

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Ткаченко Андрій Володимирович**

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

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

Спеціальність 14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



А.В.Ткаченко

Науковий консультант: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Камінський В.В.

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

*Ткаченко А.В.* Профілактика перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею. – Кваліфікаційна наукова праця 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 обгрунтованого 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.

Проведений аналіз клініко-статистичних аспектів багатопліддя показав, що в Україні як і в більшості європейських країн, протягом останніх 20 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 відбувалося на фоні негативних тенденцій зменшення кількості жіночого населення репродуктивного віку на 6% та зниження показника народжуваності майже на чверть протягом останніх 5 років. Частота багатоплідних вагітностей в столичному регіоні за досліджуваний період склала 2,2% з переконливою тенденцією до її зростання. Так, протягом останніх 20 років в Київському обласному центрі охорони здоров'я матері та дитини (КЗ КОР 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 майже втричі, а в Київському міському центрі репродуктивної і перинатальної медицини (КМЦРПМ) частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48% до 1,89%.

При багатоплідній вагітності 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. У дисертаційній роботі проведено аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків при багатоплідді. Отримані дані доводять, що вагітність двійнею висуває до материнського організму більш високі вимоги, ніж одноплідна, отже сам факт багатопліддя може розцінюватися як маркер підвищеного ризику материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Продемонстровано, що вагітність монохоріальною діамніотичною (МХДА) двійнею супроводжується більш високою частотою акушерської та перинатальної патології, що вимагає додаткових заходів, спрямованих на профілактику розвитку численних специфічних і неспецифічних ускладнень.

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/м<sup>2</sup>, які мали в анамнезі 1 чи більше пологів та виношували дихоріальну діамніотичну різностатеву двійню.

Оцінка діагностичної значимості ультразвукових показників розширила наукові дані з вивчення матково-плацентарно-плодових взаємовідносин і показала, що ускладнення багатоплідної вагітності розвиваються на тлі порушення гемодинаміки в фетоплацентарній системі, ступінь тяжкості якої можна оцінити шляхом динамічного аналізу фетометричних показників і змін кровотоку в маткових артеріях, пуповинних та магістральних судинах плода, що дозволяє вчасно діагностувати малий для гестаційного віку плід (МГВП)

(при показниках очікуваної маси плода або окружності живота, голівки  $P < 10$ ), синдром затримки розвитку плода (СЗРП) ( $P < 10$  в комбінації з порушенням доплерометричних показників або  $P < 3$ ), дискордантний розвиток плодів (ДРП) (при різниці фетометричних показників  $\geq 20\%$ ), загрозу передчасних пологів (при трансвагінально визначеній довжині шийки матки  $< 20$  мм. в терміні гестації 16-28 тижнів), синдром міжблизнюкового перетікання (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 є раннє зниження діастолічного компоненту кровотоку, збільшення систоло-діастолічного відношення (СДВ), пульсаційного індексу (ПІ) і індексу резистентності (ІР) в артерії пуповини та аорті плодів у динаміці II та III триместрів, поєднання різкого підвищення периферичного судинного опору із централізацією кровообігу, що проявляється порушеннями гемодинамічних показників в середній мозковій артерії (СМА) плодів та є характерним для плодів-донорів при розвитку СМП в МХДА двійнях.

Для вивчення формування фетоплацентарного комплексу визначено рівні гормонів і асоційованих з вагітністю білків та доведено, що для багатоплідних гестацій є характерним підвищення концентрації фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і естрадіолу, а виникнення патологічних станів, зокрема розвиток СМП, пов'язано зі зниженням вмісту  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ). Вивчені специфічні білки вагітності: трофобластичний  $\beta 1$ -глобулін, плацентарний  $\alpha 1$ -мікроглобулін,  $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності та доведено їх прогностичне значення для розвитку СЗРП, ДРП і СМП.

Важливими з точки зору концепції патогенезу перинатальних ускладнень при багатоплідді є дані про функціональний стан ендотелію судин плаценти, що є індикатором впливу чинників гормональної регуляції та імуномодуляції гестаційного процесу, зумовлює повноцінність васкуляризації ендометрію та формування судинної мережі плаценти. У зв'язку із цим, визначення вмісту регуляторів ангіогенезу (активаторів та інгібіторів), а також цитокінзалежних

та імунорегуляторних показників дозволяє вже в I триместрі прогнозувати особливості формування системи фетоплацентарної гемодинаміки, а виявлення ендотеліальної дисфункції на етапі плацентації є фактором ризику розвитку подальших ускладнень гестації.

Встановлено, що патологічний перебіг двоплідної вагітності супроводжується дисбалансом між активаторами та інгібіторами ангіогенезу: знижений з ранніх термінів уміст PIGF ( $<176,8 \pm 12,1$  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  $7270 \pm 548$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ) на тлі ендотеліальної дисфункції є прогностично несприятливими факторами щодо розвитку СЗРП при дихоріальній діамніотичній (ДХДА) двійні.

Продемонстровано, що характерний для СМП патологічний васкулогенез супроводжується зниженням рівня проангіогенного судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), підвищенням антиангіогенного фактора (sEng), цитокіновим дисбалансом зі зниженням рівня ІЛ-8, ФНПа та підвищенням рівней ІЛ-4, ІЛ-12, пригніченням апоптозу імунокомпетентних клітин та зміною концентрації молекул адгезії, що є посередниками в лейкоцитарно-ендотеліальній взаємодії, а сукупність виявлених порушень має високу прогностичну значимість в оцінці ризику розвитку СМП.

Доведено, що диференційно-діагностичними та прогностичними критеріями розвитку СМП в ранні терміни вагітності у пацієток з МХДА двійнями можна вважати: зниження  $\beta$ -ХГЛ, патологічну продукцію проангіогенних та антиангіогенних факторів росту, активацію 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, зміну концентрації циркулюючих

форм молекул міжклітинної адгезії, як маркера ступеня порушення міжклітинних сигналів.

При вивченні гістоморфологічних та морфометричних параметрів плацент при вагітності двійнею було виявлено, що ускладнений перебіг двоплідної гестації характеризується: 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 відповідала 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 відкладання фібриноїду в міжворсинчастому просторі, інфаркти тощо. Випадки нецентрального відходження пуповини (крайового, оболонкового, *vasa previa*) зустрічались при ДХДА двійнях в 19,5%, а при МХДА двійнях в 43,1% випадків (5,7% - оболонкове, 3,8% - *vasa previa*) і корелювали з клінічними проявами СЗРП/ДРП/СМП.

Вивчення вмісту плацентарних білків і факторів росту, маркерів ендотеліальної дисфункції, цитокінового статусу та апоптозу, особливостей гемодинаміки в системі мати-плацента-плоди разом з використанням нових підходів до прогнозування та профілактики типових порушень гестації при двійнях дозволили розробити і впровадити комплекс заходів, щодо ведення вагітності та пологів з метою профілактики перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею.

Отримані дані дозволяють обґрунтувати новий науковий напрямок щодо встановлення основних патогенетичних ланок розвитку ускладнень багатоплідної вагітності та досягти їх достовірного зниження. Зокрема, застосування розробленого медико-організаційного алгоритму ведення вагітності двійнею дозволило достовірно зменшити частоту та ступінь

вираженості акушерських ускладнень: гестаційної анемії, прееклампсії, порушень росту плодів, загрози передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів; частоти оперативного розродження (в 1,5 та 1,6 разів) одночасно зі змінами в структурі показів до кесарева розтину; збільшити кількість дітей які народились у задовільному стані (Апгар  $\geq 7-8$  б.), зменшити частоту синдрому дихальних розладів у новонароджених (СДР) в 1,8 і 1,6 рази від матерів з ДХДА та МХДА двійнями відповідно, гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плодів з МХДА двієнь в 3 рази, а рівень перинатальних ускладнень в цілому – в 1,6 рази, що 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.

## ABSTRACT

*Tkachenko Andrii.* Prevention of perinatal losses and obstetric complications during twin pregnancy. - Qualifying scientific work 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, as in most European countries, over the past 20 years there has been an increase in the proportion of multiple pregnancies and births by more than 1.4%, both in specific regions and the country as a whole. The growth rate of the frequency 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. The frequency of multiple pregnancies in the Kyiv Region during the study period was 2.2% with a convincing tendency to increase. Thus, over the last 20 years in the Kyiv Regional Center for Maternal and Child Health Care (MI KRC KRCM&CHC) there has been an increase in the frequency of multiple births by 7 times (from 1.2% in 2001 to 8.66% in 2017) , while the share of twin births almost tripled every 10 years, and in the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine (KCCRPM) the frequency of multiple births over 10 years has increased from 0.48% to 1.89%.

In multiple pregnancies, the formation of the fetoplacental complex and the entire period of fetal development occurs against the background of multifactorial influence of risk factors of maternal and fetal origin, each of which individually or in combination, disrupts the adaptive mechanisms that ensure the physiological course of gestation. The dissertation analyzes the course of pregnancy, childbirth and perinatal consequences in multiple births. The data obtained show that twin pregnancies place higher demands on the maternal body than singleton pregnancies, so the very fact of multiples can be regarded as a marker of increased risk of maternal and perinatal morbidity and mortality. Pregnancy with monochorionic diamniotic (MCDA) twins has been shown to be accompanied by a higher incidence of obstetric and perinatal pathology, which requires additional measures to prevent the development of numerous specific and nonspecific complications.

The study of follow-up and anthropometric parameters of pregnant women who gave birth to diamniotic twins in time, revealed the lowest frequency of obstetric and perinatal complications in postpartum patients whose average age was

29.9 ± 0.49 years, height - 1.7 ± 0.01 m, BMI - 30.0 ± 0.43 kg / m<sup>2</sup> who had a history of 1 or more births and were pregnant with dichorionic diamniotic heterosexual twins.

The evaluation of the diagnostic significance of ultrasound indicators has expanded the scientific data on the study of uterine-placental-fetal relationships and showed 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. The latter allows in due time to diagnose a small for gestational age fetus (SGA) (with the expected fetal weight or abdominal/head circumference, P<10), syndrome of intrauterine fetal growth restriction (IUGR) (P<10 combination with the abnormal Doppler parameters or P<3), twin growth discordance (TGD) (with a difference in fetometric parameters >20%), the threatened miscarriage or preterm birth (with transvaginally determined cervical length <20 mm during gestation of 16-28 weeks), twin-to twin transfusion syndrome (TTTS) (with disproportion in MCDA twins in DVP <20 mm and >60 mm up to 18 weeks, <20 mm and >80 mm up to 28 weeks and <20 mm and >100 mm up to 34 weeks of pregnancy).

Prognostically, the following is unfavorable for the occurrence of perinatal complications: early decrease in the diastolic blood flow component, increase in systolic-diastolic ratio (SDR), 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.

To study the formation of the fetoplacental complex, the levels of hormones and pregnancy-associated proteins were determined and it was proved that multiple gestations are characterized by increased concentrations of follicle-stimulating hormone (FSH) and estradiol, and the occurrence of pathological conditions,

including TTTS, is associated with decreased  $\beta$ -chorionic content of human gonadotropin ( $\beta$ -HCG). The following specific pregnancy proteins were studied: trophoblastic  $\beta$ 1-globulin, placental  $\alpha$ 1-microglobulin,  $\alpha$ 2-microglobulin of fertility and their prognostic value for the development of IUGR, TGD and TTTS was proved.

From the point of view of the concept of pathogenesis of perinatal complications in multiples the data on the functional state of the endothelium of placental vessels are important, as it is an indicator of the factors 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. In this regard, the determination of angiogenesis regulators (activators and inhibitors), as well as cytokine-dependent and immunoregulatory parameters allows in the first trimester to predict the peculiarities of fetoplacental hemodynamics, and the detection of endothelial dysfunction at placentation is a risk factor for further development of gestation complications.

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 ( $92.3 \pm 8.9$  pg/ml) and/or an increase in antiangiogenic factors in the II trimester (sVEGF up to  $1315 \pm 127.3$  pg/ml, sEng up to  $7270 \pm 548$  pg/ml) ( $p < 0.05$ ) on the background of endothelial dysfunction are prognostically unfavorable for the development of IUGR in dichorionic diamniotic (DCDA) twins.

It has been shown that 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 cytokine imbalance with a decrease in IL-8, TNF $\alpha$  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,

and the set of identified disorders has a high prognostic value in assessing the risk of TTTS.

It is proved that the differential diagnostic and prognostic criteria for the development of TTTS in early pregnancy in patients with MCDA twins can be considered the following: reduction of  $\beta$ -HCG, pathological production of proangiogenic and antiangiogenic growth factors, activation of vasoconstrictor properties of endothelium (endothelin 1  $<0,79\pm0,11$  pg/ml), pronounced changes in the production of regulatory cytokines (increase in IL-4  $> 176.3\pm19.7$  and IL-12  $> 19.6\pm3.1$  and decrease in IL-8  $<21.1\pm3.8$  ) ( $p <0,05$ ), blocking of the signals initiating apoptosis, change of concentration of circulating forms of molecules of intercellular adhesion as a marker of disturbance of intercellular signals.

When studying the histomorphological and morphometric parameters of placentas after twin delivery, it was found that 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), an increase in afunctional areas, a decrease in the lumen and total volume of placental vessels, 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) and correlated with clinical manifestations of IUGR/TGD/TTTS.

The study of placental protein and growth factors, markers of endothelial dysfunction, cytokine status and apoptosis, the features of hemodynamics in the mother-placenta-fetus system in conjunction with introduction of new approaches to the prediction and prevention of typical gestational disorders in twins allowed to

develop and implement a set of actions for the management of twin pregnancy and childbirth to prevent perinatal losses and obstetric complications.

The data received allow to substantiate a new scientific direction in establishing the main pathogenetic links in the development of complications of multiple pregnancy and to achieve their significant reduction. In particular, the application of the developed medical and organizational algorithm for twin pregnancy allowed to significantly reduce the frequency and severity 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) simultaneously with the changes in the structure of indications for cesarean section; increase the number of children born in a satisfactory condition (Apgar  $\geq 7-8$  sc.), reduce the incidence of respiratory distress syndrome in newborns (NRDS) by 1.8 and 1.6 times from mothers with DCDA and MCDA twins, respectively, hypoxic-ischemic lesions of the CNS of fetuses from MCDA twins by 3 times, and the level of perinatal complications in general - by 1.6 times, which led to a decrease in perinatal losses 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Сучасне відношення до проблеми багато-плідної 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 дихорі-альних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінеко-логів 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 осложнений беременности и родов у женщин с дихориальными двойнями различного генеза. Репродук-тивное 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 вагіт-ності та їх прогностичне значення. Здоровье женщины. 2018;2(128):65–8.

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

19. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новона-роджених 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. Здоровье женщины. 2019;4(140):46–9.

