається з анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми перинатальних втрат та акушерських ускладнень при багатоплідній вагітності, розділу матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та трьох додатків. Список використаних джерел включає 400 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 82 таблицями та 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Відповідно до мети та завдань дослідження було проведено в чотири етапи.

На I етапі дослідження для досягнення мети певної наукової роботи, був проведений ретроспективний статистичний аналіз даних державних і галузевих статистичних звітів медичних закладів МОЗ України, матеріалів Національного реєстру ДРТ. Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних, здійснено на підставі вивчення медичної документації архівних даних КМЦРПМ, нині – КНП КМДА «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини», КНП КМДА КМЦРПМ (70 історій пологів) і КЗ КОР «КОЦОЗМтаД», нині – КНП КОР Київський обласний перинатальний центр – КНП КОР КОПЦ (300 історій пологів). Результатом аналізу стало визначення частоти, уточнення структури та встановлення термінів виникнення найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень, а також виділення факторів ризику розвитку акушерської та перинатальної патології під час вагітності двійнею.

На II етапі дослідження для досягнення мети та виконання поставлених завдань дослідження були проведені власні клініко-лабораторні дослідження особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з різними формами двоплідних гестацій з 2010 по 2015 рр. Під спостереженням знаходились 183 вагітні, які були розподілені на три клінічні групи, обстежені згідно запропонованої методики та одержували загально-прийнятні лікувально-профілактичні заходи (Наказ МОЗ №503 (від 28.12.2002 р.), Наказ МОЗ №620 (від 29.12.2003 р.), Наказ МОЗ №417 (від 15.07.2011 р.). Контрольну групу (КГ) склали 65 (32,8%) жінок з неускладненим перебігом одноплідної вагітності. До I клінічної групи увійшли 60 (30,3%) пацієнток з ДХДА двійнею (група порівняння): 36 (60%) – з фізіологічним перебігом вагітності та 24 (40%) – з наявністю СЗРП одного або обох плодів. II клінічна група (основна) була представлена 73 (36,9%) пацієнтками з МХДА двійнею: 21 (28,8%) вагітна з МХДА двійнею з розвитком після 20 тижнів СМП (II А підгрупа); і 52 (71,2%) вагітних з МХДА двійнею без СМП (II Б підгрупа).

На підставі клінічних та лабораторних даних розроблено комплекс профілактичних заходів, що зменшує ризик розвитку СМП або сприяє його перебігу в легких формах. З метою оцінки ефективності запропонованого комплексу заходів проліковано 18 (24,7%) жінок у терміні 6-8 тижнів вагітності, у яких діагностована МХДА двійня і які, за розробленими нами критеріями, увійшли до групи ризику розвитку СМП.

Усі вагітні були обстежені в першому (6-12 тижнів), другому (20-28) і третьому (30-38) триместрах. Проведено також обстеження новонароджених.

III і IV етапи дослідження (комплекс лікувально-профілактичних заходів та оцінка його ефективності). На цих етапах розроблено та впроваджено комплекс диференційованих лікувально-профілактичних заходів у жінок з двійнями з метою зниження частоти та ступеня важкості найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень, а також розроблено і впроваджено в лікувальну роботу медико-

організаційні алгоритми ведення багатоплідної гестації, визначення термінів і методів розродження та запропоновано чіткі й доступні практичні рекомендації щодо перинатальної охорони плодів у жінок з різними формами двоплідної вагітності. Отримані наукові результати, запропоновані алгоритми ведення вагітності та пологів двійнею, розроблений диференційований комплекс прогностичних і лікувально-профілактичних заходів стали теоретичним підґрунтям Наказу МОЗ №205 від 08.04.2015 р. «Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» та проведена оцінка ефективності запропонованих медико-організаційних алгоритмів (2015-2020 рр.).

Медико-організаційний алгоритм ведення вагітності та пологів і диференційований комплекс прогностичних та лікувально-профілактичних заходів включав базові та специфічні рекомендації (базові були спільними для всіх вагітних з багатопліддям, а специфічні залежали від хоріальності двієнь). Базові підходи включали діагностичні, консультативні, лікувально-профілактичні, організаційні та загальні заходи.

До діагностичних заходів відносили:

- встановлення хоріальності при УЗД в терміні до 14 тижнів вагітності шляхом вимірювання товщини амніотичної мембрани та оцінювання її форми в місці відходження від хоріальної площадки («λ-ознака» або «Т-ознака»), розташування хоріонів (спільно чи окремо), статті плодів (за можливості);

- розрахунок I пренатального скринінгу при КТР більшого ембріона від 45 до 84 мм (у випадку МХ двійні ризики визначали на вагітність, при ДХ двійні – для кожного ембріону окремо);

- визначення конкордантності ембріонів/плодів (при розбіжності вимірюваних показників >20% діагностували ДРП);

- встановлення відсутності структурних аномалій плодів (при УЗД з 18 до 22 тижнів);

- визначення загрози переривання вагітності та ризику передчасних пологів шляхом трансвагінальної ультразвукової цервікометрії з 16 до 32 тижнів вагітності (при довжині шийки матки <20 мм);

- оцінку біометричних параметрів плодів при порівнянні з номограмами для двоплідної вагітності (при відставанні вимірюваного показника $P < 10$ встановлювали МГВП, при $P < 5$ або при поєднанні з порушенням кровоплину в артерії пуповини / СМА – діагностували СЗРП);

- доплерометричне дослідження кровоплину в судинах материнсько-плацентарно-плодового комплексу в динаміці гестації.

До лікувально-профілактичних заходів відносили:

- рекомендації щодо полегшених умов праці та раціонального харчування [146];

- призначення фолієвої кислоти в дозі 400-800 мкг/доба (починаючи з факту встановлення вагітності, самотійно або у складі комплексних вітамінів);

- призначення препаратів заліза в дозі 60-100 мг/добу (починаючи з 12 тижнів вагітності);

- призначення ацетилсаліцилової кислоти в дозах 100-150 мг/добу (починаючи у терміні 12-16 тижнів);

- вживання препаратів Ca^{2+} 1 г/добу у перерахунку на елементарний кальцій (починаючи з 16 тижнів вагітності);

- застосування акушерського песарію та/або препаратів мікронізованого прогестерону (внутрішньовагінально в дозі 400 мг/добу при верифікованих шляхом УЗД загрозах викидня / передчасних пологів);

- лікування бактеріального вагінозу, запальних захворювань піхви (залежно від клінічних проявів та у разі безсимптомного перебігу);

- профілактику СДР плода при верифікованому ризику передчасних пологів в терміні <32 тижні із застосуванням стандартних дозировок глюкокортикоїдних препаратів (дексаметазон або бетаметазон, внутрішньом'язово).

До організаційних і загальних заходів відносили:

- кратність відвідування жіночої консультації (неускладнена ДХДА двійня – щонайменше 8 візитів, в поєднанні з УЗД, додаткові візити без УЗД в 16 та 34 тижні; неускладнена МХДА двійня – щонайменше 9 візитів, усі в поєднанні з УЗД);

- обов'язкове скерування на III рівень надання спеціалізованої акушерсько-гінекологічної допомоги вагітних з МХДА двійнями та ускладненим перебігом ДХДА двієнь (для обстеження, спостереження, визначення тактики ведення та розродження);

- визначення методу та терміну розродження вагітних з двійнями згідно запропонованого графіку (неускладнена ДХДА двійня – 37-38 тижнів, ДХДА двійня із селективним СЗРП – 36-37 тижнів, неускладнена МХДА двійня – 36-37 тижнів, МХДА двійня після лікування СМП або із селективним СЗРП I типу – 34-36 тижнів, МХДА двійня із селективним СЗРП II і III типу – 32 тижні за відсутності показів до більш раннього розродження);

- в усіх випадках передчасних пологів двієнь (<34 тижні вагітності) розродження має відбуватись в лікувальному закладі не менше III рівня, рішення про розродження приймається перинатальним консилиумом із врахуванням кадрового, медичного та апаратного забезпечення закладу.

Специфічні підходи залежали від хоріальності, амніотичності та наявності ускладнень багатоплідної вагітності та полягали в:

- виявленні ознак СМП при МХДА двійнях шляхом вимірювання МВК при кожному УЗД починаючи з 16 тижнів вагітності (при диспропорції у МХДА двійні МВК <20 мм та >60 мм до 18 тижня, <20 мм та >80 мм до 28 тижнів і <20 мм та >100 мм до 34 тижнів вагітності);

- виявленні ознак анемії плода при СМП, САП чи ВЗОП при МХДА двійнях шляхом визначення ПСШ СМА плодів (Р ПСШ СМА <1,5 МоМ);

- скеруванні пацієток з МХДА двійнями та СМП II-IV стадії (за класифікацією R. Quintero) на фетоскопічну лазерну коагуляцію внутрішньоплацентарних анастомозів;

- профілактичне призначення кортикостероїдів у разі прогресуючого перебігу СМП та/або оперативної фетоскопії (дексаметазон, бетаметазон в стандартній дозирівці);

- розродження пацієнток з МХДА двійнями в умовах лікувального закладу не нижче III рівня в залежності від особливостей перебігу вагітності, стану плодів та наявних ускладнень;

- внутрішньоутробна гемотрансфузія та/чи переливання крові в ранньому неонатальному періоді плоду-донору з МХДА двійні ускладненої важким перебігом СМП, САП або при загрозі ВЗОП.

До III групи досліджуваних увійшли 100 вагітних жінок з двоплідною гестацією, що підлягали акушерському та перинатальному супроводженню і розродженню згідно розроблених нами медико-організаційних алгоритмів, прогностичних методик і лікувально-профілактичних схем: IIIA групу склали 50 вагітних з ДХДА, IIIB – 50 вагітних з МХДА двійнями (з них 18 вагітних з високим ризиком розвитку синдрому близнюкового перетікання склали III B підгрупу).

Результати дослідження та їх обговорення. *Результати першого етапу дослідження* продемонстрували, що в Україні починаючи з 1995 р. існує певний приріст частоти багатоплідних пологів. Так, лише за період 2000 по 2003 рр. відбулось зростання питомої ваги пологів декількома плодами на 9,7%.

Існуючі дані світової літератури, як було наголошено раніше, демонструють значний приріст багатоплідних гестацій серед пацієнток, які підлягали процедурам IVF та ET. Так, наприклад, у США 32% пологів після IVF і ET припадали на пологи двійнею, а 7% – трійнею та більше. Аналогічні показники наводяться й більшістю європейських центрів ДРТ. В Україні подібний аналіз дотепер не проводився.

Починаючи з 2000 р. відбувалось прогресивне зростання як кількості процедур, що здійснювались існуючими в Україні центрами ДРТ, так і якісних показників їх роботи. Загальний відсоток отриманих при цьому «клінічних вагітностей» за досліджувані роки збільшився на 38,5%, а кількість багатоплідних гестацій – на 32,2%.

Водночас відбувалось поступове зростання частоти пологів двійнею (18,6%) при від'ємній динаміці питомої ваги пологів трьома плодами (13,8%). В структурі розродження жінок з багатопліддям існували подібні тенденції. Так, якщо в 2000 р. доля пологів двома живими плодами відносно загальної кількості багатоплідних пологів (БП) складала 89,6%, то в 2003 р. – вже 92,1%. За період з 1995 по 2005 рр. питома вага БП збільшилась на 7,3%, за наступні 5 років (з 2005 по 2010 рр.) відбулось зростання цього показника на 28%, а за період з 2010 по 2018 рр. приріст багатопліддя склав вже 39%.

Таким чином, як свідчать отримані дані, лише частота «верифікованого пологами» багатопліддя за останні 20 років зросла майже вдвічі, при тому, що справжня частота виникнення багатоплідних вагітностей в Україні лишається достеменно невідомою, так саме як і акушерські та перинатальні їх наслідки (рис. 1). Таке стрімке та прогресуюче зростання частоти багатопліддя безумовно заслуговує на увагу і потребувало подальшого дослідження особливо на фоні драматичних популяційних змін щодо кількості жіночого населення репродуктивного віку та рівня народжуваності в цілому.

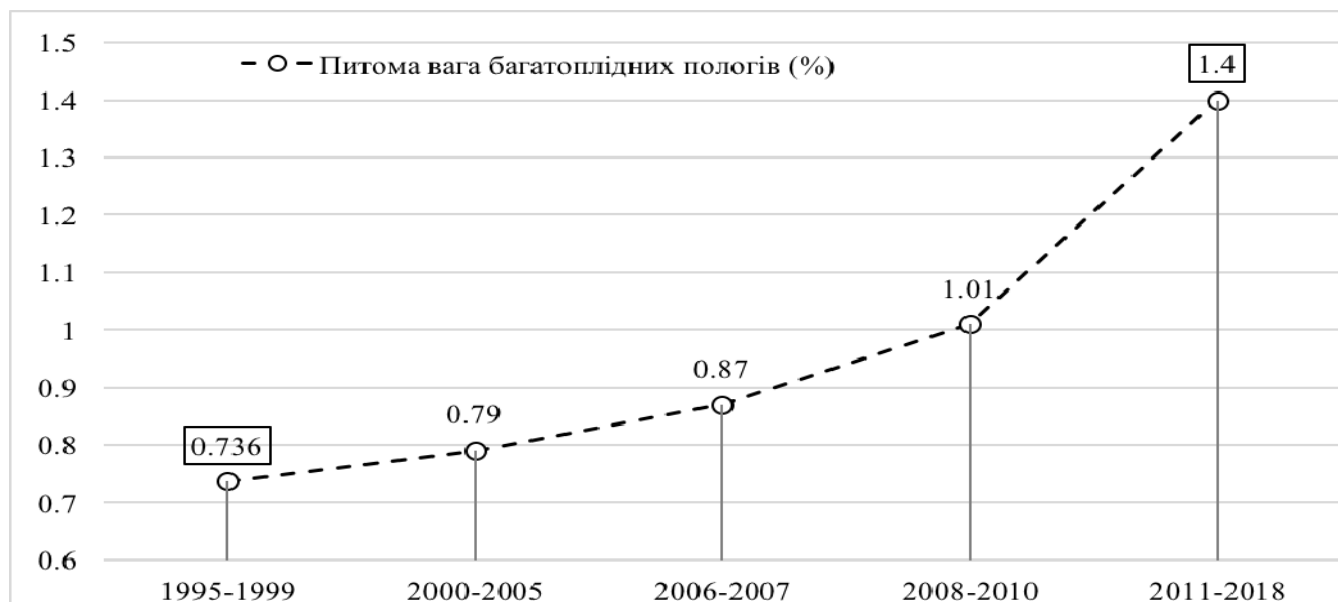


Рис. 1. Зміни в частоті багатопліддя в Україні за останні 20 років.