22. Ткаченко АВ. Синдром близнюкового перетікання – диференційна діагнос-тика. 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. Репродуктивное здоровье женщины. 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; Lasi, 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 та 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 Perinatale; 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, Макаrchук 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, Макаrchук 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, Макаrchук 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,

Хименко 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, Хименко 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; 272 с. (66-87).

44. Камінський ВВ, Радзінський ВЄ, 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; патентовласники. 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. ; патентовласник

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

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

## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ                                                                                                                                                     | 22  |
| ВСТУП                                                                                                                                                                         | 23  |
| РОЗДІЛ 1                                                                                                                                                                      |     |
| АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ<br>ВТРАТ І АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ<br>ВАГІТНОСТІ                                                               | 33  |
| 1.1. Медичний та соціальний стан проблеми багатоплідної вагітності.<br>діагностика, перебіг вагітності та пологів                                                             | 33  |
| 1.2. Патогенетична роль ангіогенних, антиангіогенних і судинно-<br>ендотеліальних факторів росту при становленні та формуванні<br>матково-плацентарно-плодових взаємовідносин | 63  |
| 1.3. Місце та роль імунопатогенетичних механізмів формування<br>матково-плацентарно-плодових взаємовідносин                                                                   | 67  |
| 1.4. Оксидативний стрес і функціональний стан ендотелію в реалізації<br>гестаційних порушень                                                                                  | 71  |
| РОЗДІЛ 2                                                                                                                                                                      |     |
| МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ                                                                                                                                               | 74  |
| 2.1. Матеріали дослідження. Клінічна характеристика обстежених<br>вагітних жінок                                                                                              | 74  |
| 2.2. Методи дослідження                                                                                                                                                       | 89  |
| РОЗДІЛ 3                                                                                                                                                                      |     |
| КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНІ РИСИ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ<br>НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)                                                                          | 102 |
| 3.1. Аналіз даних державних і галузевих статистичних звітів медичних<br>закладів МОЗ України та матеріалів Національного реєстру ДРТ.                                         | 103 |
| 3.2. Аналіз клініко-статистичних показників надання медичної<br>допомоги вагітним з багатоплідними гестаціями                                                                 | 113 |
| 3.3. Конституціональні особливості вагітних в залежності від форми<br>багатопліддя, катамнестичних даних і перинатальних наслідків                                            | 128 |

## РОЗДІЛ 4

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК

З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ ОДНИМ ПЛОДОМ 134

## РОЗДІЛ 5

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК

З ДИХОРІАЛЬНОЮ ДІАМНІОТИЧНОЮ ДВІЙНЕЮ 155

5.1. Особливості ехографічних та доплерометричних показників  
при вагітності дихоріальними діамніотичними двійнями.

Результати дослідження функціонального стану

внутрішньоутробних плодів 156

5.2. Особливості вмісту гормонів і специфічних білків, ангіогенних  
і антиангіогенних факторів росту, маркерів ендотеліальної  
дисфункції, ПОЛ і АОС, експресії активаційних імунологічних  
маркерів у динаміці вагітності 167

5.3. Морфофункціональний стан плаценти 186

## РОЗДІЛ 6

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК

З МОНОХОРІАЛЬНОЮ ДІАМНІОТИЧНОЮ ДВІЙНЕЮ 197

6.1. Особливості ехографічних та доплерометричних показників  
при вагітності монохоріальними діамніотичними двійнями 199

6.2. Результати дослідження гормонів, специфічних білків, ангіогенних  
та антиангіогенних факторів росту, маркерів ендотеліальної  
дисфункції, ПОЛ і АОС, експресії активаційних імунологічних  
маркерів у динаміці вагітності 209

6.3. Морфофункціональний стан плаценти 232

## РОЗДІЛ 7

## МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЗМЕНШЕННЯ

## РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ МІЖБЛИЗНЮКОВОГО

ПЕРЕТІКАННЯ 237

## РОЗДІЛ 8

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКО-ОРГАНІЗАЦІЙНОГО<br>АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ДВОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ | 244 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## РОЗДІЛ 9

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 262 |
|------------------------------------------------|-----|

|          |     |
|----------|-----|
| ВИСНОВКИ | 291 |
|----------|-----|

|                        |     |
|------------------------|-----|
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 297 |
|------------------------|-----|

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 299 |
|----------------------------|-----|

|         |     |
|---------|-----|
| ДОДАТКИ | 341 |
|---------|-----|

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМГФ –  $\alpha 2$ -мікроглобулін фертильності  
БВ – багатоплідна вагітність  
БП – багатоплідні пологи  
ВЗОП – внутрішньоутробна загибель одного плода  
ДК – дієнові кон'югати  
ДРП – дискордантний розвиток плодів  
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології  
ДХДА – дихоріальна діамніотична  
МГВП – малий для гестаційного віку плід  
МДА – малоновий діальдегід  
ІЛ – 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  
ТБГ – трофобластичний  $\beta 1$ -глобулін  
TGF – трансформуючий фактор росту  
ФЛКПА – фетоскопічна лазерна коагуляція плацентарних анастомозів  
 $\beta$ -ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини  
PlGF – плацентарний фактор росту  
sFlt – рецептор розчинної тирозинази  
sEng – розчинний ендоглін  
sVEGF – розчинний рецептор 1 VEGF  
VEGF – судинно-ендотеліальний фактор рост

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Вагітність та пологи двійнею ще з давніх часів представляє 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 [10, 54, 73, 176, 205, 251].

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 двінь, що складають близько 94% відносно загального числа багатоплідних пологів, зросла на 77%, а кількість трінь і випадків багатопліддя більш високого порядку збільшилась в 4,5 рази. Таким чином, частота багатоплідних гестацій в цій країні в 2013 р. перевищила 3% [341, 349]. Подібна тенденція в цей час спостерігається і в Україні [9, 11, 53, 116].

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, преєклампсією, 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 [44, 176, 212, 375, 387, 400].

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 антенатальних ускладнень з боку матері при БВ в 10 разів перевищує такі у пацієнток з одноплідною вагітністю [66, 135, 174, 371].

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% від загальної кількості пологів, вони “забезпечують” від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат [161, 312, 344]. Отже, зазначене збільшення частоти багатопліддя впливає на акушерські та перинатальні показники, висуваючи проблему багатоплідної

вагітності в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології [167, 304]. 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, радіоімунологічних, біохімічних методів дослідження. Так саме, нажаль, недостатньо розроблені методи оцінки стану плода, моніторингу за його внутрішньоутробним розвитком та прогнозування подальших перинатальних наслідків, а також обрання раціональних термінів та методів розродження у вагітних із різними формами багатопліддя [195, 241, 246, 283, 286, 330, 375]. 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 рівней 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.

**Метою** роботи було 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.

### **Завдання дослідження**

1. Вивчити 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, катamnестичних 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 фетоплацентарних 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. Вивчити 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:* загальноклінічні, функціональні, біохімічні, імунологічні, ендокринологічні, гісто-морфологічні, медико-статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше вивчено 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 та 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 плацентації 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».

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 кафедри акушерства і гінекології №1, кафедри акушерства, гінекології та 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: Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства», м. Тернопіль, Україна 8-9 Квітня, 2005; Всеукраинский Научный Форум «Здоровая Нация: Здоровье Женщины и Ребёнка 2006», г. Киев, Украина 23-26 Мая, 2006; XX<sup>th</sup> ECPM Congress European Association of Perinatal Medicine, Prague, Czech Republic May 24-27; XXII International Congress The Fetus As A Patient, Poznan, Poland June 9-11, 2006; Санкт-Петербургский Перинатальный Форум, г. Санкт-

Петербург, Россия 30 Июня - 8 Июля, 2006; The 20<sup>th</sup> Annual International Medical Conference Georgian Association of Scientists and Specialists, Kobuleti, Georgia July 22-29, 2006; Конференция Ассоциации неонатологов Украины с международным участием, г. Судак, АР Крым, Украина 14-15 Сентября, 2006; Conferinta A III-A Internationala De Medicina Perinatala, Chisinau, Republica Moldova 5-6 Octombrie, 2006; Науково-практична конференція «Актуальні питання перинатології», м. Київ, Україна 19 Грудня, 2006; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми перинатальної медицини та безпечного материнства», м. Київ, Україна 15-16 Червня, 2007; Науково-Практична Конференція Асоціації Акушерів-Гінекологів України (з міжнародною участю) «Сучасні діагностичні та лікувальні технології в акушерській, перинатальній та гінекологічній практиці. Перинатальні інфекції», м. Одеса, Україна 20-21 Вересня, 2007; IV Hot Topics in Perinatal Medicine, XI Poznanskie dni medycyny perinatalny, Poznan, Poland April 23-25, 2009; II симпозиум Українського товариства перинатальної медицини (з міжнародною участю) «Проблема плацентарної дисфункції в сучасній перинатології. Перинатальний ультразвук», м. Ужгород, Україна 5-7 травня 2009; Міжнародний симпозиум «Нові напрямки допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» м. Київ, Україна 28-30 травня 2009; V Hot Topics in Perinatal Medicine, XII Poznanskie dni medycyny perinatalny, Poznan, Poland April 09-10, 2010; XXVI Fetus As A Patient Congress, Taormina, Sicily, Italy May 26-28, 2011; IV Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», г. Сочи, Россия 03-06 сентября 2011; XIII З'їзд Асоціації Акушерів-Гінекологів України з міжнародною участю «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та смертності», м. Одеса, Україна 20-23 вересня 2011; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Багатоплодова вагітність: від діагностики до народження», м. Київ, Україна 15-16 грудня 2011; Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні підходи до виходжування глибоконедоношених дітей: міжнародний досвід і реалії

України», м. Київ, Україна 5-6 березня 2013; 24<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Torino, Italy May 19-21, 2016; 25<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology in conjunction with the 15<sup>th</sup> Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, Antalya, Turkey May 17-21, 2017; Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», м. Одеса, Україна 21-22 вересня 2017; 26<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Paris, France March 08-10, 2018; 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe «Frauenheilkunde im Fokus – wissenschaftlich fundiert und der Qualität verpflichtet», Berlin, Germany October 31 – November 03, 2018; 1st Eastern European Networking Congress for Trainees in Obstetrics and Gynaecology, Riga, Latvia April 26-27, 2019; 29<sup>th</sup> Congress of the German Society for Perinatal Medicine, Berlin, Germany November 28-30, 2019; Всеукраїнська науково-практична конференція 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, затвердженого 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.

## РОЗДІЛ 1

# АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ І АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

### 1.1. Медичний та соціальний стан проблеми багатоплідної вагітності. Етіологія, діагностика, перебіг вагітності та пологів

Проблема багатоплідної вагітності привертає увагу науковців та практичних лікарів – акушерів-гінекологів протягом багатьох десятиріч. Незважаючи на численні дослідження, спрямовані на вдосконалення тактики ведення вагітності та пологів, жінки з багатоплідною вагітністю належать до групи високого ризику материнської та перинатальної захворюваності й смертності [104, 142].

Частота багатопліддя в різних країнах світу значно варіює. Запропоновано розподіл країн на три рівні залежно від частоти зустрічаємості багатоплідної вагітності. Низький рівень багатопліддя (2-7 на 1000 вагітностей) реєструється в країнах Далекого Сходу (Японія, Тайвань, Гаваї). Середній рівень багатоплідності (9-20 на 1000 вагітностей) має місце в більшості країн Америки, Азії й Океанії, а також деяких Європейських країнах. Високий рівень багатопліддя (більше 20 на 1000 вагітностей) характерний для низки африканських країн (Нігерія, Зімбабве) та частини Америки (Багамські острови, Ямайка, Домініканська Республіка). Україна відноситься до країн з низьким показником багатоплідних пологів. За статистикою наприкінці ХХ сторіччя частота багатоплідних пологів становила 7,4-7,6 на 1000 пологів, причому двійні серед них становили майже 99% [2, 28, 56, 77, 115].

У науковій літературі існують переконливі дані, що серед жінок з багатопліддям частіше зустрічаються літні першороділлі, а гестаційний період ускладнюється передчасними пологами, гестаційним діабетом, СЗРП та ін. [28,

30, 76, 78, 348, 353]. При цьому реєструється значно більший відсоток оперативних втручань під час розродження, частіше має місце ускладнений перебіг післяпологового періоду. Усе це знаходить відображення в підвищенні рівня перинатальної та материнської захворюваності й смертності [96, 99, 117, 299]. Таким чином, ми можемо зробити висновок, що зростання кількості багатоплідних вагітностей у той же час зростає та кількість факторів, що можуть негативно впливати на перебіг гестаційного періоду, збільшуючи частоту та ступінь важкості акушерської та перинатальної патології.

На сьогоднішній день тактика динамічного спостереження за вагітними та ведення пологів при багатоплідді неоднозначна та залишається предметом наукових дискусій [103, 336]. Відомо, що багатоплідна вагітність висуває підвищені вимоги до жіночого організму, у результаті чого в 70-85% жінок спостерігаються гестаційні ускладнення, частота яких в 2-3 рази вище, ніж при вагітності одним плодом. Ризик материнської смертності при багатоплідді зростає в 2,9 рази, а перинатальна смертність – у 7 разів, ніж при одноплідних пологах, складаючи в різних регіонах світу від 40‰ до 200‰ [28, 345, 346].

Найбільш частими ускладненнями багатоплідної гестації прийнято вважати ранній гестоз, анемію, загрозу переривання, плацентарну недостатність, преєклампсію, передчасне відшарування плаценти, аномалії положення й передлежання плода, аномалії пологової діяльності, дисоційований розвиток близнюків, синдром фето-фетальної трансфузії. Зазвичай зазначені ускладнення при багатоплідні виникають раніше, а тому мають більш тривалий перебіг і носять більш важкий характер [36, 78, 96, 105, 165, 255, 395].

Поряд з високою частотою ускладнень для матері, при багатоплідній вагітності зростає ймовірність фетальних ускладнень [99, 280]. Так, хоча пологи двома й більше плодами становлять лише 1-2% від загальної кількості пологів, вони забезпечують від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат [14, 101, 280]. Згідно даних світової статистики, лише в 15-30% жінок з багатоплідною гестацією спостерігається фізіологічний перебіг вагітності.

Тому за кількістю акушерських та перинатальних ускладнень багатопліддя, безперечно, належить до гестації високого ступеня ризику [341, 369, 399].

На нашу думку, прогресуюче збільшення частоти багатопліддя у світі та в Україні зокрема порушує питання про необхідність ретельного вивчення клінічних особливостей перебігу та наслідків багатоплідних гестацій на сучасному етапі з метою уточнення існуючих схем спостережень та розробки раціональних алгоритмів медичного супроводження таких вагітних. Подібні дослідження мають велике медичне й соціальне значення та повинні сприяти профілактиці найбільш частих ускладнень цієї когорти пацієнток, ранньої їх діагностики, своєчасного та раціонального лікування.