Кількість жіночого населення репродуктивного віку за останні п'ять років зменшилась на 5,2% або на понад 0,5 млн. осіб. При цьому значно менша кількість з жінок, які могли б реалізувати свою репродуктивну функцію, приймали рішення про народження дитини. Таким чином, народжуваність в Україні тільки за 5 років знизилась майже на чверть (24,6%), складаючи в 2012 р. 11,4 народжених на 1000 жителів віднесених до середньої чисельності всього населення проти 8,7 – в 2018 р. Така дисоціація між кількістю жіночого населення, рівнем народжуваності та прогресивно зростаючою питомаю вагою багатоплідних пологів досі не знайшла однозначного наукового обґрунтування, але цілком очевидно, що якщо означена тенденція буде продовжуватись, практична медицина чим далі буде стикатись з проблемою надання адекватної, своєчасної та більш дороговартісної спеціалізованої допомоги відносно невеликому контингенту жінок, які «відважились» на виношування вагітності та їх новонародженим. Отже, розробка та впровадження етіопатогенетично обґрунтованого медико-організаційного алгоритму ведення пацієнток із багатоплідною вагітністю із доведеною ефективністю є вкрай важливою, як з медичної так і соціально-демографічної точок зору.

Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що загальна частота багатоплідних пологів (БП) за досліджувані роки склала 2,2% з переконливою тенденцією до її зростання ($p < 0,05$). Лише з 2001 р. по 2010 р. питома вага БП в КОЦОЗМтаД зросла з 1,2 до 3,57%, що майже втричі перевищило існуючий показник в цілому в країні. В цілому протягом останніх 20 років відбулось зростання частоти БП в КОЦОЗМтаД в 7 разів (з 1,2% в 2001 р. до 8,66% в 2017 р.), при цьому питома вага пологів двійнею кожні 10 років збільшувалась майже втричі (рис. 2). Така висока частота багатопліддя корелювала з існуючою світовою тенденцією, проте в 2017 р. мало місце переважання загальнонаціонального показника в понад 6 разів (1,01%), що могло бути наслідком регіоналізації перинатальної допомоги та концентрації в нашому лікувальному закладі пацієнток високого ступеня акушерського і перинатального ризику, зокрема з двоплідними

гестаціями. Аналогічна динаміка була відмічена і в КНП КМЦРПМ, де частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48 до 1,89%.

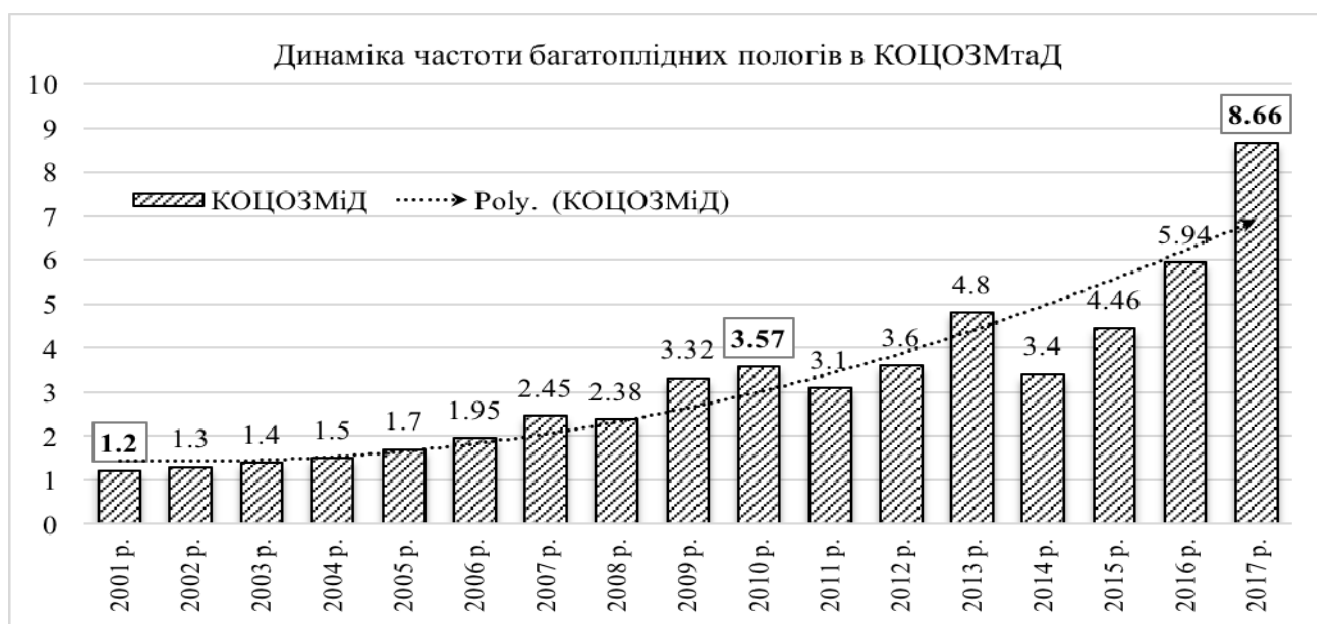


Рис. 2. Динаміка багатоплідних пологів в КОЦОЗМтаД.

Хоча результати даного клініко-статистичного спостереження не дозволяють зробити загально-популяційні статистично значущі висновки, щодо структури перинатальної патології та причин несприятливих репродуктивних наслідків при БВ, однак вони досить переконливо демонструють істотне збільшення при цьому показників акушерської патології, перинатальної та неонатальної захворюваності й смертності. Зокрема найбільш типовими ускладненнями вагітності були: гестаційна анемія (78,6%), загроза переривання в II триместрі (43,5%), загроза передчасних пологів (55,1%), плацентарна недостатність (46,2%), що у 22,7% випадках супроводжувалась ознаками затримки розвитку плодів. Частота прееклампсії різного ступеня важкості склала 52,4%, що вдвічі перевищувало існуючі середні показники в м. Києві та в 4-5 разів відповідні Європейські дані, кожна десята вагітна з багатоплідністю відмічала загострення хронічних захворювань сечовидільної системи запальної етіології, а передчасне відшарування плаценти зустрічалось у 3,8% пацієнток та в 5 разів перевищувало його частоту в середньому в Україні. Частота передчасних пологів склала 32,1% і також виявилась значно більшою, ніж існуючий в нашому регіоні середньостатистичний рівень (6,2%), отже кожна третя багатоплідна вагітність закінчилась раніше встановленого терміну.

Результатом ускладненого перебігу гестації та порушень стану плода/плодів стала висока частота оперативного розродження серед вагітних з двійнями (28,1%), що в 2,2 рази перевищило існуючі на тому етапі середні показники використання цієї акушерської операції в Україні (12,8%). Кесарів розтин в плановому порядку виконувався в 78,8% розроджень оперативним шляхом та найчастіше за сукупними показаннями, що враховували: високий ступінь перинатального ризику, обтяжений репродуктивний анамнез, використання ДРТ, ускладнений перебіг гестації, тазове або косе передлежання першого плоду, важкий СЗРП, існування рубця на матці,

міопію високого ступеню з патологічними змінами на очному дні, декомпенсовані форми екстрагенітальної патології. Ургентними показаннями до кесарева розтину були: гострий дистрес одного або обох плодів (10,6% оперативних розроджень та 50% в структурі ургентних оперативних втручань), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (7,7% оперативних розроджень та 36,4% в структурі ургентних показів), в 3 випадках мали місце комбіновані пологи із ургентним виконанням кесарева розтину для народження другої дитини (2,9% оперативних розроджень та 13,6% від кількості ургентних кесаревих розтинів).

Обтяжений прегравідарний фон та ускладнений перебіг гестації мали наслідком неспроможність компенсаторно-приспосувальних реакцій організму вагітної забезпечити повноцінне формування й функціональну активність одночасно декількох фетоплацентарних комплексів, призводячи до виникнення плацентарної дисфункції з перфузійним та метаболічним дефіцитом, а у більш виражених клінічних випадках – розвитку важких форм плацентарної недостатності. Згідно отриманих нами результатів 42,7% дітей від багатоплідних гестацій при народженні мали вагу <2500 г, тобто, народження дітей з низькою вагою при багатоплідді зустрічалось в 6 разів частіше, ніж при вагітності одним плодом (7,1%). Частота СЗРП склала при багатоплідності 15,1%, а дисоційований тип розвитку, з різницею у вазі >15%, відзначений у 8,3% близнюків. Оцінку за шкалою Апгар 7-8 балів отримали лише 35,9% немовлят із двієнь, 5-6 балів – 54,2%, а нижче 5 балів – 9,9% новонароджених. При цьому, 80,0% дітей перші 3-5 діб після пологів перебували у відділенні інтенсивної терапії, а кожна п'ята дитина (20,0%) після виписки матері з акушерського стаціонару була переведена на другий етап виходжування.

Мертвонародження у матерів з багатопліддям дорівнювала 13,3‰, загибель в ранньому неонатальному періоді – 15,0‰, рівень перинатальної смертності – 28,3‰, а сумарний показник перинатальної та неонатальної летальності виявився 31,4‰, що більш ніж в 2,5 рази перевищувало загальні показники роботи Центру за досліджуваний період (10,7 та 11,1‰ відповідно). Таким чином, багатоплідні гестації, складаючи лише 2,2% пологів, «обумовили» 10,2% сукупних перинатальних втрат.

Отже, БВ є чинником високого ризику акушерської та перинатальної патології. У зв'язку з тенденцією до збільшення частоти багатопліддя і враховуючи відсутність чіткого патогенетичного обґрунтування та недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних, діагностичних і профілактичних заходів, вважали необхідним проведення подальших наукових досліджень для систематизації існуючих на сьогодні клінічних даних, виробки чітких національних та регіональних медико-організаційних алгоритмів ведення гестації у жінок з багатоплідною вагітністю, визначення шляхів удосконалення використовуваних при цьому лікувально-коригуючих методик та впровадження їх в клінічну практику.

Дослідження катамнестичних та антропометричних параметрів вагітних, які благоприємно виносили та своєчасно народили діамніотичних близнюків, дозволило виявити певні закономірності, що можуть бути використані при створенні «портрету ідеальної мами» для двійні. Так, найменша частота акушерських і перинатальних ускладнень спостерігалась у пацієнток чий середній вік становив $29,9 \pm 0,49$ років,

зріст – $1,7 \pm 0,01$ м, ІМТ – $30,0 \pm 0,43$ кг/м², які мали одні чи більше пологів в анамнезі та виношували дихоріальну діамніотичну двійню з плодами різної статі. І хоча отримані дані не можуть наразі служити самостійним критерієм прогнозування перебігу вагітності та виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з багатопліддям, їх варто враховувати в комплексній оцінці ризиків при антенатальному спостереженні, плануванні діагностичних втручань, призначенні лікувально-профілактичних заходів і виборі методу та терміну розродження.

На *другому етапі дослідження* під нашим спостереженням перебувало 198 вагітних, серед них 60 (30,3%) з ДХДА двійнею (І група), 73 (36,9%) з МХДА двійнею (ІІ група) та 65 (32,8%) вагітних з фізіологічним перебігом одноплідної гестації склали групу контролю. Серед жінок **І групи** спонтанно вагітність наступила в 38 (63,3%) пацієнток, вагітність була індукована у 4 (6,7%), у 18 (30%) жінок вагітність наступила в результаті лікування неплідності шляхом ДРТ. Середній вік пацієнток становив $27,5 \pm 2,3$ років. Найбільш частими ускладненнями серед пацієнток І групи були загроза переривання вагітності в ранні терміни – 11 (6,6%), анемія – у 37 (61,6%), ранній гестоз – у 8 (13,3%), прееклампсія у 28 (46,7%) переважно середньої важкості, плацентарна дисфункція та СЗРП – у 24 (40,0%) пацієнток. Пологи шляхом операції кесарів розтин (КР) відбулись у 28 (46,7%), 32 (53,3%) пацієнток народили через природні пологові шляхи. В структурі гінекологічної захворюваності переважали: фонова патологія шийки матки, запальні захворювання геніталій, первинна неплідність у 12 (20%) жінок, вторинна – у 6 (10%). Серед наявних в анамнезі екстрагенітальних захворювань у пацієнток І групи привертала увагу високий відсоток перенесених дитячих інфекцій, ГРЗ, хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчовивідних шляхів, апендектомія, анемія.

Діагноз ДХ двійні у 18 (30,0%) пацієнток було встановлено в І триместрі на підставі наступних даних: наявності двох плодових яєць, товщини амніотичної перетинки що їх розділяє ≥ 2 мм, двох хоріонів, 4 з яких знаходились поруч і по закінченню періоду плацентації утворили спільну плацентарну площадку, а 14 були розташовані окремо, виявленні « λ -ознаки» при ультразвуковому дослідженні місця відходження амніотичної перетинки. На початку ІІ триместру діагноз ДХ двійні встановлено у 42 (70,0%) пацієнток, спираючись на окреме розташування плацент у 29 вагітних, а в 13 випадках щільного розташування плацент та виявлення «спільної» плацентарної площадки (fused placenta), діагностику дихоріальності проводили на підставі виявлення різностатевої двійні, товщини амніотичної перетинки ≥ 2 мм, наявності 4 шарів в ній та « λ -ознаки» в місці відходження, а також на підставі доплерометричної оцінки ходу судин плаценти. Товщина міжамніотичної перетинки в цій групі коливалася від 2,1 до 3,2 мм.

В результаті ультразвукового (фетометричного та доплерометричного) моніторингу пацієнток І групи встановлено певні особливості пренатального розвитку плодів. Так, починаючи з 16 тижнів вагітності середні значення основних фетометричних показників відповідали контрольній групі. Однак, у терміни 16-21 тижнів мали місце ознаки деякої диспропорційності розвитку плодів, при цьому

співвідношення ДС/ОЖ – на 7,0% перевищувало існуючі норми. У III триместрі та напередодні пологів середні показники БПР були нижче на 4,3%, ОГ – на 5,7% ($p < 0,05$), ніж показники в КГ. Також у I групі жінок спостерігалось зниження периферичного судинного опору в матково-плацентарному басейні, найбільш інтенсивно виражене в II триместрі вагітності, що свідчило на нашу думку про пристосування ФПК до трофічних потреб зростаючих плодів. Зменшення показників СДВ і ПІ в АП, обумовлене підвищенням в ній діастолічної швидкості кровотоку, було свідченням прогресивного зниження периферичного опору в судинній мережі плаценти зі збільшенням терміну гестації. Зміни швидкості кровотоку в СМА плодів при ДХДА двійнях дозволяють припустити ймовірне відставання темпів розвитку гемодинаміки головного мозку порівняно з одноплідною вагітністю. Дослідження кровотоку у функціональній системі мати-плацента-плід дозволило виявити особливості становлення артеріальної гемодинаміки в плодів при ДХДА двійнях, зокрема, при БВ мала місце більш рання (з 13 тижнів) візуалізація постійного діастолічного компонента кровотоку, порівняно з одноплідною вагітністю (з 15 тижнів). Порівняння динаміки показників кровотоку в АП та аорті плодів у II і III триместрах вагітності показало, що середні величини СДВ і ПІ в цих судинах при ДХДА двійні були достовірно вищими ніж при одноплідній вагітності. Зміни доплерометричних параметрів, що характеризують кровоплин у СМА, в обох клінічних групах – КГ та I, спостерігалися до 32 тижнів вагітності, при цьому в I групі мало місце уповільнення динаміки з відносним відставанням величини ПІ в СМА плодів, порівняно з аналогічними показниками при одноплідній вагітності. Достовірні відмінності між показниками кровотоку в маткових артеріях в КГ та I групах були відсутні ($p > 0,05$). Аналіз плодово-плацентарного кровотоку залежно від ступеня дискордантності показав, що в парах плодів, які не мали ДРП і в парах плодів, які мали фізіологічну дискордантність, достовірних відмінностей у гемодинамічних показниках виявлено не було. При наявній дискордантності розвитку середні значення ПІ в АП менших плодів становили $1,61 \pm 0,07$ і були достовірно вищими порівняно з ПІ в судинах пуповини більших плодів ($1,19 \pm 0,04$), що свідчило про наявність більш високих рівнів внутрішньо-плацентарного судинного опору в плодів, які мали меншу масу ($p < 0,05$). Індекс резистентності (ІР) в аорті більших плодів ($0,909 \pm 0,004$) порівняно з меншими ($0,915 \pm 0,008$) достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

З 60 (30,3%) пацієток I клінічної групи, у 24 (40,0%) відзначалися ознаки МГВП/СЗРП плодів, у 10 (41,7%) виявлена затримка росту одного з пари близнюків, у 14 (58,3%) – обох. У 36 (60,0%) пацієток I групи, діти на момент народження мали зросто-вагові показники в межах референтних значень для відповідного терміну вагітності. Проведені дослідження показників мозкового кровотоку у ДХДА двієнь показали, що серед плодів з ознаками МГВП значення величин СДВ і ПІ в СМА достовірно не розрізнялися. Отримані результати свідчать про те, що умови кровопостачання головного мозку плодів не залежали від наявності або відсутності в них фетометричних ознак МГВП/ДРП. Пульсаційний індекс (ПІ) в АП протягом вагітності був достовірно нижче ($1,24 \pm 0,03$) в плодів, що не мали ознак

СЗРП, порівняно із тими чия передбачувана маса знаходилась нижче 10 перцентилі ($P < 10$) ($1,34 \pm 0,05$) ($p < 0,05$). Показники, що характеризують кровоплин у МА пацієток I групи також достовірно не розрізнялися, незалежно від наявності або відсутності ознак МГВП/ДРП плодів.

Результати лабораторних досліджень у вагітних з ДХДА двійнями продемонстрували, що найбільш чутливими маркерами для оцінки білок-синтезуючої функції плаценти є білки «зони вагітності»: трофобластичний $\beta 1$ -глобулін (ТБГ), плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін (ПАМГ) і $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності (АМГФ), а також хоріонічний гонадотропін (β -ХГЛ) (табл. 1). Рівень ТБГ у вагітних I групи поступово зростає в динаміці гестації і хоча знаходився в межах референтних значень, проте достовірно відрізнявся від даних КГ ($p < 0,05$). Рівень ПАМГ у сироватці крові становив $29,3 \pm 9,2$ нг/мл (в 6-12 тижнів) з незначним підвищенням до $32,4 \pm 11,4$ нг/мл (в 20-29 тижнів) і подальшим зниженням до $28,2 \pm 13,8$ нг/мл (в 30-38 тижнів), ці показники достовірно перевищували дані в групі з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності ($p < 0,05$). Дослідження в сироватці крові вагітних I групи вмісту АМГФ, що є маркером функціональної активності ендометрію та материнської частини плаценти, продемонструвало максимальне значення на початку гестації $401,0 \pm 28,3$ нг/мл з наступним, так саме як і в КГ, прогресуючим зниженням до $88,3 \pm 31,3$ нг/мл (у 30-38 тижнів вагітності).

Таблиця 1

Концентрація плацентарних білків в динаміці гестації

Показник	Терміни вагітності, тижні.					
	6-12		20-29		30-38	
	КГ (n=65)	I група (n=60)	КГ (n=65)	I група (n=60)	КГ (n=65)	I група (n=60)
β -ХГЛ	$275,3 \pm 49,6$	$507,6 \pm 93,9^*$	$49630 \pm 326^*$	$92600 \pm 1837^*$	$28760 \pm 1206^{*\circ}$	$57300 \pm 1438^*$
ТБГ	$52,1 \pm 2,8$	$58,4 \pm 3,1$	$129,8 \pm 9,6^*$	$133,7 \pm 9,4^*$	$196,5 \pm 12,3^{*\circ}$	$217,3 \pm 18,8^*$
ПАМГ	$15,6 \pm 1,5$	$29,3 \pm 9,2^*$	$18,4 \pm 1,2$	$32,4 \pm 11,4^*$	$16,6 \pm 1,5$	$28,2 \pm 13,8^*$
АМГФ	$399,4 \pm 27,4$	$401,0 \pm 28,3$	$236,7 \pm 25,5$	$246,4 \pm 27,2$	$85,7 \pm 32,4^{*\circ}$	$88,3 \pm 31,3^*$

Примітки:

- * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей по відношенню до КГ в 6-12 тижнів;
- ° $p < 0,05$ – достовірність по відношенню до I групи в 20-29 тижнів.

Слід відзначити, що у 24 (40,0%) вагітних I групи із МГВП/СЗРП плодів показники ПАМГ і АМГФ демонстрували достовірно більш високі концентрації в термінах 20-29 тижнів – відповідно $49,2 \pm 3,8$ і $322,5 \pm 20,8$ нг/мл ($p < 0,05$) та 30-38 тижнів вагітності – $58 \pm 4,3$ і $131,2 \pm 18,9$ нг/мл ($p < 0,05$), ніж при неускладненому перебігу. Таким чином, починаючи з 30 тижнів вагітності високі концентрації ПАМГ можуть мати прогностичне значення для ранньої діагностики порушень стану плодів – МГВП/СЗРП при ДХДА двійнях, а підвищення АМГФ можна вважати відображенням адаптаційних механізмів в умовах порушення функції плаценти.

Своєрідним «молекулярним базисом», що приймає участь в процесах плацентарної та визначає закономірності гестаційної перебудови материнського організму є гормони та специфічні білки вагітності, що мають імуномодулюючі й ангіогенні ефекти. Зокрема, концентрація ФСГ та естрадіолу у вагітних I групи у 2 рази перевищувала, а середній вміст інгібіну В виявився в 1,5 нижчим порівняно з КГ ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджують гіпотезу, що зниження інгібіну В може призводити до підвищення ФСГ, а також до гіперактивації мітозів і мейозів у домінантному фолікулі та, як наслідок, дозріванню більше двох фолікулів або двох яйцеклітин в одному фолікулі, й таким чином бути одним з етіопатогенетичних факторів виникнення БВ.

Дослідження сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту, ангіогенних (VEGF, PlGF) і антиангіогенних (sVEGF, sEng) показали певні особливості їх динаміки протягом вагітності ДХДА двійнею. Так, вміст PlGF – головного маркера процесів плацентарної, досягав своїх максимальних значень до 20 тижня гестації, коли його концентрація в 2,5 рази перевищувала відповідні показники в 6-12 тижнів ($p < 0,05$). Зі збільшенням терміну вагітності (30-38 тижнів) вміст зазначеного фактора зменшувався, залишаючись однак в 1,7 рази вищим ніж в I триместрі. Концентрація VEGF, що є потужним індуктором ангіогенезу, навпроти, прогресивно зростала протягом усієї вагітності і в III триместрі виявлялася у 2,3 рази вищою, ніж на початку гестації. Водночас, в процесі прогресування вагітності в I групі пацієнок змінювалася плацентарна продукція не тільки VEGF і PlGF, але й їх рецепторів. Так, дослідження вмісту sVEGF в середині та наприкінці III триместру вагітності показало його збільшення майже на 40%. Подібні взаємовідносини ймовірно слід трактувати наступним чином: при неускладненому перебігу ДХДА двійні, як і при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності, має місце прогресивне зростання вмісту VEGF, підвищення sVEGF відбувається пропорційно з підвищенням VEGF і, таким чином, робить процес неоангіогенезу контрольованим. У пацієнок з подальшим розвитком СЗРП починаючи вже з I триместру гестації вміст VEGF і sVEGF виявлявся зниженим, зокрема, концентрація VEGF була в 1,6 рази нижчою ніж у жінок з фізіологічним перебігом БВ. Аналізуючи результати дослідження ангіогенних факторів росту та гормонального статусу, ми виявили наявність значущого кореляційного позитивного зв'язку між рівнями VEGF і β -ХГЛ ($r=0,62$). З огляду на гемодинамічну, метаболічну роль VEGF у забезпеченні росту кровоносних судин, а також роль β -ХГЛ, що відображає функціональну активність хоріона, стає зрозумілим взаємозалежність даних поліпептидів в процесі формування плаценти. Порівняння характеру змін у вмісті ростових факторів та їх рецепторів у жінок I клінічної групи з ускладненим МГВП/СЗРП перебігом гестації та без нього довели, що виявлені порушення мають місце вже на початкових етапах та зберігаються до кінця вагітності, а дисбаланс зазначених регуляторів ангіогенезу відіграє патогенетичну роль у порушенні кровотоку в фетоплацентарній системі.

Оцінка функціонального стану ендотелію продемонструвала, що вміст ендотеліну-1, у вагітних I групи зі збільшенням терміну гестації знижується. Так, у терміні 6-12 тижнів його середні значення становили $1,22 \pm 0,19$ пг/мл, у терміні

20-28 тижнів – $0,98 \pm 0,36$ пг/мл, у терміні 30-38 тижнів – $0,72 \pm 0,16$ пг/мл, лишаючись в I триместрі достовірно вищими, ніж у КГ ($p < 0,05$). Достовірне збільшення ендотеліну-1 у пацієток з ДХДА двійнею слід трактувати як пристосувальний механізм для більш сильної активації факторів росту судин, внаслідок напруження адаптаційних механізмів у зв'язку з необхідністю трофічного забезпечення декількох плодів. Оцінка рівня метаболітів NO показала, що вміст NO_2 , у I та III триместрі вагітності був достовірно нижче при вагітності, що перебігала без ознак СЗРП ($p < 0,05$). Дефіцит вазодилататорів і пов'язані із цим порушення призводили до зниження релаксації судин і вазоконстрикції, збільшення периферичного опору кровотоку та гіпоперфузії тканин, з іншого боку, підвищення в I триместрі рівня ендотеліну-1 сприяло активації вивільнення VEGF, що підтримує здатність ворсин плаценти до утворення великої кількості розгалужених судин, що в подальшому може компенсувати порушення кровообігу в системі мати-плацента-плоди.