За останні 20-30 років у світі відзначається прогресуюче зростання багатопліддя завдяки поширенню допоміжних репродуктивних технологій, унаслідок феномену суперовуляції та відсотку вагітностей у жінок віком понад 35 років [9, 13, 73, 218, 295, 304]. Так у США частота багатоплідних вагітностей перевищила 3% [184, 327, 341], за нашими даними, подібна тенденція спостерігається і в Україні. Серед усіх вагітностей двійні становлять 1,5-2% [9, 10, 31, 54].

Як відомо, використання екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) збільшує відсоток двієнь у 20 разів, а багатопліддя більш високого ступеня – майже в 400 разів. США 32% пологів після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) становлять пологи двійнею, а 7% – трійнею й більше. У Великій Британії також майже 50% усіх новонароджених, від матерів, які проходили процедуру ЕКЗ й ембріотрансферу, з'явилися на світ із багатоплідних вагітностей. За даними Національного реєстру ДРТ, в Україні у 2000 році багатоплідні гестації становили 34,6%, при цьому пологи двійнею відбулися у 28,5%, а трійнею – у 3,3% спостережень, при співвідношенні частоти пологів живою дитиною на процедуру ембріотрансферу в межах 17,2% [18, 31]. У цілому питома вага багатоплідних пологів в Україні зросла на 9,7%.

Згідно даних світової статистики, частота багатоплідної вагітності значно варіює по країнах та регіонах. При цьому частота монозиготних двієнь є

відносно стабільною й становить 3,5-5 випадків на 1000 вагітностей. Розбіжності між країнами в рівні багатопліддя обумовлені головним чином частотою дизиготних двієнь, що залежить від генетичної схильності (расової приналежності жінки) і збільшується з віком матері та паритетом. Привертає увагу різкий ріст кількості багатоплідних вагітностей в усьому світі за останні 20 років, переважно за рахунок дизиготних. Так, за даними Центру медичної статистики США, за період між 1986 та 2006рр. кількість вагітностей двійнею зросла на 47%, а кількість вагітностей трьома й більше плодами збільшилася майже в 4 рази. Подібна ситуація спостерігається й в інших економічно розвинутих країнах. Частково це пов'язано зі збільшенням відсотка вагітностей у жінок віком понад 30 років, частково – з розширенням застосування для лікування безпліддя гормональних препаратів, що стимулюють овуляцію, використання ДРТ [370].

Причини виникнення багатопліддя й досі остаточно невідомі, однак, незаперечним, особливо у випадках дизиготних двійнят, є вплив елементу спадковості, частіше за все з боку матері, реалізацію якого пов'язують з наявністю високого похідного рівня фолікулостимулюючого гормону [13, 30, 37].

Як відомо, багатопліддя може існувати у вигляді двох біологічних феноменів: монозиготні та дизиготні близнюки. Монозиготні (однойцеві) двійні виникають з однієї яйцеклітини, заплідненою однією чоловічою сім'яною клітиною, або при заплідненні декількома сперматозоїдами багатоядерної яйцеклітини [104].

У перші два тижні після запліднення відбувається розщеплення зиготи (концептуса) на дві симетричні, генетично ідентичні половини, що мають однаковий спадковий потенціал та розвиваються у два самостійних, схожих одне на одного індивіда. Форма плацентації монозиготних двієнь залежить від стадії, на якій відбувся розподіл [18, 35, 55]. Якщо єдине запліднене яйце розподіляється на два протягом перших трьох днів (стадія морули), утворюються два ембріони, кожний з яких має власну плаценту й амніотичний

мішок. Їх наступна плацентація буде перебігати як у дизиготних двієнь: у вигляді дихоріальної роздільної або дихоріальної зливої плаценти [85, 101, 391]. Якщо ж поділ відбувається на 4-6 день на стадії бластоцисти, близнюки розвиваються в одному хоріоні (мають одну плаценту), але відділені двома амніотичними оболонками, тобто розвивається монохоріальний діамніотичний тип плацентації [78, 79, 382]. При розщепленні зиготи після 7-го дня ембріони розвиваються в одному амніотичному мішку (моноамніотична монохоріальна двійня, а після 12 дня – нероздільні (зрощені) близнюки).

Дизиготні (двояйцеві) двійні розвиваються при заплідненні двох різних яйцеклітин, що можуть походити з обох яєчників або з двох фолікулів одного яєчника [78, 85]. Походження двояйцевих двієнь може бути внаслідок одночасної овуляції (протягом одного оваріального циклу) з наступним заплідненням двох і більше яйцеклітин, що дозрівають у різних фолікулах в одному чи обох яєчниках; овуляцією та подальшим заплідненням двох і більше яйцеклітин, що дозріли в одному фолікулі; заплідненням двох і більш одночасно прооволоюваних яйцеклітин сперматозоїдами різних чоловіків. Існує припущення про можливість запліднення яйцеклітини, що овулювала на тлі вже існуючої вагітності. Запліднені яйцеклітини розвиваються зазвичай автономно одна від одної, формуючи два амніони та два хоріони. З генетичної точки зору, дизиготні близнюки подібні як звичайні брати і сестри [94, 280, 383].

Плацентація дизиготних двієнь також може відбуватися декількома шляхами. Якщо дві яйцеклітини імплантуються на деякій відстані одна від одної, утворюються дві окремі плаценти, кожна з яких має власний амніотичний мішок. Такі плаценти називаються дихоріальними, роздільного типу [2, 9]. Якщо ж дві яйцеклітини імплантуються поблизу одна від одної, то обидві плаценти, що мають власні амніотичні мішки, можуть формувати одну хоральну масу, але з раннім ступенем злиття плацент та її складових: дихоріальну злилу плаценту [9]. Таким чином плаценти двієнь класифікуються таким чином: дихоріальні діамніотичні (роздільні та злиті), монохоріальні (діамніотичні та амніотичні).

З усіх двійнят вагітність монохоріальними двійнятами становить близько 20-30% [43, 52, 78, 117, 121]. Вагітність монохоріальними двійнятами 10 разів вище, ніж при дихоріальній. Трійні можуть бути однайцевими, різнояйцевими, а також можлива поява двох однайцевих й одного одиночного плода. Четверні можуть бути однайцевими, різнояйцевими, а також представлені двома двійнями; трійнею і одиночним плодом [52, 103, 104, 115, 133, 259, 265].

Значною мірою перинатальна захворюваність і смертність при багатоплідді залежать від типу хоріальності, а не від зиготності [129]. Найбільш несприятливою щодо перинатальних ускладнень є монохоріальна вагітність, що спостерігається в 65% однайцевих близнюків [259]. У зв'язку із цим, з нашої точки зору, украй важливою є «рання діагностика типу хоріальності з ранніх термінів вагітності.

Розбіжності в рівні вагітностей двійнею між країнами обумовлені головним чином різною частотою дизиготних двієнь. Відомо, що частота дизиготних двієнь зростає з віком матері, її паритетом, залежить від расової приналежності жінки. Зв'язок росту рівня секреції гіпофізарних гонадотропінів зі збільшенням материнського віку, а також їх більш високий рівень у жінок негроїдної раси, порівняно з європейцями, слід вважати підтвердженням гіпотези, що пояснює розбіжності рівня дизиготних двієнь між різними регіонами світу [55, 60, 77, 115]. Крім перерахованих факторів, частота дизиготних двієнь залежить від родинної генетичної схильності, деяких факторів навколишнього середовища, особливостей харчування, а також має певні сезонні коливання. Останнім часом все більшого впливу на рівень багатопліддя набуває ятрогенний фактор, а саме розширене використання гормональних препаратів та інших медикаментозних методів, спрямованих на підвищення фертильності.

Спостерігаються такі основні типи розвитку плодів-близнюків: фізіологічний (17,4%); гіпотрофія при недисоційованому розвитку обох плодів (30,9%); дисоційований розвиток (35,3%); уроджені вади розвитку (11,5%), у тому числі в одного з двійні – 48,5%, в обох плодів – 19,6%,

гемотрансфузійний синдром – 32,2%; антенатальна загибель – 4,9% (одного з двійні – 83,3%, обох плодів – 16,7%) [52, 104].

На відміну від гестації одним плодом, при багатоплідній вагітності вроджені вади розвитку, складаючи 2,7% при двійні, 6,1% при трійні [14, 122]. Найбільш поширені вади розвитку серед двійнят мають таку локалізацію: шлунково-кишковий тракт, серцево-судинна система, ЦНС, легені, скелетно-м'язова система, сечостатева система [18, 71, 113, 136, 137].

У цілому перебіг багатоплідної вагітності відрізняється від одноплідної більш частим виникненням гестаційних ускладнень [36, 76, 78]. Слід зазначити, що чим вище порядок багатоплідності, тим більшим є ризик виникнення акушерських та перинатальних ускладнень [388];.

У 70-85% вагітних з багатопліддям спостерігається обтяжений і тільки в 15-30% – фізіологічний перебіг вагітності [96, 99, 105, 142]. У 1 триместрі в 15-20% випадків відзначається феномен «зниклого близнюка». У II та III триместрах найбільш частими ускладненнями є загроза переривання та невиношування, що зустрічаються майже в кожній другій вагітній з двійнею [17, 67, 69, 112, 207, 392].

Відомо, що при багатоплідній вагітності відбувається подвійне навантаження на серцево-судинну систему матері, що може призводити до порушення її функції і навіть декомпенсації [7, 90, 95]. У таких вагітних має місце виражена функціональна напруга регуляторних механізмів, контролюючих стан гемодинаміки [8, 81, 87, 89, 95]. При цьому ОЦК може підвищуватися майже на 20% порівняно з одноплідною вагітністю. Також відбувається певне збільшення кількості еритроцитів, хвилинного об'єму серця, рівня діастолічного тиску крові, показників швидкості ниркової клубочкової фільтрації [59, 68, 106].

Збільшення маси плацентарної тканини при багатоплідді є наслідком підвищення вмісту в крові низки плацентарних факторів, що можуть сприяти виникненню анемії [41, 106]. Встановлено, що при вагітності двійнею, спостерігаються збільшення обсягу внутрішньо судинного простору, що у свою

чергу супроводжується певним зниженням рівнів гемоглобіну та гематокриту, особливо в II триместрі гестації [7, 8, 106]. Отже, помірна анемія при вагітності двійнею може вважатися компенсаторним фактором ускладнення. Насправді ж у таких вагітних відбувається активний процес кровотворення та загальний об'єм маси еритроцитів у них вище, ніж на початку вагітності, або в жінок з одноплідною вагітністю в тих самих термінах гестації [2, 106]. Необхідність значного збільшення продукції еритроцитів під час вагітності двійнею може призводити в низці випадків до виснаження запасів заліза і, таким чином, мати роль пускового механізму в розвитку залізодефіцитної анемії.

При багатоплідній гестації, імовірно, через високий ступінь напруги адаптаційних механізмів організму вагітної та підвищене антигенне навантаження систем імунологічного нагляду та регулювання, помічена більш висока частота виникнення ранніх гестозів та прееклампсії – від 10.2% до 68.4% [21, 70, 75, 88, 96, 292].

Можливо через велику площу плацентарної поверхні при багатоплідній вагітності частіше спостерігаються аномалії кріплення та локалізації плаценти, зокрема її передлежання (0,55%), ніж при одноплідній (0,31%).

За даними літератури, відзначається висока частота дострокового переривання багатоплідної вагітності – від 26% до 90% [48, 67]. Так, при двійні вони коливаються від 26% до 56%, при трійні – 66-97%, при четверні перевищує 90%. Згідно загальноприйнятої гіпотези, провідна роль у передчасному розвитку пологової діяльності відводиться перерозтягненню м'язових волокон матки. Існуючі наукові дані доводять, що перерозтягнення матки в жінок із багатопліддям починається вже в другому триместрі, а не лише в третьому, як при одноплідній вагітності [88, 93]. Розтягнення міометрія у свою чергу вважається природним чинником, що активує генетично детерміновану програму спонтанного скорочення гладком'язової мускулатури стінки матки [108]. Ми вважаємо, що скорочувальний імпульс, незалежно від його природи, може активувати весь міометрій і таким чином привести до виникнення генералізованих скорочень матки.

Отже, своєчасна діагностика багатоплідної вагітності, оцінка вірогідності її виникнення, скорочення термінів встановлення та верифікації багатопліддя мають велике значення для прогнозування результату гестації та оптимізації її наслідків як для матері, так і для плодів. Для оцінки факторів ризику та визначення тактики ведення жінок із багатоплідністю надзвичайно важливим вважається раннє встановлення типу багатопліддя та особливостей плацентації.

Діагностика багатоплідної вагітності в ранні терміни базується на ультразвуковій візуалізації в порожнині матки декількох плодових яєць та/або ембріонів і набуває вірогідності вже в 4-5 тижнів гестації [174].

У той же час лише в 42,2-68,5% жінок після виявлення в 1 триместрі в порожнині матки декількох плодових яєць, гестація закінчується народженням близнюків. Ця розбіжність обумовлена декількома причинами [1, 2, 56, 76, 85, 99]. Насамперед це пов'язане із частою анембріонією одного з ембріонів [56]. Іншою причиною може бути загибель одного з ембріонів [76, 85, 99, 240]. Тому, на нашу думку, слід утримуватися від інформування пацієнток про наявність багатоплідності в перші 7-8 тижнів гестації.

Візуалізація декількох плодових яєць або ембріонів можлива з 5-6 тижня вагітності [55]. Оптимальним терміном для діагностики багатоплідної вагітності є УЗД в 6-9 тижнів вагітності [85, 173, 216, 246]. У більш пізні терміни вагітності встановлюється тип плацентації, стать плодів, кількість плацент та характер міжплідної перегородки. Різна стать плодів свідчить про те, що ця вагітність є дизиготною і, відповідно, дихоріальною та діамніотичною [55, 246]. Однак, за нашими спостереженнями, у 60% випадків обидва плоди мають однакову стать, і тому така вагітність може бути як монозиготною, так і дизиготною [9]. Визначення двох плацент є основою для діагностики біхоріальної двійні, але часто плаценти розташовуються близько одна до одної, тому іноді буває важко диференціювати дві плаценти, які злилися, від однієї окремої, що призводить до гіпердіагностики монохоріальної вагітності [175, 181, 288, 313].

Міжплідна перегородка, що розділяє плоди при монохоріальній вагітності, складається з двох шарів амніону, а при дихоріальній вагітності – з двох шарів амніону та двох шарів хоріону, тому при УЗД перегородка виглядає більш товстою. У цей термін гестації (6-9 тижнів) при наявності монохоріальної двійні перегородка тонка й становить 1,4 мм, а при біхоріальній двійні вона більш товста – 2,4 мм [381].