Вивчення біохімічної перебудови в організмі вагітних дозволило простежити особливості перебігу метаболічних процесів при ДХДА двійні. У пацієток з I групи, як і у вагітних КГ, концентрація ДК і рівень МДА вірогідно зростали до II триместру вагітності ($p < 0,05$), в III триместрі інтенсивність ПОЛ знижувалася, досягаючи своїх значень у I триместрі гестації. Отже, дослідження антиоксидантної активності демонструвало її підвищення у пацієток з БВ паралельно із підвищенням ПОЛ. Такі результати узгоджувалися з положенням про те, що процес ліпопероксидації є одним із значущих способів активної модифікації мембран у процесі фізіологічного розвитку органів плода у II триместрі вагітності. Зниження процесів ПОЛ у III триместрі імовірно було пов'язане з тим, що в цей період диференціація та функціональний розвиток плаценти практично завершені, а інтенсивність багатьох біохімічних процесів зменшена. Знижений рівень факторів антиоксидантної системи у жінок I клінічної групи з наявністю МГВП/СЗРП на тлі посилення ПОЛ асоціювався з порушенням захисних функцій ендотелію, його вазодилатуючої та антиагрегантної здатності, трофічних трансмембранних процесів у фетоплацентарній системі та був ще одним з патогенетичних механізмів ретардації плодів.

Згідно сучасних уявлень, етапи імплантації, плацентації, ембріогенезу та розвитку плодів є цитокін-залежними процесами, що при БВ відбуваються на фоні формування специфічної модуляції імунної системи вагітної у відповідь на зростаюче антигенне навантаження декількома напівалогенними плодами. Відомо, що повноцінність цитотрофобластичної інвазії в спіральні маткові артерії контролюється вивільненням регуляторних цитокінів, що беруть участь у формуванні прозапальної та протизапальної відповіді. Зниження спонтанної клітинної продукції ІЛ-8, ФНП α та підвищення концентрації ІЛ-4, ІЛ-12 в I триместрі вагітності може обумовлювати неглибоку інвазію цитотрофобласта, що сприяє недостатньому проростанню та формуванню неповноцінного матково-плацентарного кровообігу. Ця гіпотеза набула підтвердження в нашому дослідженні при виявленні тенденції до зниження ФНП α та концентрації ІЛ-8, підвищення концентрації ІЛ-12 і ІЛ-4

в 1,5-2,0 рази у вагітних із СЗРП порівняно з КГ ($p < 0,05$). Такі зміни рівня інтерлейкінів слід вважати однією з прогностичних ознак ускладненого СЗРП перебігу вагітності. Основним критерієм, що визначає долю клітини, є співвідношення про- і антиапоптотичних білків. Дослідження розчинних форм рецептора TNF і Fas-ліганда, а також сироваткового білка сімейства Bcl-2 показали підвищення вмісту розчинного рецептора фактора некрозу пухлини (sTNF-R) у I групі ($1,52 \pm 0,05$ нг/мл) порівняно з КГ ($1,10 \pm 0,05$ нг/мл) ($p < 0,05$). Отже, уже в I триместрі помічено зниження апоптозу по TNF- α залежному шляху. Приймаючи до уваги, що цитокіни мають здатність посилювати експресію молекул з адгезивними властивостями, визначали вміст розчинних молекул адгезії sICAM-1 та sVCAM-1 у I клінічній групі. Підвищена концентрація розчинних форм молекул міжклітинної адгезії може бути одним з механізмів неефективної імунної відповіді, оскільки, зв'язуючись зі своїми лігандами, вони перешкоджають активації лейкоцитів, призводячи до порушення нормальної передачі лейкоцитарних сигналів, необхідних для розпізнавання плодових антигенів й тим самим порушуючи фізіологічну трансформацію імунних реакцій вагітної. Дані, що ми отримали, свідчать про підвищену експресію sICAM-1 (до $451,4 \pm 31,5$ нг/мл) та sVCAM-1 (до $594,3 \pm 17,3$ нг/мл) у пацієток I клінічної групи та СЗРП одного з плодів ($p < 0,05$). Надмірна активність адгезивних молекул призводить до посилення спорідненості лейкоцитів до ендотелію судин, що має наслідком гіперагрегацію, порушення функції ендотелію та в кінцевому результаті виникнення ендотеліальної дисфункції у всіх її проявах.

Дослідження плацент породіль I групи в більшості випадків виявляло відставання будови ворсинчастого дерева від гестаційного терміну, що свідчило про несприятливі умови їх формування та функціонування. Дисоційований розвиток ворсинок з нерівномірним визріванням котиледонів зустрічався в 52 (43,3%) плацентах, хаотичне розташування гіповаскуляризованих ворсинок – у 40 (33,3%). В той же час патологічна незрілість ворсин та їх функціональна неспроможність частково компенсувалася ангіоматозом дрібних і збільшенням кількості термінальних ворсин та синцитіальних вузлів в 56 (46,7%) представлених препаратів. Достовірне зниження, порівняно з КГ, відзначено в параметрах маси та товщини плацент плодів із СЗРП ($p < 0,05$). Крім того, виявлено зменшення товщини плацент плодів із СЗРП, порівняно з плацентами плодів без ретардації ($p < 0,05$). Таким чином, виміряна під час ультразвукової плацентометрії товщина плаценти може бути прогностичним маркером СЗРП ще до його клінічної маніфестації. Питома вага безсудинних ворсин у плацентах плодів із СЗРП була достовірно вищою як в центральній, так і периферичній зоні. Водночас мало місце збільшення питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів порівняно з КГ та плацентами плодів без СЗРП. Загальний об'єм судин достовірно не відрізнявся в усіх групах. Зробили висновок, що зниження питомої ваги безсудинних ворсин може компенсуватися підвищенням кількості анастомозів і збереженням загального об'єму судин, необхідного для розвитку плода, але недостатнього для його повноцінної трофіки.

Проаналізувавши кількість вагінальних і оперативних пологів серед вагітних з ДХДА двійнями, а також частоту ускладнень під час розродження, встановили

наступне: 32 (53,3%) пацієнтки народили через природні пологові шляхи, у 28 (46,7%) проведено оперативне розродження, 27 (45,0%) пацієнткам – кесарів розтин, 1 (1,7%) – комбіновані пологи, в 2 (3,3%) випадках вагінальних пологів використовували вихідні акушерські щипці у зв'язку з гострою гіпоксією плода Б та слабкістю пологової діяльності, в 2 (3,3%) – мала місце екстракція плода за тазовий кінець у зв'язку з гострою гіпоксією. Отже, в I клінічній групі під час пологів часто виникали ускладнення та необхідність переходу на оперативне розродження. Отримані в I клінічній групі перинатальні наслідки були такими: 2 (16,7%) плода загинули антенатально, рання неонатальна смерть відбулась в 2 (16,7%) випадках, в пізньому неонатальному періоді померла 1 (8,3%) дитина. В цілому перинатальні втрати при ДХДА двійнях склали 33,3%, що в 1,2 рази перевищувало дані ретроспективних досліджень. На II етап виходжування було переведено 20 (16,7%) дітей.

Серед 73 (36,9%) вагітних **II групи** діагноз МХДА двійні встановлено при УЗД в термінах 6-8 тижнів гестації у 56 (76,7%), після 8 тижнів – у 17 (23,3%) пацієнток. При цьому спирались на виявлення під час УЗД спільної хоріальної площадки, двох плодових міхурців з окремо розташованими ембріонами, «Т-ознаку» при відходженні амніотичної перетинки, товщину міжамніотичної мембрани <2 мм, що складалася лише з двох шарів, присутність одного жовтого тіла в яєчнику (коли візуалізація була можливою). З плином гестації ще однією ознакою МХ двійні було виявлення одностатевих плодів, а також внутрішньоплацентарних судинних анастомозів при доплерометрії. Вагітні з МХДА двійнями, які склали II групу спостерігались нами в динаміці гестації відповідно рекомендацій Фонду медицини плода (FMF) та Міжнародного товариства з ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG). Усі вони підлягали обов'язковому УЗД обстеженню в 11-13(+6) тижнів, 20-22 та 32-34 тижні вагітності. В другій половині гестації пацієнток II групи було розділено на дві підгрупи в залежності від наявності клінічних ознак СМП.

Комплекс патологічних проявів виявлений під час УЗД (поєднання полігідрамніона у одного з плодів з маловоддям іншого, ДРП понад 20%, відсутність візуалізації сечового міхура у плода реципієнта та/або наявність великого за об'ємом сечового міхура у плода донора, зменшення рухательної активності у меншого плода, характерні зміни при доплерометрії в плодово-плацентарних і плодових судинах, ознаки анемії у меншого плода та ін.) дозволив антенатально встановити діагноз СМП у 21 пацієнтки (28,8%) з II клінічної групи, серед них в 11 (52,4%) діагностували I стадію СМП (за класифікацією R. Quintero et al.), у 8 (38,1%) – II стадію СМП. У 2 (9,5%) пацієнток в II триместрі вагітності виявлено тяжкі форми швидко прогресуючого СМП з ознаками зростаючої секвенції малобагатоводдя, прогресивного погіршення доплерометричних показників в АП обох плодів, зростанням пікової систолічної швидкості кровоплину в СМА плодів донорів, асцити у плодів реципієнтів, цим вагітним було здійснено спробу лазерної коагуляції судинних анастомозів в плаценті під УЗ-навігаційним контролем в термінах 16(+5) і 18(+3) тижнів гестації, однак вагітність закінчилась передчасними пологами в термінах 24(+2) і 25(+4) тижні та супроводжувалась ВЗОП меншого

плода (в одному випадку) та ранньою неонатальною загибеллю більшого плода (в іншому). За наявності СМП біометричні показники плода донора були ймовірно меншими по відношенню як до плода А (цієї ж підгрупи), так і аналогічних анатомічних показників плодів з II-Б підгрупи, що підтверджувало ймовірність впливу прогресуючого СМП на темпи росту плодів, збільшення ризику ДРП/СЗРП і виникнення хронічного дистресу. В зв'язку з тим, що вагітні з монохоріальним типом плацентації становлять групу високого ризику розвитку порушень плодово-плацентарної, внутрішньоплацентарної та плодової гемодинаміки, загальноновизнано, що доплерометричне дослідження є «золотим стандартом» діагностики та антенатального спостереження МХДА двієнь з підозрою та/або наявним СМП. Значне зниження показників судинного опору в басейні СМА виявляли серед ряду плодів II-А підгрупи, а у 11 пацієток (52,4%) в одного з плодів реєстрували «0»-кровоплин в СМА, що свідчило про наявність вираженої внутрішньоутробної гіпоксії одного з близнюків у пацієток з клінічними ознаками СМП. Привертало увагу зростання СДВ, ПІ та ІР в маткових артеріях у вагітних з МХДА двійнями, які мали ультразвукові прояви СМП у порівнянні з аналогічними показниками в підгрупі пацієток без ознак СМП. Виявлені нами зміни були підтвердженням прогресуючих зі збільшенням гестаційного терміну порушень матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з МХДА двійнями та клінічними проявами СМП. Прогностично несприятливими, щодо розвитку акушерських і перинатальних ускладнень пов'язаних з формуванням СЗРП і ДРП при МХДА двійнях, є раннє виявлення зниження діастолічного компоненту кровоплину, достовірне зростання СДВ, ПІ та ІР в артеріях пуповини та аорті плодів в динаміці II і III триместрів ($p < 0,05$). Поєднання значного підвищення периферичного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляються порушеннями гемодинамічних показників в СМА плодів є характерним проявом при розвитку СМП у плодів-донорів, а вимірювання показників пікової систолічної швидкості кровоплину в СМА дає можливість вчасно діагностувати розвиток анемії у плодів з МХДА двієнь у випадках СМП, САМ, ВЗОП. Таким чином, комплексна ультразвукова та доплерометрична оцінка матково-плацентарно-плодового кровоплину при МХДА двійнях є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків.

Результати лабораторних досліджень показали, що у вагітних з МХДА і відсутністю СМП спостерігалось достовірне підвищення β -ХГЛ і рівня естрадіолу, а в групі з розвиненим СМП – достовірне зниження АМГФ, що могло бути свідченням порушення інвазії трофобласта. У пацієток з МХДА двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, вже в I триместрі вагітності відмічено достовірне зниження VEGF ($31,7 \pm 4,9$ пг/мл) і підвищення розчинного ендогліну ($sEng\ 7246 \pm 487$ пг/мл) порівняно з вагітними, у яких дана патологія не розвинулася ($p < 0,05$). Отримані дані підтверджували існування у вагітних з СМП дисбалансу про- і антиангіогенних факторів росту в ранні терміни вагітності в бік зменшення перших і збільшення останніх. Враховуючи наявну інформацію про те, що гіпоксія посилює ангіогенез

і залежить від балансу ендотеліальних факторів, проведено оцінку вмісту вазоконстрикторних (ендотелін-1) і вазодилататорних (метаболіти оксиду азоту) медіаторів в сироватці крові вагітних II групи. Було відзначено достовірне зниження ендотеліну-1 ($0,79 \pm 0,11$ пг/мл) і NO_3 ($14,1 \pm 1,1$ мкмоль/л) у вагітних з наявністю СМП ($p < 0,05$), що вказувало на відсутність у них достатньої активації VEGF в ранні гестаційні терміни, у пацієток без СМП в 6-12 тижнів, навпроти, виявлено підвищення концентрації ендотеліну-1, отже цілком можливо, що існування в цьому терміні вагітності стану помірної тканинної гіпоксії сприяло активації ангіогенних факторів росту і зменшувало ризик розвитку СМП в подальшому. Таким чином, припустили, що стан гіпоксії в I триместрі вагітності відіграє важливу роль в активації VEGF та посиленні неоангіо- і васкулогенезу, що при неускладненому перебігу МХДА двійні сприяють компенсації порушень гемодинаміки між МХ близнюками та зменшують ризик розвитку СМП.