Діагностика монохоріального типу плацентації в кінці I триместру ґрунтується, в основному, на даних ультразвукового дослідження – наявності так званої Т-ознаки біля основи міжплідної перегородки. Після 9 тижня вагітності перегородка при дихоріальній вагітності поступово витончується, залишаючись товстою біля основи та формуючи до 12 тижня вагітності ультразвукову ознаку, яка з високим ступенем достовірності дозволяє провести диференційний діагноз дихоріальної та монохоріальної двійні [153]. При прогресуванні вагітності відбувається регрес хоріальної оболонки, і цей ехографічний критерій стає менш доступним для дослідження (у 12 тижнів – 100%; в 16 тижнів – 98%; в 20 тижнів – 87%). Таким чином, відсутність вказаної ознаки після 16-20 тижнів вагітності не може бути підтвердженням монохоріальної і, відповідно, не виключає можливості дихоріальної двійні. Навпаки, наявність ознаки при УЗД у будь-якому терміні вагітності свідчить про дихоріальний тип плацентації [55]. Отже, ехографічний скринінг при багатоплідній вагітності в 11-14 тижнів з ретельним дослідженням міжплідної перегородки є необхідним для ранньої діагностики типу плацентації [79, 153, 365].

Як уже згадувалося раніше, перинатальна захворюваність і смертність при двійні більшою мірою залежить від хоріальності, що має вирішальне значення для вибору тактики ведення вагітності та пологів при багатоплідді, особливо коли спостерігається дисоційований розвиток плодів [79, 104, 347].

З огляду на неефективність біохімічного скринінгу при багатоплідді, велика увага приділяється виявленню маркерів хромосомної патології в 11-14 тижнів вагітності. Так, комірний набряк при монохоріальній двійні є прогностичною ознакою розвитку важкого ступеня СМП [55, 158, 263, 355].

Затримка росту плода/плодів визначається антенатально при УЗД також як і при одноплідній вагітності. Численні ультразвукові дослідження двійнят показують, що в разі нормального їх розвитку динаміка зростання кожного з плодів до 27-28 тижнів вагітності відповідає зростанню плода при одноплідній вагітності [186]. Тому до цього терміну при багатоплідді використовуються номограми, розроблені для одноплідної вагітності. Зниження фетометричних показників: біпаріетального розміру (БПР), окружності голівки (ОГ), довжини стегнової кістки (ДС) нижче 10 перцентилу вказує на дискордантний розвиток плодів (ДРП) або СЗРП [55, 146, 177].

У І триместрі вагітності можлива також діагностика такої рідкісної патології, як нероздільні близнюки. Прогноз для нероздільної двійні залежить від локалізації та ступеня їх зростання, і від наявності супутніх вад розвитку. У зв'язку із цим для більш точного встановлення потенційної можливості виживання дітей і їх розподілу, крім УЗД, потрібні такі додаткові методи дослідження, як ехокардіографія і ядерно-магнітний резонанс. Ретельний ультразвуковий моніторинг з ранніх термінів при багатоплідді дозволяє здійснити диференційований підхід до ведення вагітності та пологів при дихоріальному та монохоріальному типах плацентації [381].

Багато материнських, фетальних та ятрогенних факторів впливають на перинатальні наслідки багатоплідної вагітності [77, 101-104, 226].

Виношування двійні як монохоріальної, так і дихоріальної пов'язано з високим ризиком ускладнень щодо материнського організму. При багатоплідній вагітності до організму жінки висуваються підвищені вимоги: серцево-судинна система, легені, печінка, нирки та інші органи функціонують з великим напруженням [28, 96, 102]. У зв'язку із цим багатоплідна вагітність перебігає «важче» одноплідної. Багатоплідна вагітність може бути причиною зриву складних механізмів адаптації та прогресування екстрагенітальної патології [76, 79, 101]. У вагітних спостерігаються поєднані соматичні захворювання та відзначається їх погіршення практично в 100% випадків [9, 10, 185]. Істотні зміни в пацієток з багатоплідною вагітністю зазнають

гемодинаміка, уродинаміка, ендокринний статус, спостерігається виникнення варикозного розширення вен нижніх кінцівок і статевих органів [9, 72, 74].

Серцево-судинна система при багатоплідній вагітності функціонує в особливому режимі. Значно збільшується серцевий викид (СВ), ударний об'єм серця (УОС) і частота серцевих скорочень (ЧСС), у зв'язку із цим може підвищуватися діастолічний тиск, особливо в другому й третьому триместрах вагітності [311].

Компресія сечоводів і сечового міхура вагітною маткою та високий рівень прогестерону, що уповільнює перистальтику й викликає дилатацію сечових шляхів, можуть викликати стаз, а приєднання інфекції в сечовій системі жінок, що часто відбувається при розвитку багатоплідної вагітності, приводить до пієлонефриту [2, 311].

Найбільш часто вагітність при багатоплідді ускладнюється анемією різного ступеня тяжкості [72, 106]. Порівняно з вагітністю одним плодом у жінок з багатоплідною вагітністю залізодефіцитна анемія виникає у 2 рази частіше [72, 179]. При багатоплідді відбувається активний процес кровотворення, і загальний обсяг маси еритроцитів до кінця вагітності різко підвищується – на 25% перевищує такий при одноплідній вагітності [2, 72, 106]. Значне збільшення еритропоезу може привести до виснаження обмежених запасів заліза та мати роль пускового механізму в розвитку залізодефіцитної анемії. Анемія вагітних і багатоплідність є вкрай несприятливим поєднанням, що веде до різкого збільшення ускладнень під час вагітності особливо в пологах, фетоплацентарної недостатності, що диктує необхідність віднести цих жінок до групи високого ризику перинатальних ускладнень [44, 194].

Значне зниження рівня гемоглобіну (менше 100 г/л) в дослідженні Романенко Т.Г. і співавт. (2020) [72] зазначалося в 47% жінок з дихоріальною двійнею і в 51% – з монохоріальною вагітністю, причому в половині спостережень анемія визначалася вже з I триместру вагітності. Обсяг циркулюючої крові (ОЦК) при багатоплідній вагітності зростає на 50-60%, тоді

як при одноплідній – на 40%. При цьому частіше спостерігається фізіологічна анемія внаслідок гемодилуції [2, 72, 311]. Під час вагітності підвищується синтез факторів згортання (VII, VIII, IX, X), фібриногену; знижується активність інгібіторів згортання крові – XI, XII факторів і антитромбіну III. Ці зміни в системі коагуляції призводять до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВС-синдрому) [311].

При багатоплідді, порівняно з одноплідною вагітністю, значно частіше спостерігаються такі ускладнення вагітності: як прееклампсія, затримка росту плода/плодів, передчасні пологи, плацентарна недостатність, передлежання плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [101, 102, 104, 131, 134, 162, 356].

У більшості досліджень, присвячених проблемі багатоплідної вагітності, відзначається висока частота розвитку прееклампсії та еклампсії. Частота розвитку прееклампсії при багатоплідді в 2-5 рази перевищує частоту при вагітності одним плодом. Прееклампсія ускладнює перебіг вагітності в 38% пацієнток з монохоріальним та в 32% – з біхоріальним типами плацентації. Одним з пояснень підвищеної частоти гестозу при багатоплідній вагітності є порушення плацентації, а також підвищення об'єму плаценти («гіперплацентоз»), що і спостерігається при багатоплідній вагітності [111, 159, 179, 227, 343].

Ризик розвитку прееклампсії при першій вагітності двійнятами становить 6,8%, що нижче, ніж при одноплідній вагітності (7,3%) [197, 321, 376].

Одним із найбільш частих ускладнень багатоплідної вагітності є невиношування [2]. Передчасні пологи спостерігаються в 50% вагітностей двійнею [289]. Пусковим механізмом, що сприяє перериванню вагітності, незалежно від типу плацентації, є дистракція м'язових елементів матки і, як наслідок, підвищення її тону та посилення скорочувальної діяльності. Відмінною особливістю стану шийки матки при багатоплідній вагітності є її більш швидке скорочення, особливо в терміни 22-24 тижні порівняно з одноплідною вагітністю [2, 168, 171].

Близько половини вагітностей двійнею переривається до 36 тижнів гестації. Частота передчасних пологів вище за все при монохоріальній двійні та становить 68%, при біхоріальній – 57% [289]. 50-70% новонароджених з двійнят мають масу при народженні менше ніж 2500 г [2, 122, 140, 143, 203], що в першу чергу пояснюється недоношеністю.

У Європейських країнах 17% багатоплідних вагітностей переривається в 22-27 тижнів, 21% – у 28-30 тижнів і 17% пологів відбувається між 32 і 36 тижнями [48, 108, 123]. Тим часом, глибока недоношеність при багатоплідній вагітності є одним з найважливіших факторів ризику перинатальної смертності [144, 164, 219, 264].

Патологія плаценти при багатоплідній вагітності найчастіше проявляється у вигляді плацентарної недостатності, передлежання та її передчасного відшарування [102, 211].

Допологова кровотеча через передчасне відшарування плаценти – основна причина госпіталізації жінок із двійнею. Оболонкове прикріплення пуповини спостерігається в 6-9 разів частіше, ніж при одноплідній вагітності [311].

Поряд з ускладненнями, супутніми багатопліддю, зокрема загроза передчасних пологів, гестоз, анемія, більшість авторів вказують на високу частоту затримки росту плода/плодів (СЗРП) [76, 78, 104, 138, 311]. Якщо затримка росту плода виникає в 3-10% одноплідних вагітностей, то при монохоріальній двійні вона зустрічається в 25-32% вагітностей [145, 147, 203, 308, 311].

Частота затримки росту обох плодів становить 9,1% усіх вагітностей двійнями, у 9,9% при монохоріальних двійнях та пов'язана з високим ризиком перинатальної смертності [131, 328]. Серед пацієток з монохоріальною двійнею перебіг вагітності, ускладненої синдромом фето-фетальної трансфузії (ФФТС), СЗРП розвивався найбільш часто в плода-донора (85%), у плода-реципієнта в 7% та в обох близнюків у 14% спостережень [139, 145, 152, 183, 308].

Монохоріальній вагітності властива й така особливість, як дисоційований розвиток плодів, при якому різниця в масі дітей із двійні може сягати більше 25% [36, 141, 180, 208]. У дослідженні Z. Russell et al. (2007) [328] дисоційований розвиток плодів із затримкою росту одного з них спостерігалось в 67% монохоріальних двійнят. Дане ускладнення вагітності часто є проявом ФФТС [183, 307, 394].

Для монохоріальної вагітності, зокрема моноамніотичної, характерні також специфічні вади розвитку, у першу чергу нероздільні близнюки. Ця рідкісна патологія, частота якої становить 40 на 10 000 народжених двійнят і 1% монохоріальних двійнят, може бути виявлена при УЗД уже в I триместрі вагітності, але найбільш оптимальний термін для її виявлення на 24-28 тиждень гестації. Торакопатія, омфалопатія та її комбінація зустрічаються в 50% всіх вад розвитку [102].

Частота загибелі одного або обох плодів із двійні на ранніх термінах вагітності (11-14 тижнів) становить 5%, у той час як при одноплідній вагітності 2%. При внутрішньоутробній загибелі одного з плодів великого значення набуває хоріальність (більше, ніж зиготність), яка дозволяє певною мірою прогнозувати перинатальний результат у другого плода з двійнят [79, 133, 200, 213, 242]. Згідно з нашими спостереженнями та даними U.Nicolini et al. (2008) [288], при внутрішньоутробній смерті одного з близнюків другий плід або гине, або в подальшому в нього спостерігаються різноманітні патологічні стани. Вибір оптимальної тактики ведення вагітності при внутрішньоутробній загибелі одного з плодів із двійні у II або III триместрах є складним завданням для лікаря та залежить від типу хоріальності [133, 154, 288].

У разі смерті одного з плодів при монохоріальній вагітності другий плід гине в 26% спостережень [131]. Причиною загибелі є недоношеність, оскільки внаслідок виділення цитокінів і простагландинів нефункціонуючою частиною плаценти померлого плода-близнюка починається передчасна пологова діяльність [341]. А в разі його народження живим виникає високий ризик розвитку неврологічних порушень, що становить, за даними різних авторів, від

18% до 50% [288, 289]. Такий високий відсоток несприятливих перинатальних наслідків, мабуть, можна пояснити тим, що при монохоріальній двійні, крім недоношеності, величезний ризик для живого плода представляють епізоди вираженої гіпотензії як наслідків перерозподілу крові від живого плода у фетоплацентарний комплекс загиблого. Внутрішньоутробна фетальна гемотрансфузія, яка дозволяє запобігти його загибелі, якщо переливання проведено протягом перших 24 годин від моменту загибелі одного із плодів [288, 274].

Пологи при багатоплідній вагітності, як правило, настають передчасно [127, 128, 132, 310, 320]. При цьому хоріальність, мабуть, відіграє найважливішу роль. Так при дихоріальній двійні ризик передчасних пологів до 32 тижнів вагітності становить 5,5%, а при монохоріальній двійні майже у два рази вище – 9% [96]. Терміни вагітності з 22-24 до 25-27 тижнів є надмірно критичними для вагітних з багатоплідністю щодо ризику виникнення передчасних пологів [171, 168]. У процесі пологів у кожної 3 породіллі спостерігається передчасне вилиття навколоплідних вод. При цьому через невеликі розміри плодів і відсутність поясу прилягання можливе випадіння петель пуповини, дрібних частин (ручки, ніжки) [2, 272].

Через перерозтягнуту матку в I періоді пологів нерідко виникає її функціональна недостатність, що призводить до слабкості скорочувальних сил [96, 311]. У роділь з двійнятами за мірою прогресування пологів М.А. Фуксом і співавт. (1990) виявлено зниження скорочувальної діяльності матки, що є патогенетичним обґрунтуванням для введення утеротоніків у кінці першого періоду пологів. Крім того, авторами встановлено несприятливий вплив зтяжного періоду вигнання для другого плода, особливо при монохоріальному типі плацентації [104].

За нашими спостереженнями, зтяжний період вигнання також представляє велику небезпеку для матері (інфекція) і плода (дистрес). Одним з ускладнень цього періоду є передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [96]. Причиною цього є швидке зменшення об'єму матки та зниження

внутрішньоматкового тиску після народження першого плода. Крім того, подібне явище може бути причиною небезпечної для життя жінки кровотечі. Запобігти відшаруванню плаценти при наявності другого плода в матці можна шляхом своєчасної амніотомії плодового міхура другого плода [2].

Велику небезпеку у жінок з багатоплідністю представляє кровотеча в послідовому та ранньому післяпологовому періодах, що пов'язано з недостатньою скорочувальною здатністю переростягнутої матки і її гіпотонією [2, 96]. Профілактика кровотечі здійснюється при прорізуванні передлежачої частини другого плода шляхом внутрішньовенного одномоментного введення 1 мл 0,02% розчину метилергометрину на тлі триваючого введення окситоцину. У післяпологовому періоді нерідко спостерігають субінволюцію матки, що сприяє розвитку інфекційних захворювань [2, 96].

При пренатальному виявленні СЗРП, дисоційованого розвитку близнюків, ознак хронічного дистресу плодів, монохоріального типу плацентації, недоцільне пролонгування вагітності після 36 тижнів гестації. При цьому, на нашу думку, також виправдане проведення програмованих пологів [98, 214, 311, 313].

При розродженні більшість авторів вважають, що підхід до ведення пологів повинен бути індивідуальним і визначатися акушерською ситуацією, яка склалася, перш за все становищем і передлежанням першого плода, масою тіла плодів та ін. [28, 36, 185, 191].

Загально прийнято, що оптимальним методом розродження при головному передлежанні обох плодів є пологи через природні шляхи [2, 191].

Згідно з результатами М.А. Фуксом і співавт. (1990) [104], пологи через природні шляхи виправдані в здорових жінок до 28 років із самостійним настанням багатоплідної вагітності, неускладненої її перебігом, задовільним станом обох плодів і головним передлежанням.

Думки з приводу розродження двійні при головному передлежанні першого та тазовому передлежанні другого плода суперечливі. Можливі

альтернативи включають абдомінальне розродження обох плодів, пологи через природні шляхи з витяганням за тазовий кінець другого з двійні або зовнішній поворот другого плода з поворотом його в головне передлежання під контролем УЗД [104, 228].

Ефективність зовнішнього повороту плода під час пологів сягає 73%. На нашу думку, у таких випадках тактика розродження повинна бути індивідуальною. При тазовому передлежанні I плода показано розродження шляхом операції кесарів розтин [326, 329].

В останні два десятиріччя спостерігається певне збільшення частоти кесаревого розтину після народження першого плоду та через природні пологові шляхи [233]. На нашу думку, це є небезперечний метод у технічному плані, однак виправданий у надзвичайних ситуаціях, однак це єдиний шлях для закінчення пологів. Найбільш частими показаннями до кесаревого розтину для вилучення другого близнюка є випадіння ручки, або петель пуповини, поперечне положення II плода, передній вид лицьового передлежання, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та ін. [166, 329].

Беручи до уваги те, що розродження через природні пологові шляхи другого плода в тазовому передлежанні масою менше 1500 г супроводжується підвищенням неонатальної смертності та частоти внутрішньошлуночкових крововиливів, при неефективності зовнішнього повороту за доцільне вважається проведення кесаревого розтину. У дітей з масою більше 1500 г (другий плід) достовірної різниці в перинатальному результаті залежно від методу розродження не відзначається. За наведеними даними, при наявності досвідченого лікаря та передбачуваної масі другого плода більше 1800 г (але менше маси першого плода) допустимою альтернативою є операція за тазовий кінець [170, 233, 239, 315].

Абдомінальне розродження при багатоплідній вагітності проводиться в 3 рази частіше, ніж при одноплідній. Це мабуть пов'язано з розвитком високого відсотка ускладнень вагітності та пологів [228, 253].

Синдром міжблизнюкового перетікання (СМП) ускладнює до 30% монохоріальних вагітностей, при цьому перинатальна смертність сягає 80% [121, 206, 281, 300, 352, 357]. Згідно наказу МОЗ України №205 «Про порядок надання медичної допомоги жінкам із багатоплідною вагітністю» [62] цей синдром визначають як скид крові від одного плода (донора) до іншого (реципієнта) унаслідок незбалансованості плацентарно-плодового та внутрішньоплацентарного кровообігу за наявності в плаценті крупних артеріо-венозних анастомозів між судинними руслами обох плодів, який зустрічається виключно при монохоріальному типі плацентації незалежно від кількості плодів [76, 78, 79, 105, 281, 286, 358].

Плацента при монохоріальній вагітності характеризується наявністю судинних анастомозів між плодами, вони визначаються в 95% і в окремих спостереженнях можуть слугувати субстратом для розвитку СМП [198, 285, 314. 394].

Судинні анастомози бувають двох типів: поверхневі та глибокі. Поверхневі анастомози розташовуються на хоріальній платівці й можуть бути артеріо-артеріальними (А-А) і вено-венозними (В-В). Вони з'єднують дві системи гемоциркуляції безпосередньо та функціонують у двох напрямках. Указані анастомози присутні в 70% монохоріальних двійнят. Глибокі судинні анастомози функціонують таким чином. У котиледон надходить артеріальна кров від одного плода, венозний дренаж здійснюється в систему циркуляції іншого плода, що є найбільш несприятливим судинним з'єднанням артерії та вени (А-В анастомоз) [2, 105, 245].

При СМП плацента характеризується наявністю глибоких артеріо-венозних (А-В) анастомозів із кровотоком тільки в один бік і невеликою кількістю, або взагалі відсутністю, поверхневих анастомозів, які не компенсують шунтування крові [24, 128, 180, 188, 259, 390]. Найкращим

методом для візуалізації даних судин і визначення кровотоку в них (напрямки, швидкості) в антенатальному періоді є колірне доплерівське картування [170, 390].

СМП розвивається в 15-20% монохоріальних вагітностей, і пов'язаний з високим ризиком перинатальної захворюваності та смертності новонароджених [109, 193, 311, 377]. За даними авторів, перинатальна смертність при СМП сягає 60-100% [55, 215, 222, 391].

Клінічні прояви СМП розвиваються в 15-25 тижнів вагітності, що визначається при УЗД. У результаті патологічного шунтування крові від одного плода до іншого, один плід стає донором, у нього спостерігаються затримка росту, маловоддя, а в іншого – плода-реципієнта – розвиваються кардіомегалія, багатоводдя, водянка внаслідок перевантаження об'ємом крові [2, 22, 24, 199]. Традиційно вважалося, що при розвитку СМП затримка росту плода-донора пов'язана з плацентарною недостатністю [22, 31, 49, 50, 243, 275]. Частина плаценти плода-донора значно менша за розміром і займаної площі, ніж у реципієнта [215, 306]. Але на сьогодні доведено, що головну роль у відставанні росту плода-донора відіграє саме патологічне шунтування крові від одного близнюка до іншого [328]. При цьому встановлено підвищену продукцію сечі плодом-реципієнтом, що поряд з високою секреторною активністю амніотичного епітелію призводить до багатоводдя. У плода-реципієнта розвиваються водянка внаслідок перевантаження об'ємом крові, кардіомегалія, гіпертрофія шлуночків. Збільшення викиду крові в реципієнта поряд з гіпертензією призводить до значного підвищення тиску в артеріальному протоці та обструкції вихідного тракту правого шлуночка [206, 287, 394].

З використанням доплерівського ехокардіографічного дослідження в плода-реципієнта можна виявити трикуспідальну регургітацію та різний ступінь тяжкості стенозу легеневої артерії [225]. Кардіальна дисфункція ліквідується після лікування (нормалізації кількості вод) або розродження. У неонатальному періоді в реципієнта виявляються гіпертензія, значне

підвищення рівня в плазмі крові ендотеліну-1, що викликає вазоконстрикцію. Показники крові у плодів при СМП значно різняться [22, 78, 225].

У плода-донора виявляються більш низькі показники гематокриту (35,7%), гемоглобіну (122 г/л) і еритроцитів ( $2,9 \times 10^9$ /л), ніж у плода-реципієнта [225], тому визначення показників крові не є діагностичним критерієм СМП, а тільки допомагає у виборі часу розродження. Неонатальний період у плода-реципієнта може бути ускладнений небезпечним перевантаженням серця та серцевою недостатністю. Поліцитемія може ускладнити перебіг неонатального періоду важкою гіпербілірубінемією і жовтяницею [2, 190].

При важкій формі СМП у всіх пацієнток відзначаються вкрай несприятливі перинатальні наслідки, а саме – пізні викидні, антенатальна загибель обох або одного з близнюків [105, 133, 244]. Причиною антенатальної загибелі плода-реципієнта може бути летальна кардіоміопатія з ендокардіальним фіброеластозом, стеноз легеневої артерії, серцева недостатність на тлі гіперволемічної декомпенсації [131]. Загибель плода-донора, може бути обумовлена важкою вторинною нирковою недостатністю на тлі вираженої плацентарної недостатності. Для діагностики та визначення ступеня тяжкості ФФТС розроблена ультразвукова класифікація захворювання (R.A. Quintero et al., 1999). Класифікація ступенів СМП за Quintero включає 5 окремих стадій, що відображають тяжкість перебігу хвороби. Перша стадія характеризується ізольованою відмінністю в обсязі амніотичної рідини між плодами. Для другої стадії характерна відсутність заповненого сечового міхура в донора. Третю стадію характеризують критичні показники кровотоку в одного або обох плодів. На четвертій стадії з'являється водянка порожнини плода, а п'ята стадія відображає внутрішньоутробну загибель одного або обох плодів [306 - 307].

Додаткові ехографічні критерії СМП включають дисоційований ріст плодів, наявність гіпертрофованого, розширеного серця та патологічного кровотоку у венозній протоці в плода-реципієнта [311].

У плода-донора серце може бути розширене, кишківник гіперехогений, що поряд з відсутністю діастолічного компонента кровотоку в пуповині служить проявом гіпоксемії. При виявленні вираженого маловоддя в одного плода та багатоводдя в іншого при монохоріальній вагітності частота внутрішньоутробної загибелі обох плодів сягає 90%, що визначає необхідність більш ранньої діагностики цієї патології [192, 202].

При вираженому СМП ультразвукові прояви гемодинамічних змін можуть бути діагностовані на 11-14 тижні вагітності. Це маніфестує збільшенням товщини комірнього простору в одного або обох плодів. Можливо, що комірний набряк у плода-реципієнта – це прояв серцевої недостатності у зв'язку з гіперволемією. Збільшення комірнього простору в монохоріальних двійнят в 11-14 тижнів вагітності, хоча і не тягне за собою необхідності будь-якого втручання, вимагає ретельного спостереження з метою ранньої діагностики проявів СМП [202, 235].

Однією з ознак, що свідчить про відмінності обсягу навколоплідних вод у плодів при СМП, є поява складок амніотичних оболонок [24, 56, 85]. У 30% монохоріальних двійнят при терміні вагітності 15-17 тижнів виявляються складки амніотичних оболонок, при цьому в 15% від загальної кількості монохоріальних двійнят згодом спостерігається багатоводдя в одного плода та маловоддя в іншого. В інших 15% відзначається помірний ступінь СМП, при тому протягом усієї вагітності будуть відзначатися відмінності в кількості навколоплідних вод і розмірах обох плодів [288].

При вимірюванні на УЗД глибини амніотичної кишені маркером СМП є наявність такої різниці в отриманих даних – більше, ніж 5-6 см.. Плацента при монохоріальній вагітності, ускладненою СМП, часто асиметрична, зазвичай менше з боку плода-донора [328].

Виявлення при монохоріальній вагітності функціонуючих А-А анастомозів з використанням кольорового доплерівського сканування має важливе прогностичне значення, оскільки їх наявність характерна для неускладненої вагітності. Наявність глибоких (А-В) анастомозів при

відсутності поверхневих (А-А, В-В), особливо при наявності плацентарної асиметрії, указують на високий ризик розвитку важкого СМП [130, 180, 372].

Проведені дослідження кровотоку при СМП у багатьох випадках виявили збільшення пульсаційного індексу в артеріях пуповини обох плодів. У плода-донора це, мабуть, обумовлено патологією розвитку плаценти (глибокі анастомози), а в плода-реципієнта порушення кровотоку можуть бути пов'язані з компресією пуповини в результаті багатоводдя. При цьому визначається порушений і власне плодовий кровоток (в аорті та середній мозковій артерії) унаслідок плацентарної недостатності, хронічної гіпо- та гіперволемії відповідно в донора та реципієнта [79].

Синдром зворотної артеріальної перфузії (СЗАП, аненцефалія, акардія) у монохоріальних двійнят (порушення розвитку одного з плодів при монохоріальній двійні внаслідок недостатнього постачання крові до верхньої половини тулуба) – це патологія є найбільш вираженим проявом СМП. СЗАП зустрічається в 1% спостережень монохоріальної двійні [311, 389, 368]. Прогноз при СЗАП для плода-донора так само, як і для плода-реципієнта, дуже несприятливий. При відсутності втручання смертність сягає 80%. Плід-реципієнт, як правило, гине, оскільки формується рудиментарне серце [102, 288, 311]. Більше 50% плодів-донорів гине внаслідок розвитку вираженої серцевої недостатності або глибокої недоношеності, обумовленої передчасними пологамі, що настали внаслідок вираженого багатоводдя [102, 311].

У цей час при СМП із лікувальною метою проводиться амніодренування, фетоскопічна лазерна коагуляція плацентарних анастомозів (ФЛКПА) і септостомія. Також можливе проведення селективного фетоцида шляхом біполярної коагуляції пуповини одного з плодів. Цей вид лікування проводиться в тому випадку, коли обидва плода не можуть народитися живими (СЗАП, термінальна стадія СМП) хоча, на нашу думку, при монохоріальній двійні такий підхід є дискусійним [135, 160, 221, 339, 340, 370].

Амніодренування – це симптоматичний метод лікування СМП, при якому усувається надмірна кількість навколоплідних вод у плода-донора.

Видалення надлишкової кількості навколоплідних вод призводить до зниження внутрішньоматкового тиску і тим самим сприяє пролонгації вагітності [311]. Кількість рідини, яка видаляється під час процедури, становить від 1 до 7 л, кількість процедур протягом вагітності може варіювати від 1 до 12. Після амніодренування внутрішньоамніотичний тиск знижується до фізіологічних значень (10,9+ 5,1 см вод. ст.). Вважається, що після видалення 1 л навколоплідних вод індекс амніотичної рідини (IAP) зменшується на 10 см. [311].

Необхідно ще раз підкреслити, що амніодренування – це симптоматичне лікування СМП, яке не усуває морфологічного субстрату ускладнення і судинні анастомози продовжують функціонувати [311], але стан плода після амніодренування поліпшується. Амніодренування сприяло збільшенню кровотоку по маткових артеріях на 70% і зниженню пульсаційного індексу в середній мозковій артерії, поліпшенню плацентарної перфузії та вазодилатації церебральних судин плодів. Після проведення амніодренування на ранніх стадіях захворювання при СМП у 85% спостережень народжується хоча б один живий близнюк, у 66% – обоє. При виявленні III ст. захворювання ймовірність виживання одного плода становить 60,6%, а двох – 42,5% [309].

Ефективність амніодренування, за даними різних авторів, становить 30-83%. Такі коливання щодо ефективності методу, мабуть, пояснюються різним ступенем тяжкості СМП у жінок, які були залучені до дослідження. Ускладнення після амніодренування спостерігаються у 8% випадків. Вони включають хоріоамніоніт, передчасні пологи, передчасний розрив плодового міхура, відшарування плаценти [24, , 307, 309].