Вагітність, ускладнена СМП є найбільш несприятливим варіантом перебігу монохоріальної БВ і асоціюється з максимальною кількістю порушень на рівні клітинної продукції окремих цитокінів. Дослідження продемонстрували, що у вагітних з МХДА двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, вже в I триместрі були достовірно підвищені ІЛ-4 і ІЛ-12 і достовірно знижений ІЛ-8, що, імовірно було однією з патогенетичних ланок розвитку СМП. У цій групі встановлено односпрямовані зміни спонтанної та індукованої продукції регуляторних цитокінів: зниження рівня ІЛ-8 ($21,1 \pm 3,8$ пг/мл), ФНП α ($12,8 \pm 3,5$ пг/мл) та підвищення рівня ІЛ-4 ($176,3 \pm 19,7$ пг/мл), ІЛ-12 ($19,6 \pm 3,1$ пг/мл) порівняно з групою вагітних без ознак СМП ($p < 0,05$). Порушення цитокін-продукуючої активності імунокомпетентних клітин могло бути причиною слабого ангіогенезу, що в свою чергу призводило до посилення тканинної гіпоксії під час формування плаценти. Вивчення розчинних факторів програмованої клітинної загибелі у жінок з МХДА двійнями продемонстрували підвищення ($1,61 \pm 0,03$ нг/мл) концентрації розчинного рецептора (sTNF-R) в підгрупі пацієток, друга половина вагітності яких ускладнилася розвитком СМП, порівняно з вагітними без ознак СМП ($p < 0,05$). В них також відзначена тенденція до збільшення рівня антиапоптотичного сироваткового білка сімейства Bcl-2 (в середньому $0,5 \pm 0,03$ пг/мл), що свідчить про збережені механізми компенсації посиленого апоптозу в цій групі вагітних. Приймаючи до уваги, що VEGF та естрогени є інгібіторами апоптозу, стає очевидним, що в групі вагітних з розвиненим СМП на фоні зниженого ($p < 0,05$) вмісту VEGF (до $31,7 \pm 4,9$ пг/мл) та естрогенів відбувається активізація апоптозу.

Оцінка рівня мембранних рецепторів і сигнальних молекул у крові вагітних II групи продемонструвала можливість використання цих факторів у якості додаткових предикторів формування швидкопрогресуючого СМП при МХДА двійнях. Так, в групі вагітних з розвиненим СМП виявлено статистично достовірне підвищення концентрації sICAM-1 ($493,6 \pm 33,5$ нг/мл проти $379,5 \pm 29,7$ нг/мл) в 1,3 рази ($p < 0,05$), що підтверджує порушення лейкоцитарно-ендотеліальних взаємин в ранні гестаційні терміни. Поряд з підвищенням рівня sICAM-1 в цій же групі зареєстровано достовірне зниження вмісту sVCAM-1 ($398,5 \pm 28,3$ нг/мл) в 1,2 рази ($p < 0,05$). В про-

цесі фізіологічного розвитку плаценти та адекватного ангиогенезу відбувається перемикання експресії трофобластом інтегринів, що забезпечують взаємодію з компонентами базальної мембрани на молекули адгезії, характерні для ендотеліальних клітин (VCAM-1 і ін.) та сприяють взаємодії з материнським колагеном. Знижений рівень sVCAM-1 може свідчити про порушення процесів набуття трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин, що обумовлює неповноцінний ангиогенез і ремоделювання судинної стінки. Поряд з показниками імунологічної регуляції маркерами прогнозування гестаційних ускладнень є активні форми кисню, що зумовлюють розвиток оксидативного стресу – порушення балансу між продукцією вільних радикалів і факторів антиоксидантного захисту. У вагітних II клінічної групи з розвиненим СМП концентрація ДК ($0,95 \pm 0,07$ мкмоль/л) і рівень МДА ($4,5 \pm 0,12$ мкмоль/л) у ранні терміни виявились вірогідно вищими порівняно з вагітними без СМП ($p < 0,05$), так саме як і концентрація каталази та церулоплазміну ($p < 0,05$). Дослідження проведені в II клінічній групі в 30-36 тижнів гестації показали у вагітних з наявністю СМП достовірне збільшення ТБГ (638700 ± 39200 мкг/мл) і ПАМГ ($49,7 \pm 4,6$ нг/мл) порівняно з вагітними без СМП ($p < 0,05$), а також збільшення ІЛ-8 ($89,8 \pm 5,3$ пг/мл проти $73,4 \pm 1,2$ пг/мл) і тенденцію до подальшого зростання ФНП-а, що на нашу думку могло бути відображенням готовності до пологів, достовірне підвищення ендотеліну-1 ($1,59 \pm 0,09$ пг/мл), порівняно з пацієнтками без ознак СМП ($1,03 \pm 0,07$ пг/мл), та суттєве зниження метаболітів азоту ($p < 0,05$). Таким чином можна зробити висновок, що вже на ранніх термінах гестації у вагітних з розвиненим в подальшому СМП існували достовірні відмінності вмісту β -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, sEng, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-12, ендотеліну-1 і NO_3 , а патогенетичні механізми розвитку СМП були пов'язані з цитокіновим дисбалансом, порушенням гормонального фону, підвищенням рівней ПОЛ, факторів антиоксидантної системи захисту, ендотеліальною дисфункцією, дисбалансом проангіо- і протиангіогенних факторів. Отримані показники можуть використовуватись для прогнозування гестаційних ускладнень, пов'язаних із процесами розвитку плаценти та неоваскулогенезом.

Аналіз особливостей плацентації при МХ двійнях свідчив про переважну локалізацію спільної плаценти по передній і боковій стінках матки – 60,3% (44 жінки), в 39,7% випадків (29) плацента була розташована по задній стінці та в ділянці дна матки. Результати ультразвукової плацентометрії демонстрували невідповідність очікуваним нормативним параметрам у 45 пацієнток (61,6%), при цьому: в 13 спостереженнях плацента була тонше норми (28,9%), в 16 (35,6%) – товстіше, а в 16 (35,5%) випадках її ехогенність і ступень зрілості не відповідали гестаційному терміну. Отримані дані можуть свідчити, що порушення товщини та ступеню зрілості плаценти у вагітних з МХДА двійнями є клінічним відображенням описаних вище дисадаптаційних процесів, що можуть впливати на перинатальні наслідки. При МХ типі плацентації частіше зустрічалися прояви вираженої плацентарної недостатності з істотним збільшенням афункціональних зон, зменшенням отвору плацентарних судин, масивним відкладенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі, інфарктами тощо, випадки нецентрального відходження пуповини (крайового, оболонкового, vasa previa) зустрічались при ДХДА двійнях в 19,5%,

а при МХДА двійнях в 43,1% (5,7% – оболонкове, 3,8% – vasa previa) і корелювали з клінічними проявами СЗРП/ДРП/СМП. Так, в 10 (31,3%) спостереженнях аномальне кріплення пуповини супроводжувалось ДРП на тлі МГВП/СЗРП, що можна пояснити порушеннями плодово-плацентарної гемодинаміки внаслідок ускладненої плацентарної гемоперфузії і порушень формування плаценти в ранні гестаційні терміни. Плодово-плацентарний коефіцієнт виявився зниженим в підгрупі породіль з СМП ($p < 0,05$). Отже, на підставі гістоморфологічних і морфометричних досліджень можна стверджувати, що ранній розвиток і прогресуючий перебіг СМП при МХДА двійнях імовірно пов'язаний з недостатністю неоангіогенезу в I та II триместрах вагітності, що призводило до значного зниження загального об'єму судин і питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів, покликаних компенсувати наявні порушення гемодинаміки при СМП.

Перинатальні втрати в II клінічній групі становили 75,3%, що майже втричі перевищувало отримані ретроспективні показники. Така тенденція може бути пояснена відсутністю диференціювання між МХДА і ДХДА, сумарно меншою частотою БВ, високим відсотком передчасного переривання вагітності двійнями на тому етапі. Отже розвиток лікувально-діагностичних можливостей медицини призводить до збільшення професійних викликів, підвищення відсотку більш складних клінічних задач, вартості надання медичних послуг і не завжди супроводжується поліпшенням статистичних показників. На другий етап виходжування було переведено 49 (33,5%) дітей. Перебіг раннього неонатального періоду ускладнився синдромом дихальних розладів у 62 (57,4%) дітей народжених передчасно, причому частота асфіксії в другого плода з двійнят була в 3 рази більше. У 15 (19,2%) з цих дітей асфіксія мала легкий характер. Дихальна недостатність була виявлена в 78 (72,2%) з новонароджених після передчасних пологів, 12 (17,6%) – після вагінальних пологів, після кесаревого розтину – 38 (48,7%).

Результати третього та четвертого етапу дослідження. Застосування розробленого нами комплексу заходів серед жінок з двоплідними гестаціями дозволило достовірно зменшити ступінь вираженості найбільш поширених при багатоплідді акушерських ускладнень, зокрема частоту гестаційної анемії – в 2,2 та 2,8 разів, прееклампсії – в 1,8 та 2,1 рази, верифіковану частоту загрози передчасних пологів в 1,9 і 1,5 разів серед вагітних з ДХДА та МХДА двійнями відповідно ($p < 0,05$). Корекція виявлених розладів ангіогенезу в матково-плацентарному та плацентарно-плодовому басейнах починаючи ще з ранніх гестаційних термінів, імунних механізмів забезпечення інвазії хоріону та зменшення схильності до прозапальних і апоптотичних реакцій з боку материнського організму призвели до покращення метаболічної та транспортно-трофічної функції плаценти, що супроводжувалось зменшенням частоти порушень росту плодів (СЗРП, МГВП, ДРП) на 18% та 16,6% серед вагітних з дихоріальними та монохоріальними двійнями. Слід зауважити, що на ці показники впливала як організаційна складова (оптимізація антенатального догляду, своєчасність та більша інформативність ультразвукової діагностики, кратність візитів, своєчасне виявлення ризиків розвитку тих чи інших ускладнень вагітності та наявної патології з боку внутрішньоутробних пацієнтів), так і профілактичне застосу-

вання запропонованих медикаментозних схем. При цьому, зберігались розбіжності між клінічними проявами гестаційних ускладнень та станом плодів в залежності від хоріальності – достовірні відмінності між вагітними IIIA і IIIB груп щодо частоти загрози передчасних пологів – 20% проти 28% та порушень росту і стану плодів (СЗРП, МГВП, ДРП) – 22% проти 30%, які частіше спостерігались серед монохоріальних двієнь, в тому числі і за рахунок розвитку специфічних ускладнень багатоплідної вагітності (СМП, САП).

Наслідком вищезазначених змін стало зменшення частоти передчасного розриву плодових оболонок на 12,3% і 16,2% серед вагітних з ДХДА і МХДА двійнями, зниження частоти передчасних пологів з 70,7% до 22%, що серед вагітних з ДХДА двійнями склало 3,75 рази, а серед вагітних з МХДА двійнями – в 2,8 рази. При цьому передчасні пологи в 1,4 рази частіше відбувались серед вагітних з монохоріальними двійнями ($p < 0,05$), що було пов'язано переважно з прогресуванням СМП та/або погіршенням стану одного з плодів та потребувало дострокового розродження таких пацієток (рис. 3).

Форма багатопліддя

ДХДА (неускладнена)						✓	✓
ДХДА (селективний СЗРП)					✓	✓	
МХДА (неускладнена)					✓		
МХДА (після лікування СМП)			✓	✓	✓		
МХДА (селективний СЗРП I типу)			✓	✓	✓		
МХМА	✓	✓	✓				
МХДА (селективний СЗРП II типу)	✓						
МХДА (селективний СЗРП III типу)	✓						
	32	33	34	35	36	37	38
	Термін вагітності, тиж.						

Рис. 3. Оптимальні терміни розродження при БВ.

Очікуваним результатом впровадження розробленого нами медико-організаційного алгоритму стало значне зменшення частоти оперативного розродження при двоплідній вагітності – в 1,5 та 1,6 разів в групах IIIA і IIIB відповідно ($p < 0,05$), при загальній частоті серед пацієток з двійнями 33%. В той же час, частота вагінальних пологів серед пацієток з дихоріальними двійнями склала 68%, а серед вагітних з монохоріальними – 66%, що було на 14,7% та 19,4% частіше, ніж до застосування нашої методики. В структурі показів до кесарева розтину також відбулись позитивні зміни, зокрема достовірне зниження частоти ургентного оперативного розродження в III клінічній групі в зв'язку з гострим дистресом одного або обох плодів (в 3,4 рази серед вагітних з ДХДА двійнями та 1,5 рази серед вагітних з МХДА близнюками) та збільшення відсотку оперативних втручань внаслідок загрози ВЗОП при прогресу-

ючому СМП у вагітних з монохоріальним типом плацентації ($p < 0,05$). В більшості випадків оперативне лікування відбувалось в плановому порядку а серед домінуючих показань в обох групах переважали неголовне передлежання плода А та рубець на матці після попереднього оперативного розродження і разом складали 75% в групі ША і 47% в групі ШБ, що давало можливість якісного організаційного забезпечення проведення оперативного втручання і надання допомоги новонародженим в повному потрібному обсязі.

Поліпшення перинатальних наслідків вагітностей у жінок з двійнями проявлялось збільшенням кількості дітей які народились у задовільному стані (Апгар $> 7-8$ б.) – на 27,7 та 24,9% в групах ША і ШБ відповідно, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників в I і II клінічних групах ($p < 0,05$), а також даних отриманих нами на ретроспективному етапі дослідження; зменшенням частоти СДР – в ША групі в 1,8 рази, а в ШБ групі – в 1,6 рази ніж у пацієток з двійнями відповідної хоріальності до впровадження розробленого нами медико-організаційного алгоритму; зменшенням майже в 3 рази частоти гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плодів з МХДА двієнь (6,0% в групі ШБ проти 17,6% в групі II) ($p < 0,05$); зниженням частоти внутрішньоутробного інфікування та маніфестації ВУІ у немовлят з ША і ШБ груп.

В цілому за рахунок комплексності організаційно-діагностичних дій та обґрунтованості медикаментозних лікувальних втручань нам вдалось зменшити частоту перинатальних ускладнень з 40 і 50,7% до 22 і 36% серед вагітних з ДХДА та МХДА, а сумарну перинатальну летальність з 33,3 і 75,3% до 10 і 50% відповідно. Водночас, зберігались достовірні розбіжності деяких форм перинатальної патології в залежності від типу хоріальності, а саме – СДР серед новонароджених з МХДА двієнь зустрічався в 2,3 рази, а необхідність переведення на другий етап виходжування – в 1,9 разів частіше ніж в групі з дихоріальними близнюками. Випадків ранньої неонатальної летальності серед новонароджених від матерів з ДХДА двійнями в нашій когорті пацієнтів не було. Загальні перинатальні втрати в групі з МХДА двійнями виявились в 5 разів вищими ніж при дихоріальних двійнях (50% в ШБ і 10% в ША групах).

Підсумовуючи клінічну ефективність розробленого медико-організаційного алгоритму слід відзначити достовірно зменшення частоти, спектру та ступеню вираженості перинатальної захворюваності серед новонароджених, матері яких спостерігались та розроджувались згідно запропонованих нами рекомендацій – в 1,6 рази (29% відносно похідних 45,8%), що призвело до зниження показника перинатальних втрат при двійнях з 56,4% до 30,0%, або в 1,8 рази ($p < 0,05$). Це на нашу думку може свідчити про ефективність антенатального догляду за такими пацієнтками, своєчасність діагностики порушень стану плодів, в тому числі пов'язаних з розвитком плацентарної дисфункції, декомпенсацією плодово-плацентарного та внутрішньо-плацентарного кровообігу при специфічних ускладненнях багатоплодової вагітності, виправданість застосування запропонованих підходів до вибору термінів і методів розродження та рекомендувати нашу методику до подальшого широкого застосування в пологодопомічних закладах відповідного рівня на всій території нашої країни.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено дані та новий напрямок щодо вирішення наукової проблеми сучасного акушерства – зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності двійнею шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованого медико-організаційного алгоритму ведення вагітності та пологів і диференційованого комплексу прогностичних та лікувально-профілактичних заходів на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу гестації та адаптаційних механізмів з боку матері та плодів.

1. Дані світової літератури свідчать: вагітність двійнею є актуальною проблемою сучасного акушерства, що пов'язано з прогресуючим зростанням її частоти та значною кількістю акушерських та перинатальних ускладнень, а формування фетоплацентарного комплексу і весь період розвитку плодів відбувається на тлі мультифакторіального впливу чинників ризику материнського та плодового походження, кожен з яких окремо, або в комплексі з іншими, порушує адаптаційні механізми, що забезпечують фізіологічний перебіг гестації, отже сам факт багатопліддя може розцінюватися як маркер підвищеного ризику материнської і перинатальної захворюваності та смертності.

2. В Україні, як і більшості європейських країн, протягом останніх 30 років спостерігається збільшення питомої ваги багатоплідних вагітностей і пологів понад 1,4%, як в окремих регіонах, так і країні в цілому. Темпи зростання частоти багатопліддя починаючи з 2000 р. набули геометричної прогресії склавши за період 2000-2010 рр. 28%, а з 2010 по 2018 рр. майже 40%, що відбувається на фоні негативних тенденцій до зменшення кількості жіночого населення репродуктивного віку на 6% та зниження показника народжуваності протягом 5 років майже на чверть.

3. Частота багатоплідних вагітностей в столичному регіоні за досліджуваний період склала 2,2% з переконливою тенденцією до її зростання, протягом останніх 20 років в КОЦОЗМтаД відбулось збільшення частоти багатоплідних пологів в 7 разів (з 1,2% в 2001 р. до 8,66% в 2017 р.), при цьому питома вага пологів двійнею кожні 10 років збільшувалась втричі, а КМЦРПМ частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48% до 1,89%.

4. Аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з двійнями встановив, що типовими ускладненнями вагітності були: гестаційна анемія (78,6%), загроза переривання в II триместрі (43,5%) та загроза передчасних пологів (55,1%), прееклампсія (52,4%), плацентарна недостатність (46,2%), СЗРП (22,7%), передчасні пологи (33,3%); оперативне розродження (28,1%), що в 2,2 рази перевищило існуючий в Україні на той час середній показник (12,8%).

5. Аналіз перинатальних наслідків вагітності двійнями встановив: збільшення частоти народження дітей з низькою вагою в 6 разів (42,7% проти 7,1% при вагітності одним плодом), частота затримки розвитку плодів склала 15,1%, дискордантного розвитку близнюків – 8,3%; оцінку за шкалою Апгар >7-8 балів отримали лише 35,9% немовлят, 80,0% новонароджених перші 3-5 діб після пологів перебували у відділенні інтенсивної терапії, а кожна п'ята дитина (20,0%) була переведена на другий етап виходжування. Мертвонароджуваність при двійнях дорівнювала 13,3%, загибель

в ранньому неонатальному періоді – 15,0‰, рівень перинатальної смертності – 28,3‰, а сумарний показник перинатальної та неонатальної летальності 31,4‰, що більш ніж в 2,5 рази перевищило існуючі середні показники, таким чином, багатоплідні гестації складаючи лише 2,2% пологів «обумовили» 10,2% сукупних перинатальних втрат.

6. Дослідження катамнестичних та антропометричних параметрів вагітних, які своєчасно народили діамніотичних близнюків, дозволило виявити найменшу частоту акушерських і перинатальних ускладнень у повторновагітних пацієнток, чий середній вік становив $29,9 \pm 0,49$ років, зріст – $1,7 \pm 0,01$ м, ІМТ – $30,0 \pm 0,43$ кг/м², які мали в анамнезі одні чи більше пологів та виношували дихоріальну діамніотичну різностатеву двійню.

7. Комплексна оцінка ультразвукових показників в I триместрі має використовуватись для встановлення хоріальності двійні; наявність «Т-ознаки», спільної хоріальної площадки, товщини амніотичної мембрани <2 мм та одностатевих плодів в 11-13(+6) тижнів дозволяє з високою вірогідністю діагностувати монозиготну МХДА двійню; ранні прояви дискордантності (КТР ембріонів >15%) слід вважати прогностичним критерієм ризику ДРП/МГВП та СЗРП при ДХДА двійнях, а в поєднанні з дисоціацією у товщині комірцевого простору у МХДА двієнь можуть слугувати предиктором раннього розвитку важких форм СМП.

8. Ультразвукове дослідження в динаміці багатоплідної вагітності дозволяє вчасно діагностувати МГВП (при показниках очікуваної маси плода або окружності живота, голівки $P < 10$), СЗРП ($P < 10$ в комбінації з порушенням доплерометричних показників або $P < 3$), ДРП (при різниці фетометричних показників >20%), загрозу передчасних пологів (при трансвагінально визначеній довжині шийки матки <20 мм в терміні гестації 16-28 тижнів), СМП (при диспропорції у МХДА двійні МВК <20 мм та >60 мм до 18 тижня, <20 мм та >80 мм до 28 тижнів і <20 мм та >100 мм до 34 тижнів вагітності); прогностично несприятливими для виникнення перинатальних ускладнень, пов'язаних з СЗРП/ДРП є раннє (13-14 тижні) виявлення зниження діастолічного компонента кровотоку, достовірне збільшення СДВ, ПІ і ІР в артерії пуповини та аорті плодів у динаміці II та III триместрів; поєднання різкого підвищення периферичного судинного опору із централізацією кровообігу, що проявляються порушеннями гемодинамічних показників в СМА плодів, є характерним проявом при розвитку СМП у плодів-донорів з МХДА двієнь.

9. Патологічний перебіг багатоплідної вагітності супроводжується дисбалансом між активаторами та інгібіторами ангиогенезу: знижений з ранніх термінів уміст PlGF (< $176,8 \pm 12,1$ пг/мл в 6-12 тижнів і < $267,2 \pm 18,2$ пг/мл в 20-29 тижнів) ($p < 0,05$) і різке зниження, більш ніж в 1,6 разів, концентрації VEGF ($92,3 \pm 8,9$ пг/мл) та/або підвищення антиангіогенних факторів у II триместрі (sVEGF до $1315 \pm 127,3$ пг/мл, sEng до 7270 ± 548 пг/мл) ($p < 0,05$) на тлі ендотеліальної дисфункції є прогностично несприятливими факторами щодо розвитку СЗРП при ДХДА двійні.

10. Вагітних з МХДА двійнею при зниженні в першому триместрі β -ХГЛ до 68200 ± 3350 мМО/л, естрадіолу – до 1430 ± 270 пг/мл, VEGF – до $31,7 \pm 4,9$ пг/мл, ендотеліну-1 – до $0,79 \pm 0,11$ пг/мл, NO₃ – до $14,1 \pm 1,1$ мкмоль/л, ІЛ-8 – до $21,1 \pm 3,8$, а також підвищенні розчинного ендогліна до 7246 ± 487 пг/мл, ІЛ-4 – до $176,3 \pm 19,7$, ІЛ-12 – до $19,6 \pm 3,1$, слід відносити до групи високого ризику щодо виникнення СМП.

11. Гормональна функція плаценти у пацієток з багатоплідністю характеризується підвищенням вмісту ФСГ і естрадіолу в 1,8 рази при зниженому в 1,6 рази вмісті β -ХГЛ та інгібіну В, а недостатній динамічний ріст ТБГ ($<70,1 \pm 9,6$ мкг/мл) в 30-37 тижнів ($p < 0,05$), підвищення ПАМГ та АМГФ ($>40,8 \pm 6,5$ та $>450,2 \pm 1,5$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$) є діагностичними та прогностичними маркерами плацентарних порушень.

12. Відхилення в цитокіновому статусі при розвитку ускладнень багатоплідної вагітності, вже в I триместрі характеризується достовірним зниженням ФНПа ($p < 0,05$), ІЛ-8 ($p < 0,05$), підвищенням ІЛ-12 та ІЛ-4 у 2 рази ($p < 0,05$), що є ознаками патологічного впливу на ангиогенез і порушення формування плаценти; при розвитку СМП визначення співвідношення про- і антиапоптогенних білків показало зниження кількості лімфоцитів, які виявляють готовність до апоптозу за рахунок підвищення sTNF-R до $1,61 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

13. Гістоморфологічні зміни в плаценті при ускладненому перебігу багатоплідної вагітності характеризуються: зниженням у 2 рази судинного русла плаценти, збільшенням у 3 рази питомого об'єму інволютивно-дистрофічних змін, патологією міжворсинчастого простору, зниженням питомої ваги артеріо-артеріальних анастомозів, достовірно меншою сумарною масою плацент у дискордантних двійнях (у 85,7% випадків більшому плоду відповідає більша плацента); при монохоріальному типі плацентації частіше зустрічалися: істотне зниження питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів (в 3,5 рази), збільшення афункціональних зон, зменшення отвору та загального об'єму плацентарних судин, масивне відкладення фібриноїду в міжворсинчастому просторі, інфаркти тощо; випадки нецентрального відходження пуповини (крайового, оболонкового, vasa praevia) зустрічались при ДХДА двійнях в 19,5%, а при МХДА двійнях в 43,1% (5,7% – оболонкове, 3,8% – vasa praevia) і корелювали з клінічними проявами СЗРП/ДРП/СМП.

14. Диференційно-діагностичними та прогностичними критеріями розвитку СМП в ранні терміни вагітності у пацієток з МХДА двійнями є: зниження β -ХГЛ, патологічна продукція проангіогенних та антиангіогенних факторів росту, активація вазоконстрикторних властивостей ендотелію (рівень ендотеліна $1 < 0,79 \pm 0,11$ пг/мл), виражені зміни продукції регуляторних цитокінів (підвищення ІЛ-4 $>176,3 \pm 19,7$ і ІЛ-12 $>19,6 \pm 3,1$ та зниження ІЛ-8 $< 21,1 \pm 3,8$) ($p < 0,05$), блокування сигналів, що ініціюють апоптоз, зміна концентрації циркулюючих форм молекул міжклітинної адгезії, як маркера ступеня порушення міжклітинних сигналів.