Фетоскопічна лазерна коагуляція плацентарних анастомозів є найбільш раціональним методом, орієнтованим на усунення патогенетичної причини захворювання [196, 366, 382]. Мета лазерної коагуляції – це облітерація судинних анастомозів між кровообігом двох плодів. Судинні анастомози можуть бути ідентифіковані на поверхні плаценти і їх можна коагулювати за допомогою фетоскопічного доступу. При впровадженні в практику вказаного

методу лікування, результати ФЛКПА були невтішними, оскільки виживаємість після цієї операції в поєднанні з аніодренуванням становила лише 55%, що менше, ніж при ізольованому амніодренуванні [189, 217].

Досить великі перинатальні втрати пояснюються анатомією плаценти. Раніше, у ході операції проводили коагуляцію 6-10 судинних анастомозів, що проходять через амніотичну перегородку [187, 189, 306-309, 390]. Дослідження судинних анастомозів плаценти шляхом ін'єктування контрастних речовин після пологів при СМП показало, що зазвичай кількість поверхневих анастомозів значно менше, що вказує на коагуляцію безлічі незмінених судин – неселективна лазерна абляція. Це призводило до розвитку глибокого некрозу плаценти, який спостерігається після лазерної коагуляції та високого відсотка внутрішньоутробної загибелі плодів у найближчі 24 годин після операції. У цей час застосовується селективна лазерна коагуляція під контролем УЗД під час операції [189, 380].

Дослідження W. Sepulveda et al. (2007) [340] показали такі результати при використанні цього методу. ФЛКПА проводилася з 17 по 25 тиждень вагітності (медіана – 21 тиждень) з використанням УЗД під час операції для селективної коагуляції судин. Результати дослідження були такими: у 16 (48,5%) спостереженнях обидва близнюки народилися живими; виходить, де вижив один новонароджений, було 11 (33,3%) і в 6 (18,2%) дослідженнях жоден плід не народився живим. У результаті 81,8% (27 з 33) вагітностей закінчилися народженням однієї живої дитини.

У роботі A.M. Ierullo et al. (2007) [234], після проведення лазерної коагуляції, народження хоча б однієї живої дитини було відзначено в 74% (при 57 з 77) вагітностей. За допомогою фетоскопічної лазерної коагуляції можливе пролонгування вагітності в середньому на 14 тижнів і зниження перинатальної смертності з 90% до 29% [119, 382].

За даними літератури, оптимальним терміном проведення лазерної коагуляції анастомозів є другий триместр вагітності, а саме в 16-26 тижнів вагітності [225, 340]. Ускладненнями ФЛКПА є високий бічний розрив

плодового міхура, хоріоамніоніт, кровотеча з маткової стінки, викидень. У процесі ФЛКПА може виникнути внутрішньоамніотична кровотеча, що утруднює хід операції. У той же час перевагами ФЛКПА є зниження ризику антенатальної або неонатальної загибелі, більший відсоток виживання хоча б одного плода, менша частота інвазивних втручань, довший інтервал до пологів, менша частота ушкоджень головного мозку в плодів [178, 279, 311, 340].

При порівнянні двох методів лікування СМП та лазерної коагуляції анастомозів і серійного амніодренування, у групі, де була проведена лазерна коагуляція судин, результати за рівнем виживання близнюків були статистично достовірно вище, ніж після проведення амніодренування [338]. Також у новонароджених з першої групи була нижчою частота розвитку перивентрикулярної лейкомаляції (6% проти 14%) і неврологічних ускладнень (31% проти 52%). У більш ранньому порівняльному дослідженні ефективності лікування СМП відзначено, що рівень перинатального виживання однаковий в обох групах, але в групі, де проводилося амніодренування, частіше спостерігався СЗРП і неврологічні порушення в дітей, що вижили (15% проти 5% при лазерної коагуляції). Також у цій групі була нижчою маса новонароджених і частіше спостерігалися передчасні пологи [172, 224, 248, 298];

Септостомія – шунтування амніотичної перегородки, що дозволяє навколоплодовим водам циркулювати між амніотичними порожнинами обох плодів [118, 232]. Метод був запропонований після того, як дослідники спостерігали нормалізацію кількості вод в амніотичних порожнинах обох плодів після випадково зробленої септостомії під час терапевтичного амніоцентезу. Крім того, використання цього методу обґрунтовано тим, що ФФТС у край рідко спостерігається при моноамніотичній двійні.

Оптимальними термінами проведення процедури є 18-25 тижні вагітності (медіана – 21 тиждень). Амніотична септостомія в комбінації з амніодренуванням дозволяє успішно видалити підвищену кількість вод у всіх спостереженнях [118].

Однак, результати ізольованого використання септостомії протирічні. У деяких дослідженнях було показано, що, незважаючи на корекцію гідрамніона, виживаність плодів становила лише 46% [118]. Але існують інші спостереження, де септостомія усувала перинатальні втрати у 83% вагітностей, ускладнених СМП. Таким чином, указаний метод, порівняно з амніо-дренуванням, немає переваг [276].

Необхідно зауважити, що ускладнення, яке може виникнути після септостомії, – це переплетення петель пуповини. Слід зазначити, що досвід застосування септостомії обмежений, але його результати можна порівняти з іншими методами лікування СМП [232].

Так, селективний фетоцид є методом лікування СМП. Перинатальна смертність при цьому способі лікування становить 50% [24,]. Однак, цей спосіб має право на існування, особливо при термінальній стадії СМП, або коли внутрішньоутробна загибель одного з плодів неминуча (СЗАП).

Селективному фетоциду може піддатися або плід-донор, або плід-реципієнт. У виборі плода може зіграти роль кордоцентез для оцінки кислотно-лужного стану крові та визначення ступеня відмінності гематологічних показників [328]. Оскільки шунтування крові йде по судинним анастомозам від плода-донора до плода-реципієнта, фетоцид донора, мабуть, краще, оскільки більш безпечний для реципієнта.

Варто зауважити, що наявність міжплідних трансплацентарних анастомозів при монохоріальній плацентації виключає можливість селективного фетоцида з використанням KCl, зважаючи на небезпеку, яку несе ця процедура для здорового плода. У зв'язку із цим при монохоріальній двійні можливе використання інших методів фетоцида плода [79]. Облітерація судин пуповини може бути здійснена шляхом емболізації, коагуляції або перев'язки. Зараз вважається оптимальною технікою одночасної оклюзії вени та артерії пуповини шляхом перев'язки або фетоскопічної лазерної коагуляції [201, 306, 309, 318].

Метод селективного фетоцида шляхом фетоскопічної лазерної коагуляції пуповини одного з плодів використовувався у 92 вагітних з монохоріальною двійнею, ускладненою СМП [182]. При цьому другий плід виживав у середньому в 78% (від 72 до 100%) [318]. При вивченні результатів після оклюзії пуповини шляхом лазерної або біполярної коагуляції при аномаліях одного з плодів, дисоційованому розвитку та СМП, виявилось, що відсоток виживання другого плода становив 83%, а його нормальний розвиток у 92% спостережень. Селективний фетоцид акардіального плода за допомогою діатермокоагуляції судин пуповини під УЗ-контролем є базовим методом лікування СЗАП, починаючи з 16 тижнів вагітності [288, 311].

Таким чином, можна зробити висновок, що дослідження, присвячені проблемі багатоплідної вагітності, дозволяють розцінювати її як фактор високого ризику несприятливих перинатальних наслідків для плода та новонародженого [28, 79]. На перинатальні наслідки багатоплідної вагітності впливає значною мірою хоріальність [328].

Перинатальна смертність при монохоріальній вагітності вдвічі перевищує таку при дихоріальній (2,8% і 1,6% відповідно) і вчетверо – при одноплідній (2,8% і 0,7% відповідно) [259]. Інші результати були показані в дослідженні, при монохоріальній вагітності перинатальна смертність становила 11,6%, при біхоріальній – 5%. Причиною цього є те, що при монохоріальній двійні розвиваються такі ускладнення, які не зустрічаються при біхоріальній та одноплідній вагітностях [157, 328].

Слід зауважити на більш низькі значення параметрів фізичного розвитку дітей із двійні, народжених після 36 тижнів гестації, порівняно з новонародженими від одноплідної вагітності, при цьому різниця істотно зростає до 39 тижнів гестації. Мабуть, із цим можна пов'язати і збільшення частоти несприятливих перинатальних наслідків при багатоплідді після 36 тижнів гестації [36, 230, 238].

Монохоріальна вагітність асоціюється з високим ризиком неврологічних порушень у плодів. Ризик їх розвитку підвищується, якщо вагітність

ускладнюється дисоційованим розвитком (42%), СМП (37%) або смертю одного з плодів (60%). Ураження головного мозку в близнюка з двійні, який вижив, включають корковий параліч, інтравентрикулярні крововиливи III і IV ступенів, перивентрикулярну лейкомаляцію [328].

Висока частота неврологічних порушень у дітей, що вижили, характерна для СМП. Це пояснюється ішемією мозку та гіпотензією за рахунок скидання крові з системи циркуляції живого плода в кровоносне русло вже неіснуючого [24, 231, 237]. Згідно з іншою гіпотезою, ураження нервової системи в реципієнта обумовлено склеюванням еритроцитів та утворенням тромбів у судинах головного мозку, а в плода-донора – анемією та гіпоксією.

Багатоплідна вагітність завжди розглядається в якості одного з основних факторів ризику перинатальних уражень ЦНС. Частота дитячого церебрального паралічу (ДЦП) при багатоплідній вагітності значно вища, ніж при одноплідній, складаючи при двійні 8,6%. Значно зростає частота ДЦП при внутрішньоутробній загибелі одного з плодів, що є частим ускладненням особливо при монохоріальному типі плацентації. За даними нейросонографії, у новонароджених з монохоріальної двійні частіше зустрічаються патологічні зміни з боку головного мозку. Пояснення цьому факту знаходять у гемодинамічній нестабільності при монохоріальному типі плацентації внаслідок наявності міжплідних плацентарних судинних анастомозів. Церебральні ураження при цьому носять ішемічний характер [24, 386]. Л. Г. Сичинава і співавт. (2006) [76] відзначають більш високий відсоток дітей з монохоріальної двійні, які загинули в перші 6 місяців постнатального життя (6,3% проти 4,5% при дихоріальній двійні). При цьому майже у всіх дітей у ранньому віці, виявлялися виражені зміни при нейросонографії у вигляді перивентрикулярної лейкомаляції [76].

При загибелі одного з плодів в іншого частіше спостерігаються зміни головного мозку у вигляді полікістозної енцефаломалії та крововиливами в головний мозок, також спостерігається кортикальний некроз, кишкова атрезія [103]. Різниця в масі дітей із двійні, що становить понад 30%, є показником для

проведення кесарського розтину. Однак в інших дослідженнях було доведено, що результат при дисоційованому розвитку плодів визначається гестаційним віком, а не ступенем дисоціації [249, 276, 342].

Саме недоношеність, крім внутрішньоутробної затримки росту одного або обох плодів, обумовлює несприятливі перинатальні наслідки для дітей при багатоплідній вагітності і є одним з найважливіших факторів ризику перинатальної смерті. Домінує точка зору, що без зниження частоти передчасних пологів проблема смертності новонароджених близнюків не може бути вирішена [203].

При монохоріальній вагітності існує високий ризик внутрішньоутробної загибелі іншого плода найближчим часом після смерті близнюка. За даними [43, 125, 295, 296, 354], перинатальна смертність плода-реципієнта після смерті плода-донора становить 50% при терміні вагітності до 34 тижнів і 18,7% – після 34 тижнів, 4,6% дітей мали затримку психомоторного розвитку.

Також слід зазначити, що монохоріальна вагітність є фактором високого ризику перинатальних ускладнень. Для монохоріальної вагітності характерна висока частота передчасних пологів, анемії, гестозу, затримка росту одного або обох плодів. Ретельний ультразвуковий моніторинг з ранніх термінів вагітності дозволяє здійснювати диференційований підхід до ведення вагітності та пологів у пацієнток з монохоріальним типом плацентації, сприяючи зниженню перинатальної захворюваності та смертності.

Таким чином, патогенез перинатальної патології при багатоплідній гестації, на нашу думку, не може вважатися повністю дослідженим. І досі відсутні чіткі дані про особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу залежно від причин і характеру багатопліддя, недостатньо розроблені методи оцінки стану плода, моніторингу його внутрішньоутробного розвитку та прогнозування перинатальних наслідків у вагітних із багатопліддям різного генезу. У той же час, охорона внутрішньоутробних пацієнтів набуває зараз загальнодержавного значення, оскільки спираючись на показники перинатальної захворюваності та рівень

перинатальних втрат, ВООЗ оцінює якість надання медичної допомоги населенню, дієвість та своєчасність заходів щодо реформування системи охорони здоров'я в країні. Отже, збільшення багатопліддя впливає на акушерські та перинатальні показники, висуваючи проблему багатоплідної вагітності в низку найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології.

## **1.2. Патогенетична роль ангіогенних, антиангіогенних і судинно-ендотеліальних факторів росту при становленні та формуванні матково-плацентарно-плодових взаємовідносин**

Як відомо, фізіологічний розвиток ембріона на формування плаценти на початкових етапах залежить від функціонального стану трофобласта, адекватного васкуло- і ангіогенезу [20, 32, 100, 113, 257, 267]. Повноцінна інвазія трофобласта забезпечується дилатаційною трансформацією спіральних артерій і їх особливими взаємовідносинами з матково-плацентарними судинами. Васкулогенез – масивне формування мережі мезодермальних клітин – попередників, а ангіогенез – розвиток нових судин з уже існуючих судинних структур унаслідок ремодулювання капілярної мережі [23, 33, 39, 47, 49, 82, 112, 155].

Процеси плацентарного ангіогенезу індукуються, а потім контролюються системою біологічно активних речовин, які отримали назву ангіогенних факторів росту [47, 49, 50, 66, 229]. На цей час відомо кілька проангіогенних факторів росту: васкулярний, ендотеліальний фактор росту або VEGF і плацентарний фактор росту – PlGF. Їх джерелом в основному є цитотрофобласт плаценти [63, 68, 70].

VEGF – димер, гепарин – зв'язуючий білок з молекулярною масою 34-42 кДа. Важливою характеристикою VEGF є його здатність підвищувати проникність судин. На даний час відомо, що сімейство VEGF включає 6 ростових факторів А, В, С, Д, Е і плацентарний ростовий фактор PlGF. Ген

PlGF кодує три ізоформи плацентарного фактора росту PlGF-1, PlGF-2, PlGF-3. Експресія PlGF обмежена плацентою та не виявляється в більшості нормальних зрілих тканин [149].

VEGF сприяє ремодулювання капілярної мережі в судинне русло, а також міграції ендотеліоцитів. PlGF відповідає за синтез ДНК трофобласта, збільшує кількість трофобластичних клітин і тим самим сприяє поглибленню інвазії. Синтез VEGF і PlGF регулюється за участю кисню. Гіпоксія плаценти може збільшувати експресію VEGF і знижувати продукцію PlGF [49].

Дисбаланс між VEGF і PlGF у II триместрі вагітності може пригнічувати ріст плацентарних судин, викликати плацентарну ішемію та індукувати ендотеліальну дисфункцію. Усі ці фізіологічні зміни в плаценті в результаті можуть призводити до розвитку пізнього гестозу, синдрому затримки розвитку внутрішньоутробного плода, передчасних пологів і низки інших ускладнень вагітності та пологів [8, 49].

Саме порушення другої хвилі інвазії трофобласта у II половині вагітності та сприяє розвитку плацентарної недостатності в III триместрі й прогресуванню тих чи інших патологічних процесів, які стартували в I триместрі. Крім ангіогенних факторів росту судин, у даний час виявлені та продовжують вивчатися й інші біологічно активні пептиди, а саме трансформуючий фактор росту, фактор некрозу пухлини, розчинний ендоглін і ін. Продукція антиангіогенних факторів росту є невід'ємною частиною ангіогенезу [15, 83, 148, 209].

У результаті «молекулярного діалогу», що виникає в процесі васкуляризації, продукція інгібіторів слугує стримуючим фактором для надлишкової інвазії трофобласта, а також перешкодою для подальшого розвитку судинного русла та формування васкуляризованих ділянок тканин, які зазнали патологічних змін [50]. До антиангіогенних факторів росту відносять VEGF, VEGF-R-1, VEGF-R<sub>2</sub>, VEGF-R<sub>3</sub> і розчинний ендоглін [100, 108].

Розчинний ендоглін являє собою ізоформу рецептора трансформуючого фактора росту бета (TGF- $\beta$ ). Він зв'язує циркулюючий у крові TGF- $\beta$  і, тим

самим, зменшує його рівень у плазмі. Отже, s-Eng відіграє важливу роль у розвитку дисфункції ендотелію, відповідно беручи участь у патогенезі плацентарної недостатності [148].

Крім ендогліна, до антиангіогенних факторів росту в даний час відносять так же рецептор VEGF-1 (SVEGF-R-1), який носить ще назву розчинної fms-подібної тирозинази-1 (sFit-1) [8, 47, 255]. sFit-1 – це білок, що виробляється плацентою та за структурою позбавлений трансмембранного та внутрішньоцитоплазматичного доменів, тому може циркулювати в крові у вільному або розчинному вигляді. Білок здатний зв'язувати та нейтралізувати ангіогенні фактори, необхідні для нормального формування простих судин, зокрема VEGF і PlGF. При зв'язуванні з цим розчинним рецептором вони стають нездатними взаємодіяти зі своїми рецепторами на клітинах ендотелію й тому втрачають свою функцію [124, 148]. При вагітності, що нормально розвивається, рівень sFit-1 залишається стабільно низьким, аж до 33-36 тижнів вагітності, після чого починає зростати на 145 нг/мл за тиждень до пологів. Так само відома роль цього рецептора в патогенезі прееклампсії, його рівень підвищений, причому, чим більше він підвищений, тим більше вірогідний розвиток ранньої прееклампсії. Так встановлено, що якщо він підвищений в 43 рази порівняно зі здоровими вагітними, то у 85-89% випадків буде мати місце рання прееклампсія, а якщо в 3 рази – пізня [100, 110, 124, 126, 209].

Заслуговує також на увагу й трансформуючий фактор росту (ТФР- $\beta$ ). Цей пептид, крім регуляції ангіогенезу, сприяє диференціюванню цитотрофобласту та впливає на процеси гемодинаміки в плаценті шляхом зміни метаболізму L-аргініну в результаті модифікації активності NO-синтази та аргінази [41, 47, 57, 65, 80]. Вплив ТФР- $\beta$  на активність NO-синтази призводить до порушення генерації NO, а активація ним аргінази, супроводжується посиленням індукції проліна, що сприяє структурним змінам судинної стінки. Таким чином, ТФР- $\beta$  під час вагітності може чинити негативний вплив на фетоплацентарний комплекс [65, 68, 89].

В останні роки широко висвітлюють роль ендотеліальних факторів у розвитку гестаційних ускладнень. Наприклад, добре вивчили роль ендотеліну-1 як потужного вазоконстриктора [47, 63, 90, 100]. Це найсильніший з усіх ендогенних вазоконстрикторів, у 100 разів перевищує ефективність норадреналіну, і в 10 разів – ангіотензину. Ендотелін може зв'язуватися з двома типами рецепторів, локалізованих у гладком'язових судинах і в ендотеліальних клітинах [100, 108]. Ендотелін-1 в 80% синтезується в просвіт судини. Зареєстрований зворотній негативний зв'язок між синтезом ендотеліна-1 закисом азоту та простагландіном. В організмі присутні кілька форм цього пептиду, що розрізняються невеликими нюансами хімічної будови, але досить не схожих за локалізацію в організмі та фізіологічній активності. Синтез ендотеліну стимулюють: адреналін, ангіотензин, інтерлейкіни, клітинні ростові фактори та ін. У більшості випадків ендотелін секретується з ендотелію «всередину» до м'язових клітин, де розташовані чутливі до нього рецептори. Менша частина синтезованого пептиду взаємодіє з іншими рецепторами та стимулює синтез NO [57, 65, 80]. Таким чином, один і той же фактор регулює дві протилежні судинні реакції (констрикцію та дилатацію), що реалізуються різними хімічними механізмами. Виділяють такі рецептори ендотеліну: ET<sub>A</sub> – локалізується в гладких м'язах судин, його активація викликає констрикцію. ET<sub>B</sub> – так само локалізується в гладких м'язах судин, його активація викликає мітогенез проліферації. ET<sub>A</sub> – локалізується в ендотелії, сприяє вивільненню NO<sub>1</sub> і простагландинів. ET<sub>B</sub> – так само локалізується в ендотелії, його активація викликає вивільнення NO та інших факторів.

В останні роки виявлені дві фракції ендотеліну: Big-ендотелін і ендотелін, останній в 140 разів активніше Big-ендотеліну. Процес перетворення Big-ендотеліну в ендотелін здійснюється під дією мембранозв'язаної металопротеїнази-ендотелін перетворюючого ферменту [47]. Як уже зазначалося, ендотелін 1 є одним з найбільш активних ізомерів ендотеліну. Напівперіод його життя 10-20 хв., у плазмі крові 4-7 хв.

Серед численних біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм, важливим фактором є оксид азоту [41, 47, 57].

Оксид азоту (NO) – це низькомолекулярна та не несуча заряду молекула, здатна швидко дифундувати та вільно проникати через щільні клітинні шари та міжклітинний простір. NO присутній у всіх ендотеліальних клітинах, незалежно від розміру та функції судин. Нормально функціонуючий ендотелій відрізняє безперервна секреція NO, необхідна для підтримки тонуусу артеріальних судин. NO синтезується за допомогою окислення термінальної групи гуанідину амінокислоти L-аргініну. Основним каталізатором цієї складної реакції виступає фермент синтазу оксиду азоту. На цей час ідентифіковано три ізоформи NOсинтази (NOS). NOS-1 – нейтральна або мозкова; NOS-2 – індуцибельна або макрофагальна; NOS-3 – ендотеліальна. У просвіті судини NO швидко інактивується (окислюється до нітритів і нітратів) розчиненим киснем, а також супероксидними аніонами та гемоглобіном і виводиться із сечею [81]. Ці властивості запобігають дії оксиду азоту на відстані від місця його вивільнення, що робить його важливим локальним регулятором судинного тонуусу та функції тромбоцитів. Оксид азоту пригнічує експресію проатерогенних і прозапальних цитокінів і підтримує фібриноліз [41, 57].

Таким чином, у даний час велику увагу слід приділяти біологічно активним речовинам, проангіогенним та антиангіогенним факторам росту, судинно-ендотеліальним факторам при дослідженні патогенезу різних гестаційних ускладнень, оскільки сучасні наукові відкриття свідчать про їх безсумнівну роль у розвитку різних патологічних процесів при вагітності.

### **1.3. Місце і роль імунопатогенетичних механізмів формування матково-плацентарно-плодових взаємовідносин**

Сучасний розвиток медико-біологічних досліджень і виявлення молекулярно-генетичних детермінант формування патологічних станів при

вагітності сприяли вивченню плодово-плацентарної системи з ранніх термінів вагітності [27, 29, 70, 84, 250].

Основними напрямками наукових досліджень у пошуках факторів ризику в реалізації різних гестаційних ускладнень є визначення маркерів ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу, неповноцінності імунологічної регуляції та ангіогенезу. Останнім часом активно вивчаються генетичні та епігенетичні фактори, прогностична значимість сигнальних молекул і різних регуляторних пептидів [12, 70, 94, 97, 334].

Патологія процесу гестації, така як порушення інвазії трофобласта, неповноцінний васкулогенез, посилення запрограмованої загибелі клітин трофобласта та зниження перфузії плаценти, може бути пов'язано з впливом таких епігенетичних факторів, як прозапальна спрямованість імунної відповіді материнського організму, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, антиангіогенний профіль [334].

Незважаючи на те, що роль багатьох факторів ризику в реалізації гестаційних ускладнень доведена, особливості порушення гомеостатичної рівноваги при багатоплідді в різні терміни вагітності залишаються в стадії вивчення.

Украй мізерні дані, що пояснюють можливі причини розвитку ФФТС. У першу чергу, це концепція порушення розвитку ембріоплацентарної системи, починаючи з пізнього ділення заплідненої яйцеклітини та розвитку глибоких артеріовенозних анастомозів, розташованих у плаценті. Поверхневі анастомози можуть бути артеріо-артеріальними або вено-венозними. Вони компенсують перерозподіл крові при монохоріальній двійні та відіграють захисну роль при ФФТС [105, 371].

При глибоких анастомозах у котиледон надходить артеріальна кров від одного з плодів, а венозний дренаж здійснюється в систему циркуляції іншого плода [105, 382].

В останні роки досягнуто суттєвого прогресу в розумінні складних імунологічних взаємовідносин, спрямованих на збереження розвитку

вагітності. Процес гестації являє собою стан імунологічного балансу, при якому материнська імунна система знаходиться в стані імунологічної толерантності до антигенів плода [92, 278].

Відомо, що імунні механізми при вагітності починають функціонувати вже на стадії імплантації заплідненої яйцеклітини. Через 96 годин після запліднення клітини ембріона експресують антигени батьківського походження та материнська імунна система включає механізми розпізнавання антигенів плода [35, 67].

Н. В. Колесниковою (2010) [40] доведено, що в 90% випадків причиною порушення розвитку вагітності та росту плода є епігенетичні фактори, у тому числі з надмірним рівнем сумісності за системою HLA у партнерів. Н.Ю. Сотниковою (2005) [35] доведена роль посиленої продукції прозапальних цитокінів в ендометрії, у якому на НК-клітини доводиться до 20-40%, на макрофаги 10-20% [107]. Кінцевою ланкою розпізнавання вагітності імунною системою є активація генів, що відповідають за продукцію прогестеронових рецепторів на НК-клітинах і лімфоцитах залежно від достатнього або низького вмісту прогестерону [26, 94].

З урахуванням позицій предиктивної медицини увагу дослідників звернена на генетичні особливості системи мати-плацента-плід. Генний поліморфізм факторів, які формують фетоплацентарну систему, у низці випадків визначає особливості функціонування цієї системи, детермінуючи її реакції на різноманітні впливи. Науково-практичний інтерес представляють однонуклеотидні генні поліморфізм (SNP), поширені в популяції та в низці випадків призводять до зміни активності гена та розвитку патологічних процесів. Вивчаючи поліморфізм генів цитокінів, що беруть участь у процесах імплантації та плацентації (ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-6R) у жінок зі звичним невиношуванням вагітності доведено, що надмірна продукція ІЛ-10 призводить до дисбалансу в імунній системі, порушуючи експресію молекул першого та другого класів головного комплексу гістосумісності. ІЛ-6 здійснює свої функції опосередковано через відповідні рецептори (ІЛ-6R). Доведено

підвищення рівня розчинного ІЛ-6R в амніотичній рідині при передчасних пологах [3, 34, 163].

Система мати-плацента-плід контролюється генами судинно-ендотеліального фактора росту (VEGFA). VEGFA регулює формування судинної мережі плаценти. У порушеннях формування плаценти, зміненому ангіогенезі відіграє роль як посилення, так і зниження експресії VEGFA. У роботі P.Carmeliet і співавт. (1996) [151] встановлено, що зниження експресії VEGFA призводить до загибелі ембріонів.

У роботах D. Papazoglou і співавт. (2005) [294] показано, що надлишкова експресія VEGFA асоційована з ранніми репродуктивними втратами. Зниження рівня VEGFA призводить до розвитку преєклампсії. Основними функціями фетоплацентарного комплексу є транспортна, трофічна, ендокринна та метаболічна. Унікальним геном, який контролює метаболічні функції плаценти, є ген PPARG [273].

Численні дані про порушення імунної відповіді материнського організму при гестаційних ускладненнях. Поряд зі змінами вмісту Т-регуляторних клітин доведено зв'язок реалізації гестаційних ускладнень зі зміною цитокінового профілю. В основному роботи стосуються питань розвитку плацентарної недостатності, СЗРП, невиношування. У роботі А. В. Белокриницкой Т.Е. і співавт. (2004) відзначено зниження відносного вмісту ІЛ-4 клітин крові і ФНП- $\alpha$ , підвищення ІЛ-12, ІНФ $\gamma$  в ранні терміни гестації у вагітних із СЗРП [6]. Доведено тригерну роль імунологічних факторів у формуванні плацентарної недостатності [6, 40], при цьому відзначається значне підвищення вмісту ІЛ-12, ІЛ-8, ІЛ-6 і зниження рівня ІЛ-10 і ІЛ-4.

Газазян М.В. і співавт. (2009) [22] в якості предикторів первинної плацентарної недостатності наводить дані про збільшення у 2 рази вмісту НК-клітин, а також підвищення рівня ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6, а також зниження рівня  $\beta$ -ХГЛ і підвищення концентрації (ПАМГ-1) плацентарного  $\alpha$ 1-мікроглобуліну порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Низка авторів підкреслює важливу роль ІЛ-10 головного молекулярного тригера активації коагуляції,

зниження якого схильне до вторинної плацентарної недостатності, опосередкованої судинним компонентом [9, 163].

Відомо, що імуноопосередкованим процесом є ангіогенез, оскільки безпосередньо пов'язаний з активацією клітин-продуцентів факторів судинного росту. Регуляторні порушення цитокінового статусу при гестаційних ускладненнях свідчать про стан гіперактивації імунокомпетентних клітин, у зв'язку із чим особливе значення має своєчасна елімінація клітин, які виконали свої функції, шляхом апоптозу [6, 23, 35].

Виходячи з даних літератури, роль розчинних мембранних молекул активації та апоптозу клітин імунної системи в патогенезі розвитку ускладнень вагітності мало вивчена [6, 35]. У роботах А. Н. Стрижакова і співавт. (2010, 2011) [86-88] показана роль маркерів запрограмованої клітинної загибелі у формуванні фетоплацентарного комплексу.