15. Застосування розробленого медико-організаційного алгоритму ведення вагітності двійнею дозволило достовірно зменшити частоту та ступінь вираженості акушерських ускладнень: гестаційної анемії – в 2,2 та 2,8 разів, преєклампсії – в 1,8 та 2,1 рази, порушень росту плодів на 18% та 16,6%, загрози передчасних пологів в 1,9 і 1,5 разів, передчасного розриву плодових оболонок на 12,3% і 16,2%, передчасних пологів з 70,7% до 22% (що у вагітних з ДХДА двійнями склало 3,75 рази, а у вагітних з МХДА двійнями – в 2,8 рази); частоти оперативного розродження в 1,5 та 1,6 разів одночасно зі змінами в структурі показів до кесарева розтину (достовірно зниження частоти ургентного оперативного розродження у зв'язку з гострим дистре-

сом одного або обох плодів – в 3,4 рази серед вагітних з ДХДА та 1,5 рази серед вагітних з МХДА двійнями та збільшення відсотку оперативних втручань внаслідок загрози ВЗОП при прогресуючому СМП).

16. Ефективність запропонованого алгоритму підтверджена збільшенням кількості дітей які народились у задовільному стані (Апгар >7-8 б.) – на 27,7% та 24,9%, зменшення частоти СДР в 1,8 і 1,6 рази, зменшенням в 3 рази частоти гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плодів з МХДА двієнь; зменшенням частоти перинатальних ускладнень з 40% і 50,7% до 22% і 36% серед вагітних з ДХДА та МХДА двійнями, а сумарної перинатальної летальності з 33,3 і 75,3% до 10 і 50% відповідно; водночас, зберігались достовірні розбіжності перинатальної патології в залежності від типу хоріальності, а саме – СДР серед новонароджених з МХДА двієнь зустрічався в 2,3 рази, переведення на другий етап виходжування – в 1,9 разів частіше, а загальні перинатальні втрати виявились в 5 разів вищими ніж при ДХДА двійнях. В цілому отримано достовірне зменшення частоти, спектру та ступеню вираженості перинатальної захворюваності серед новонароджених з двієнь, матері яких спостерігались та розроджувались згідно запропонованих нами рекомендацій – в 1,6 рази (29% відносно похідних 45,8%), що призвело до зниження показника перинатальних втрат з 56,4 до 30%, або в 1,8 рази ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним з двійнями має бути проведено УЗД в терміні 11 тижнів 0 днів – 13 тижнів 6 днів (більший КТР від 45 мм до 84 мм) під час якого має бути встановлена хоріальність, амніальність, життєздатність ембріонів (наявність серцебиття), пропорційність їх розмірів, відсутність грубих вад розвитку (аненцефалія, акардія та ін.), задокументувати локалізацію ембріонів. Якщо хоріальність точно встановити не вдається або є сумніви щодо точності діагностики, УЗД має бути проведено більш досвідченим фахівцем (точність визначення хоріальності вище до 14 тижня вагітності, ніж після).

2. Вагітним з багатоплідністю при наявності факторів ризику розвитку перинатальних ускладнень з I триместру (підвищенні периферичної судинної реактивності, порушенні балансу ангіогенних та антиангіогенних факторів росту, цитокінового статусу, підвищенні вмісту ендотеліну-1) необхідно розпочати профілактичну терапію в амбулаторних умовах протягом 2-3 тижнів з подальшим клініко-лабораторним контролем.

3. Відвідування ЖК має відбуватися згідно запропонованого графіку в залежності від хоріальності, зокрема: неускладнена ДХ двійня – щонайменше 8 візитів, в поєднанні з УЗД (в 20, 24, 28, 32 та 36 тижнів), додаткові візити без УЗД в терміні 16 та 34 тижні; неускладнена МХ двійня – щонайменше 9 візитів в поєднанні з УЗД (в 16, 18, 20, 22, 28, 32 та 34 тижні); при виникненні ускладнень вагітності забезпечити персоніфіковану допомогу та консультування спеціалістів регіонального центру медицини плода.

4. Всім жінкам з БВ має бути запропоновано: вживання фолієвої кислоти (від 400 до 800 мкг/добу) самостійно або у складі комплексних вітамінних препаратів одразу після діагностування вагітності та впродовж усього терміну гестації; застосування препаратів заліза (60-100 мг/добу) починаючи з 12 тижнів; препаратів Ca^{2+} (1 г/добу) з 16-20 тижнів вагітності; препаратів ацетилсаліцилової кислоти (в дозах 100-150 мг/добу), починаючи у терміні 12-16 тижнів.

5. Для профілактики передчасних пологів рекомендувати: полегшені умови праці (не > 42 годин на тиждень, переважно сидячи); скринінг та лікування бактеріального вагінозу та запальних захворювань піхви (включаючи безсимптомних жінок); при вкороченні довжини шийки матки вимірної при трансвагінальному УЗД (≤ 20 в терміні вагітності до 34 тижнів) призначати інтравагінальний песарій та/або препарати мікронізованого прогестерону (400 мг/добу) інтравагінально.

6. Час розродження визначати згідно запропонованого графіку (в залежності від хоріальності, перебігу вагітності та стану плодів): неускладнена ДХДА двійня – 37-38 тижнів, ДХДА двійня із селективним СЗРП – 36-37 тижнів, неускладнена МХДА двійня – 36-37 тижнів, МХДА двійня після лікування СМП або із селективним СЗРП I типу – 34-36 тижнів, МХДА двійня із селективним СЗРП II і III типу – 32 тижні (за відсутності показів до більш раннього розродження); в усіх випадках передчасних пологів двієнь (<34 тижні вагітності) розродження має відбуватись в лікувальному закладі не менше III рівня, рішення про розродження приймається перинатальним консилиумом із врахуванням кадрового, медичного та апаратного забезпечення закладу.

7. На регіональному та національному рівнях впровадити форми медичної звітної документації, що включають дані про клінічний перебіг і перинатальні наслідки багатоплідних гестацій: хоріальність, наявність специфічних ускладнень, антропометричні та катамнестичні дані жінок, терміни та методи розродження, дані про новонароджених (стать, вага, зріст, оцінка по Апгар) та неонатальну захворюваність в даній когорті пацієнток з метою створення реєстру багатоплідних вагітностей України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Сучасне відношення до проблеми багатоплідної вагітності. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004;3(403):114–8. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

2. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Клініко-статистичні риси багатопліддя на сучасному етапі. Вісник наукових досліджень. 2005;2(39):10–3. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

3. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Перинатальні наслідки багатоплідності. Одеський медичний журнал. 2005;2(88):56–60. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

4. Ткаченко АВ. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;3(409):89–95.

5. Ткаченко АВ. Можливості ультразвукового моніторингу двієнь при різних типах плацентації. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;4(410):85–91.

6. Ткаченко АВ. Особливості плацентації при багатоплідності різного генезу. Репродуктивное здоровье женщины. 2005;4(24):88–92.

7. Ткаченко АВ. Морфогістологічні особливості плацентації при багатоплідній вагітності. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ; 2006;13:64–71.

8. Ткаченко АВ. Антенатальний моніторинг двієнь з точки зору перинатальної неврології. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П.Л. Шупика. 2007;16(кн. 5):156–66.

9. Yuzko O, Tkachenko AV. Multiple pregnancy in ART-epoch. Arch Perinat Med. 2009;15(1):50–3. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

10. Shunko E, Tkachenko AV, Laksha O. Perinatology in Ukraine: achievements and future trends. Arch Perinat Med. 2009;15(2):48–50. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

11. Романенко ТГ, Ткаченко АВ. Профилактика послеродовых маточных кровотечений при многоплодной беременности. Здоровье женщины. 2011;10(66):80–2. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

12. Романенко ТГ, Ткаченко АВ, Чайка ОІ. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд. Здоровье женщины. 2015;6(102):11–5. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

13. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихоріальних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;2(40):264–71. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

14. Ткаченко АВ. Роль функціональних методів діагностики при багатоплідній вагітності. Здоровье женщины. 2018;1(127):37–9.

15. Ткаченко АВ. Багатоплідна вагітність в сучасному акушерстві. Сімейна медицина. 2018;1(75):116–20.

16. Ткаченко АВ, Сулименко ОН. Сравнительная оценка осложненной беременности и родов у женщин с дихориальными двойнями различного генеза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(2):163–8. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

17. Ткаченко АВ. Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їх прогностичне значення. Здоровье женщины. 2018;2(128):65–8.

18. Ткаченко АВ. Профілактика передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):126–32.

19. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новонароджених при двійнях з різними формами плацентації. Збірник наукових праць

Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;1(41):152–9. *(Автору належить ідея, збір матеріалу, обробка даних та підготовка тексту і висновків).*

20. Ткаченко АВ. До питання невиношування вагітності при багатоплідді. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42):184–90.

21. Ткаченко АВ. Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентації. Здоров'я жінки. 2019;4(140):46–9.

22. Ткаченко АВ. Синдром близнюкового перетікання – диференційна діагностика. Клінічні випадки. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1(43):107–12.

23. Ткаченко АВ. Особливості ехографічних та доплерометричних показників при спонтанній вагітності монохоріальною біамніотичною двійнею. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;5(45):53–9.

24. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021; p. 147–58. *(При написанні цього розділу були використані результати наукової роботи, автору також належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

25. Ткаченко АВ. Багатопліддя різного генезу з позицій перинатальної медицини. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2005; с. 391–8.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

26. Vdovychenko Y, Romanenko T, Tkachenko A. Epidemic of multiples in Ukraine: from the possible reasons to perinatal consequences. In: ECPM 2008, Abstract Book. 2008;3(1):234–5.

27. Tkachenko A, Chernov A, Konkov D. Algorithm of antenatal care for multiple pregnancies: Ukrainian experience (Theses). In: Materials of XXVI Fetus as a Patient Congress; 2011 May 26–28; Taormina, Italy. 2011; p. 63.

28. Kaminskiy V, Romanenko T, Tkachenko A. Antenatal care of multiple pregnancies: from algorithm to results (Theses). In: Materials of 2nd Romanian National Congress of Neonatology; 2011 Sept 15–18; Iasi, Romania. 2011; p. 82.

29. Ткаченко АВ. Акушерские и перинатальные аспекты многоплодной беременности. Репродуктивное здоровье женщины: тезисы докл. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы репродуктологии». 2004;2(18):163.

30. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Сучасні аспекти багатоплідної вагітності. В: Сб. тез. докл. Всеукраїнського наукового форуму «Здоров'я жінки і дитини». Київ; 2006; с. 13–4.

31. Tkachenko AV. Iatrogenic multiples: prenatal monitoring, neonatal consequences. In: Materials of Conferinta A III-A Internationala De Medicina Perinatata; 2006 Oct 5–6; Chisinau, Republica Moldova. Bul Perinatol. 2006;3:220–1.

32. Tkachenko A, Tepla I, Zhaloba G. Estimation of the term of delivery of twins depending from gender of the fetus (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:e114.

33. Tkachenko A, Tepla I. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e49.

34. Tkachenko A, Chemer N, Ruda N. Diagnostic of rare form of acute stroke (venous stroke) in early postpartum period. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e185.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

35. Ткаченко АВ, Романенко ТГ. Многоплодная беременность и роды так ли это хорошо? З турботою про жінку. 2010;4(16):4–7.

36. Ткаченко АВ. Розродження та ведення пологів при багатоплодовій вагітності: запитання та відповіді. З турботою про жінку. 2010;4(16):26–30.

37. Ткаченко АВ, Чернов АВ. Багатоплодова вагітність: оптимальні терміни розродження. З турботою про жінку. 2011;8(29):32–4.

38. Ткаченко АВ, Чернов АВ. Внутрішньоутробна загибель одного з плодів при багатоплодовій вагітності. З турботою про жінку. 2012;1(31):31–4.

39. Вдовиченко ЮП, Гойда НГ, Коньков ДГ, Краснов ВВ, Лук'янович ОЛ, Макарчук ОМ, Ткаченко АВ, Чернов АВ. Багатоплідна вагітність. Електронний навчальний посібник. Київ, 2010. 210 с.

40. Вдовиченко ЮП, Гойда НГ, Юзько ОМ, Белобаба ЛФ, Григорів ЛБ, Дзюба ГА, Веронік Ізнард, Камінський ВВ, Коньков ДГ, Лук'янович ОЛ, Макарчук ОМ, Малюк ВВ, Матвієнко ІМ, Савка РВ, Ткаченко АВ, Чернов АВ. Багатоплідна вагітність. Навчальний посібник. Ч.1. Київ, 2011. 270 с.

41. Вдовиченко ЮП, Гойда НГ, Юзько ОМ, Белобаба ЛФ, Григорів ЛБ, Дзюба ГА, Веронік Ізнард, Камінський ВВ, Коньков ДГ, Лук'янович ОЛ, Макарчук ОМ, Малюк ВВ, Матвієнко ІМ, Савка РВ, Ткаченко АВ, Чернов АВ. Багатоплідна вагітність. Навчальний посібник. Ч.2. Київ: 2011. 360 с.

42. Голяновський ОВ, Леуш СС, Романенко ТГ, Герасимова ТВ, Жалоба ГН, Мехедко ВВ, Морозова ОВ, Олійник ЮВ, Рощина ГФ, Ткаченко АВ, Хищенко МВ. Кровотечі в практиці акушера-гінеколога. Навчальний посібник. Київ: ТОВ «Поліпрінт»; 2013. 240 с.

43. Голяновський ОВ, Леуш СС, Романенко ТГ, Герасимова ТВ, Жалоба ГН, Мехедко ВВ, Морозова ОВ, Олійник ЮВ, Рощина ГФ, Ткаченко АВ, Хищенко МВ. Розділ III: Ведення багатоплодових пологів. Найбільш поширені ускладнення БВ. Ведення I та II періодів пологів. Комбіновані пологи. В: Голяновський ОВ, редактор. Ведення пологів та розродження. Навчальний посібник. Книга I. Київ: ТОВ «Меркьюрі-Поділля»; 2016; с. 66-87.

44. Камінський ВВ, Радзінський ВС, Заболотнов ВО, Костін ІМ, Камінський АВ, Тетеріна ОМ, Ткаченко АВ, Шалько МН, Шатило ВЙ. Розділ III: Патологічне акушерство. Підрозділ 3.12. Багатоплідна вагітність. Розділ IV: Оперативне акушерство. Підрозділ 4.6. Вилучення плода за тазовий кінець. Підрозділ 4.7. Операції щодо зміни положення плода (акушерські повороти). В: Камінський ВВ,

Радзінський ВЄ, Заболотнов ВО, Костін ІМ, редактори. Загальне акушерство. Підручник. Київ: Сім кольорів; 2020; 920 с. 518-28, 723-34.

45. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб проведення УЗД скринінгу при багатоплідній вагітності в термінах гестації 10–13 тижнів. Патент України №59823. 2011 Трав 25.

46. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб діагностики зиготності при багатоплідній вагітності. Патент України №59824. 2011 Трав 25.

47. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб прогнозування ризику виникнення патології вагітності при багатоплідді. Патент України №59825. 2011 Трав 25.

48. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб діагностики хоріальності при багатоплідній вагітності. Патент України №59826. 2011 Трав 25.

49. Ткаченко АВ, Гопчук ОМ, Чернов АВ, винахідники; патентовласники. Спосіб діагностики дискордантного росту плодів при багатоплідній вагітності. Патент України №59831. 2011 Трав 25.

50. Ткаченко АВ, Гопчук ОМ, Чернов АВ, винахідники; патентовласники. Спосіб діагностики плодів із затримкою внутрішньоутробного розвитку серед плодів із малою для гестаційного віку вагою при багатоплідній вагітності. Патент України №62148. 2011 Серп 10.

51. Ткаченко АВ, Гопчук ОМ, Чернов АВ, винахідники; патентовласник. Спосіб діагностики малого для гестаційного віку плода при багатоплідній вагітності. Патент України №62149. 2011 Серп 10.

52. Ткаченко АВ, Гопчук ОМ, Чернов АВ, винахідники; патентовласники. Спосіб антенатального догляду при багатоплідній гестації при дискордантному розвитку плодів й плодом малим для гестаційного віку. Патент України №62150. 2011 Серп 10.

53. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб антенатального догляду при монохоріальній двійні. Патент України №65797. 2011 Груд 12.

54. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб антенатального догляду при дихоріальній двійні. Патент України №65796. 2011 Груд 12.

55. Ткаченко АВ, винахідник; патентовласник. Спосіб профілактики пре-еклампсії при багатоплідді. Патент України №65795. 2011 Груд 12.

АНОТАЦІЯ

Ткаченко А.В. Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вагітності двійнею шляхом розробки та впровадження науково обґрунтованого медико-організаційного алгоритму ведення вагітності та пологів і диференційованого комплексу прогностичних та лікувально-профілактичних заходів

на підставі вивчення клінічних особливостей перебігу гестації і адаптаційних механізмів з боку матері та плодів.

Вивчено та проаналізовано клініко-статистичні аспекти багатопліддя в Україні та столичному регіоні за останні 20 років і досліджено особливості прегравідарного фону, перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з двійнями на сучасному етапі. Виявлено конституціональні особливості вагітних в залежності від форми багатопліддя, катамнестичних даних і перинатальних наслідків. Оцінено діагностичну значимість ультразвукових показників для ранньої діагностики ускладнень вагітності при різних типах плацентазії. Проведено вивчення вмісту плацентарних білків і факторів росту, маркерів ендотеліальної дисфункції, цитокинового статусу та апоптозу. Отримані дані дозволили обґрунтувати новий науковий напрямок щодо встановлення основних патогенетичних ланок розвитку ускладнень багатоплідної вагітності та досягти їх достовірного зниження.

Застосування розробленого медико-організаційного алгоритму ведення вагітності двійнею дозволило достовірно зменшити частоту та ступінь вираженості акушерських ускладнень: гестаційної анемії – в 2,2 та 2,8 разів, преєклампсії – в 1,8 та 2,1 рази, порушень росту плодів – на 18 і 16,6%, загрози передчасних пологів – в 1,9 і 1,5 разів, передчасного розриву плодових оболонок – на 12,3 і 16,2%, передчасних пологів з 70,7 до 22%, оперативного розродження – в 1,5 та 1,6 разів відповідно, збільшити кількість дітей, які народились у задовільному стані (Апгар $\geq 7-8$ б.), знизити частоту СДР в 1,8 і 1,6 рази у новонароджених від матерів з ДХДА та МХДА двійнями відповідно, а загальну частоту перинатальних ускладнень – в 1,6 рази, що в цілому призвело до зниження показника перинатальних втрат в 1,8 рази ($p < 0,05$).

Ключові слова: багатоплідна вагітність, монохоріальна діамніотична двійня, дихоріальна діамніотична двійня, синдром міжблизнюкового перетікання, дискордантний розвиток плодів, синдром затримки розвитку плода, доплерометрія, матково-плацентарний кровоплин, фетоплацентарний комплекс, прогнозування, профілактика, діагностика, лікування.

АННОТАЦІЯ

Ткаченко А.В. Профилактика перинатальных потерь и акушерских осложнений при беременности двойней. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений при беременности двойней путем разработки и внедрения научно обоснованного медико-организационного алгоритма ведения беременности и родов и дифференцированного комплекса прогностических и лечебно-профилактических мероприятий на основании изучения клинических особенностей течения гестации и адаптационных механизмов со стороны матери и плодов.

Изучены и проанализированы клинико-статистические аспекты многоплодия в Украине и столичном регионе за последние 20 лет и исследованы особенности пре-

гравидарного фона, течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с двойнями на современном этапе. Выявлено конституциональные особенности беременных в зависимости от формы многоплодия, катамнестических данных и перинатальных исходов. Оценено диагностическую значимость ультразвуковых показателей для ранней диагностики осложнений беременности при различных типах плацентации. Проведено изучение содержания плацентарных белков и факторов роста, маркеров эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса и апоптоза. Полученные данные позволили обосновать новое научное направление по установлению основных патогенетических звеньев развития осложнений многоплодной беременности и достичь их достоверного снижения.

Применение разработанного медико-организационного алгоритма ведения беременности двойней позволило достоверно уменьшить частоту и степень выраженности акушерских осложнений: гестационной анемии – в 2,2 и 2,8 раз, преэклампсии – в 1,8 и 2,1 раза, нарушений роста плодов – на 18% и 16,6%, угрозы преждевременных родов – в 1,9 и 1,5 раза, преждевременного разрыва плодных оболочек – на 12,3% и 16,2%, преждевременных родов – с 70,7 до 22%, оперативного родоразрешения – в 1,5 и 1,6 раз, увеличить количества детей родившихся в удовлетворительном состоянии (Апгар \geq 7-8 б.), снизить частоту СДР в 1,8 и 1,6 раза у новорожденных от матерей с ДХДА и МХДА двойнями соответственно, а общую частоту перинатальных осложнений – в 1,6 раза, что в целом привело к снижению показателя перинатальных потерь в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Ключевые слова: многоплодная беременность, монохориальная диамниотическая двойня, дихориальная диамниотическая двойня, синдром межблизнецового перетекания, дискордантное развитие плодов, синдром задержки развития плода, доплерометрия, маточно-плацентарный кровоток, фетоплацентарный комплекс, прогнозирование, профилактика, диагностика, лечение.

SUMMARY

Tkachenko A. Prevention of perinatal losses and obstetric complications during twin pregnancy. – On the rights of the manuscript.

The dissertation for obtaining a scientific degree of the doctor of medical sciences on the specialty 14.01.01 «Obstetrics and gynecology». – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in twin pregnancy by developing and implementing a scientifically sound medical and organizational algorithm for pregnancy and childbirth management and a differentiated set of prognostic, treatment-and-prophylactic measures based on the study of clinical features of gestation and adaptive mechanisms of the mother and fetus.

The analysis of clinical and statistical aspects of multiple births showed that in Ukraine over the past 20 years there has been an increase in the proportion of multiple pregnancies and births by more than 1.4%. The rate of multiple births since 2000 has grown exponentially, amounting to 28% for the period 2000-2010, and almost 40% from 2010 to 2018, which occurred against the background of negative trends in the female

population of reproductive age by 6% and reduction in the birth rate by almost a quarter over the past 5 years. Over the last 20 years in the Kyiv Regional Center for Maternal and Child Health Care there has been an increase in the frequency of multiple births by 7 times (from 1.2% in 2001 to 8.66% in 2017), and in the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine the frequency of multiple births over 10 years – from 0.48% to 1.89%.

The evaluation of the diagnostic significance of ultrasound indicators has shown that complications of multiple pregnancy develop on the basis of hemodynamic disorders in the fetoplacental system, the severity of which can be assessed by a dynamic analysis of fetometric parameters and changes in blood flow in the uterine arteries, umbilical and main vessels of the fetus. Prognostically, the following is unfavorable for the occurrence of perinatal complications: early decrease in the diastolic blood flow component, increase in systolic-diastolic ratio (S-DR), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) in the umbilical artery and fetal aorta in the dynamics of the second and third trimesters of pregnancy, as well as the combination of sharp increase in peripheral vascular resistance with centralization of blood circulation, which is manifested by violations of hemodynamic parameters in the fetal middle cerebral artery (MCA) and is typical for donor-twin in case of TTTS development in MCDA multiples.

From the concept of pathogenesis of perinatal complications in multiples the data on the functional state of the endothelium of placental vessels are important, as an indicator of hormonal regulation and immunomodulation of gestational process and determines the completeness of vascularization of the endometrium and the formation of the placenta blood circulation. It was found that the pathological course of twin pregnancy is accompanied by an imbalance between activators and inhibitors of angiogenesis: reduced from an early term PIGF content ($<176.8 \pm 12.1$ pg/ml at 6-12 weeks and $<267.2 \pm 18.2$ pg/ml at 20-29 weeks) ($p < 0,05$) and a sharp decrease, more than 1.6 times, in the concentration of VEGF (92.3 ± 8.9 pg/ml) and/or an increase in antiangiogenic factors in the II trimester (sVEGF up to 1315 ± 127.3 pg/ml, sEng up to 7270 ± 548 pg/ml) ($p < 0.05$) are prognostically unfavorable for the development of IUGR in dichorionic diamniotic (DCDA) twins. The pathological vasculogenesis characteristic of TTTS is accompanied by a decrease in the level of proangiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF), an increase in antiangiogenic factor (sEng), a decrease in IL-8, TNF α and an increase in IL-4, IL-12 levels, as well as inhibition of apoptosis of immunocompetent cells and changes in the concentration of adhesion molecules that mediate leukocyte-endothelial interaction.

The complicated course of twin gestation is characterized by: 2-fold reduction of the vascular bed of the placenta, 3-fold increase in the specific volume of involutive-dystrophic changes, pathology of the intervillous space, reduction of arterio-arterial anastomoses, significantly lower total placental mass in discordant twins (in 85.7% of cases, a larger fetus corresponded to a larger placenta). In the monochorionic type of placentation, the following were more common: a significant decrease in the proportion of superficial arterio-arterial anastomoses (3.5 times), in the lumen and total volume of placental vessels, an increase in afunctional areas, massive fibrinoid deposition in the intervillous space, placental infarcts, etc. Cases of non-central umbilical cord insertion (marginal, velamentous, vasa praevia) occurred in DCDA twins in 19.5%, and in MCDA twins in 43.1% of cases (5.7% – velamentous, 3.8% – vasa praevia).

The application of the developed medical and organizational algorithm for twin pregnancy allowed to reduce the frequency of obstetric complications: gestational anemia, preeclampsia, fetal growth disorders, threatened miscarriage, premature rupture of membranes, premature birth; frequency of operative delivery (by 1.5 and 1.6 times), increase the number of children born in a satisfactory condition (Apgar $\geq 7-8$ sc.), reduce the incidence of respiratory distress syndrome in newborns by 1.8 and 1.6 times from DCDA and MCDA twins, respectively, and the level of perinatal complications in general by 1.6 times, which led to a decrease in perinatal mortality by 1.8 times ($p < 0.05$).

Key words: multiple pregnancy, monochorionic diamniotic twin, dichorionic diamniotic twin, twin-to-twin transfusion syndrome, twin growth discordance, intrauterine growth restriction, dopplerometry, uteroplacental blood flow, fetoplacental complex, prognosis, prevention, diagnosis, treatment.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГФ – $\alpha 2$ - мікроглобулін фертильності
 БВ – багатоплідна вагітність
 ТБГ – трофобластичний $\beta 1$ -глобулін
 ВЗОП – внутрішньоутробна загибель одного плода
 ДХДА – дихоріальна діамніотична
 ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
 ДК – дієнові кон'югати
 ІІ – інтерлейкін
 ІФА – імуноферментний аналіз
 МХДА – монохоріальна діамніотична
 NO – оксид азоту
 ПАМГ – плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін
 ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
 СЗАП – синдром зворотної артеріальної перфузії
 СЗРП – синдром затримки росту плода
 СМП – синдром міжблизнюкового перетікання
 TGF – трансформуючий фактор росту
 ФЛКПА – фетоскопічна лазерна коагуляція плацентарних анастомозів
 β -ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
 PlGF – плацентарний фактор росту
 PAI – інгібітор активатора плазминогену
 sFlt – рецептор розчинної тирозинази
 sEng – розчинний ендоглін
 sVEGF – розчинний рецептор 1 VEGF
 VEGF – судинно-ендотеліальний фактор росту