Таким чином, з урахуванням наведеної в низці робіт прогностичної цінності імунологічних показників в оцінці ризику різних ускладнень вагітності нами продовжено вивчення цієї проблеми в аспекті багатопліддя.

#### **1.4. Оксидативний стрес і функціональний стан ендотелію в реалізації гестаційних порушень**

Відповідно до сучасної гіпотези, інвазія трофобласта та прогресування вагітності супроводжується плацентарним оксидативним стресом, який бере участь у розвитку ускладнень вагітності. За даними низки дослідників тригером посиленою загибелі клітин є плацентарний оксидативний стрес, що обумовлює гіперпродукцію активних форм кисню [111, 149].

С. J. Burton і співавт. (2009) [149] показали, що при СЗРП має місце оксидативний стрес ендоплазматичного ретикулуму з вивільненням у материнську гемоциркуляцію регуляторних цитокінів, ангіогенних факторів і ін.

Функціональний стан ендотелію пов'язаний з оксидативним стресом. У зв'язку із цим представляє інтерес генеза ендотеліопатій і виникнення гестаційних ускладнень.

Досить широко відомі регуляторні функції ендотелію – судино-розширюючі, протизгортаючі, дезагрегаційні, протизапальні, антиоксидантні та антипроліферативні [39, 51].

Оскільки саме ендотеліоцити першими зустрічаються з вільними радикалами, окисленими ліпопротеїнами, на нашу думку, зміни функціонального стану структурних компонентів судинного русла відображаються на ангіогенезі та властивостях внутрішнього вистилання судин [39, 51].

Порушення співвідношення регуляторних цитокінів, які є як індукторами, так й інгібіторами ангіогенезу, може бути причиною слабкого ангіогенезу та, як наслідок, призводити до розвитку гіпоксії. З іншого боку, прозапальні цитокіни обумовлюють активацію клітин імунної системи з посиленням експресії молекул адгезії та потенціюють активацію ендотелію. За даними Chaiworapongsa T. і співавт. (2008) [156], порушення кровообігу в системі «мати-плацента-плід» пов'язане з підвищенням експресії молекул адгезії ICAM-1. У свою чергу тривалий вплив факторів обумовлює виснаження функціональних резервів ендотелію, у результаті чого порушується співвідношення вазоконстрикторів і вазодилататорів [39, 156].

Ендотелій судин у свою чергу продукує низку цитокінів і факторів росту, які опосередковують процеси неоангіогенезу. Таким чином, саме неоангіогенез є найбільш значущим процесом формування плацентарних судинних анастомозів, що забезпечують трансфузію крові між кровоносними системами двох плодів, викликаючи анемію та гіпоксію в «донора», а у плода-«реципієнта» – поліцитемію з перевантаженням кровообігу [14, 24, 28].

Таким чином, труднощі, пов'язані з дослідженням патогенетичного субстрату розвитку фето-фетального синдрому при багатоплідній вагітності, диктують необхідність вивчення різних ендогенних факторів особливого ангіогенезу (зміни співвідношення регуляторних цитокінів, підвищення

адгезивності ендотелію, порушення процесів ангіогенезу та ендотеліальних взаємовідносин).

Не визначені особливості основних медіаторів міжклітинної взаємодії, рецепторів і сигнальних молекул, що беруть участь у процесах активації, апоптозу, міжклітинного обміну, неоваскулогенезу тощо. Чітко не визначені фактори, які відіграють роль тригерів у процесах васкулогенезу. Не вивченим залишається питання, що стосується місця та ролі імунних реакцій, які опосередковують реалізацію гестаційних ускладнень.

Вочевидь, сучасний стан цієї проблеми диктує необхідність подальших досліджень пошуку прогностичних і діагностичних критеріїв розвитку та перебігу ФФТС при багатоплідді, що дозволяють своєчасно виявити групи підвищеного ризику з розвитку ФФТС.

За матеріалами розділу опубліковано:

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

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

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Матеріали дослідження. Клінічна характеристика обстежених вагітних жінок**

На I етапі дослідження для досягнення мети певної наукової роботи, нами був проведений ретроспективний статистичний аналіз даних державних і галузевих статистичних звітів медичних закладів МОЗ України, матеріалів Національного реєстру ДРТ та клініко-статистичних показників надання медичної допомоги вагітним з багатоплідними гестаціями, а саме проведено аналіз частоти багатоплідних вагітностей та структури акушерських і перинатальних ускладнень в столичному регіоні і м. Києві за 2000-2010 рр., розродження яких відбулось в Київському обласному центрі охорони здоров'я матері та дитини (КЗ КОР "КОЦОЗМтаД") та Київському міському центрі репродуктивної і перинатальної медицини (КМЦРПМ). Були вивчені і проаналізовані соціальні та вікові характеристики вагітних з двійнями, особливості їх репродуктивного анамнезу та паритету, соматичного анамнезу та екстрагенітальної захворюваності, особливості перебігу гестації, термінів і методів розродження та перинатальні наслідки двоплідної вагітності.

Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних, здійснено на підставі вивчення медичної документації та 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. Нами було обстежено 198 вагітних, які були розподілені на три клінічні групи, обстежені згідно запропонованої методики та одержували загальноприйняті 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 склали 65 (32,8%) жінок з неускладненим перебігом одноплідної вагітності. До I клінічної групи увійшли 60 (30,3%) пацієнток з дихоріальною діамніотичною двійнею (група порівняння): 36 (60%) – з фізіологічним перебігом вагітності та 24 (40%) – з наявністю СЗРП одного з плодів. II клінічна група (основна) була представлена 73 (36,9%) пацієнтками з монохоріальною діамніотичною двійнею: 21 (28,8%) вагітна з монохоріальною діамніотичною двійнею з розвитком після 20 тижнів СМП (II А підгрупа); і 52 (71,2%) вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею без СМП (II Б підгрупа).

На підставі клінічних та лабораторних даних нами розроблено комплекс профілактичних заходів, що запобігає, на нашу думку, розвиток СМП або сприяє його перебігу тільки в легких формах. З метою оцінки ефективності запропонованого комплексу заходів проліковано 18 вагітних у терміні 6-8 тижнів вагітності, у яких діагностована монохоріальна діамніотична двійня і які, за розробленими нами критеріями, увійшли до групи ризику за розвитком синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП).

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

Терміни обстеження були обрані з урахуванням того, що перший триместр і початок другого триместру характеризуються вираженими судинними змінами, пов'язаними з формуванням гемохоріального типу плацентації, ростом і диференціюванням судинного русла, поверхневих структур синцитіотрофобласта, інвазією цитотрофобласта. У цей період фізіологічної вагітності

відбувається адаптація всіх ланках регуляції (імунної, ендокринної, нервової та інших систем) [13, 25].

Період з 18 по 24-й тиждень характеризують стабілізація матково-плацентарної системи, уповільнення росту матки деяким зниженням активності компенсаторних і захисних реакцій організму, імунної системи у вагітних жінок.

Період з 28 по 38 тиждень обраний у зв'язку з тим, що на цьому етапі, при порушеннях інвазії трофобласта та формування судинного русла плаценти в І триместрі, відбувається клінічна маніфестація фетоплацентарної недостатності, що вимагає ретельної оцінки стану внутрішньоутробного плода та фетоплацентарного комплексу для визначення ступеня тяжкості порушень, що виникли.

**III етап** дослідження (комплекс лікувально-профілактичних заходів та оцінка його ефективності). На цьому етапі розроблено та впроваджено комплекс диференційованих лікувально-профілактичних заходів у жінок з двійнями з метою зниження частоти та ступеню 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. Розробка та впровадження алгоритмів ведення вагітності та пологів двійнею і диференційованого комплексу прогностичних і лікувально-профілактичних заходів згідно Наказу МОЗ №205 (від 08.04.2015 р.) Порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю та 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 ( $\lambda$ -ознака або Т-ознака), розташування хоріонів (спільно чи окремо), статті плодів (за можливості) [350];
- 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) [302, 393];
- визначення конкордантності ембріонів/плодів (при розбіжності вимірюваних показників  $>20\%$  діагностували ДРП) [303, 363];
- встановлення відсутності структурних аномалій плодів (при УЗД з 18 до 22 тижнів) [337];
- визначення загрози переривання вагітності та ризику передчасних пологів шляхом трансвагінальної ультразвукової цервікометрії з 16 до 32 тижнів вагітності (при довжині шийки матки  $\leq 20$  мм.) [271, 324];
- 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) [335, 362, 363];
- доплерометричне дослідження кровоплину в судинах материнсько-плацентарно-плодового комплексу.

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, самостійно 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 терміни 12-16 тижнів) [223, 321];
- вживання препаратів  $\text{Ca}^{2+}$  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/доба при верифікованих шляхом УЗД загрозах викидня/загрозі передчасних пологів) [289, 319, 322, 323, 338];
- 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  $\leq 32$  тижні із застосуванням стандартних дозировок глюкокортикоїдних препаратів (дексаметазон або бетаметазон, внутрішньом'язово) [316];

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) [282];
- 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) [284, 325];
- 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 ( $\leq 34$  тижні вагітності) розродження має відбуватись в лікувальному закладі не менше III рівня, рішення про розродження приймається перинатальним консилиумом із врахуванням кадрового, медичного і 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 ( $P_{\text{ПСШ СМА}} < 1,5 \text{ МоМ}$ );
- скеруванні пацієнток 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 дозировці);
- 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: ІІА групу склали 50 вагітних з ДХДА, ІІБ – 50 вагітних МХДА з них 18 вагітних з високим ризиком розвитку синдрому близнюкового перетікання.

Критеріями включення до ІІ групи були: вагітність двійнею будь-якого генезу, верифікована шляхом УЗД; відсутність вад розвитку плода верифікована шляхом УЗД; бажання жінки (*інформована згода*) приймати участь у дослідженні; відсутність соматичних захворювань, які є протипоказом до вагітності та пологів; відсутність некомпенсованої екстрагенітальної патології; відсутність психічних розладів та прийому психотропних препаратів за рік до та під час вагітності; відсутність наркотичної та алкогольної залежності.

Критеріями виключення із групи дослідження були наступні: багатопліддя більш високого ступеню (трійня, четверня та ін.); моноамніотична двійня; відмова жінки приймати участь у дослідженні; вади розвитку репродуктивних органів, несумісні з вагітністю; злаякісні новоутворення будь-якої локалізації; соматичні, ендокринні та психічні захворювання в стадії декомпенсації; верифікована наркотична або алкогольна залежність у вагітної; необхідність прийому психотропних препаратів та/або антиконвульсантів під час вагітності.

**ІV етап** дослідження – аналіз отриманих результатів.

### **Клінічна характеристика обстежених вагітних на ІІ етапі.**

Розподіл пацієнток на клінічні групи представлено в табл. 2.1.

Розподіл обстежених жінок за віком представлено в табл. 2.2, з якої випливає, що серед обстежених І і ІІ клінічної групи у вікових категоріях 18-20, 21-25 років відсоток обстежених становив 12,8%, у вікових категоріях 26-30, 31-35 років розподілився 38,3%, 24,1% відповідно. У віці 35 років і старше відсоток обстежених пацієнток становив 12,0%.

Таблиця 2.1

## Клінічні групи спостереження

| №<br>п/п | Клінічні групи                                                | Кількість хворих | %    |
|----------|---------------------------------------------------------------|------------------|------|
| КГ       | Пацієнтки з фізіологічним перебігом<br>одноплідної вагітності | 65               | 32,8 |
| I        | Пацієнтки з дихоріальною<br>діамніотичною двійнею             | 60               | 30,3 |
| II       | Пацієнтки з монохоріальною<br>діамніотичною двійнею           | 73               | 36,9 |

Отримані результати підтверджують дані сучасної літератури [254, 266, 269, 285], що частота багатопліддя зростає зі збільшенням віку жінки.

Таблиця 2.2

## Розподіл обстежених вагітних за віком

| Вікова<br>група       | Жінки з багатоплідною вагітністю<br>(n=133) |      |                   |      |                    |      | КГ<br>(n=65) |      |
|-----------------------|---------------------------------------------|------|-------------------|------|--------------------|------|--------------|------|
|                       | Усього<br>(n=133)                           |      | I група<br>(n=60) |      | II група<br>(n=73) |      | абс.         | %    |
|                       | абс.                                        | %    | абс.              | %    | абс.               | %    |              |      |
| 18-20 років           | 17                                          | 12,8 | 6                 | 10,0 | 11                 | 15,1 | 13           | 20,0 |
| 21-25 років           | 17                                          | 12,8 | 8                 | 13,3 | 9                  | 12,3 | 15           | 23,1 |
| 26-30 років           | 51                                          | 38,3 | 23                | 38,3 | 28                 | 38,4 | 14           | 21,5 |
| 31-35 років           | 32                                          | 24,1 | 14                | 23,3 | 18                 | 24,6 | 13           | 20,0 |
| Старші за<br>35 років | 16                                          | 12,0 | 9                 | 15,0 | 7                  | 9,6  | 10           | 15,4 |

У таблиці 2.3. представлені дані про середній вік обстежених вагітних.

Таблиця 2.3

## Середній вік обстежених пацієнток

| Клінічні групи                                                                | Середній вік (років) |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Пацієнтки з неускладненим перебігом одноплідної вагітності (контрольна група) | 23,2±2,3             |
| Пацієнтки з дихоріальною діамніотичною двійнею                                | 27,5±2,7*            |
| Пацієнтки з монохоріальною діамніотичною двійнею                              | 29,2±2,5*            |

Найбільший середній вік 27,5±2,7-29,2±2,5 відзначений у групах хворих з багатоплідністю, найменший – 23,2±2,3 в контрольній групі ( $p<0,05$ ).

Соціальний статус обстежених жінок виглядає таким чином: у I групі – 28 (46,7%) службовці, робітники – 20 (33,3%), домогосподарки – 12 (20%); у II групі – 18 (24,6%) службовців, 39 (53,4%) робочих зі шкідливим виробництвом, 16 (21,9%) домогосподарок; в контрольній групі – 20 (30,8%) службовців, 7 (10,8%) робітників, 38 (58,5%) домогосподарок.

Житлові умови були задовільними в 68 (51,1%) жінок з багатоплідною вагітністю та в 35 (53,8%) з одноплідною. Гарні житлові умови були в 50 (83,3%) пацієнток I клінічної групи і в 47 (64,4%) пацієнток II клінічної групи. На шкідливі звички (тютюнопаління) вказували 27 (20,3%) пацієнток з багатоплідною вагітністю і 13 (20,0%) пацієнок з одноплідною фізіологічною вагітністю.

При вивченні сімейного анамнезу по материнській лінії з родичів 133 (67,2%) жінок відзначалася наявність багатоплідних пологів у 66 (49,6%). У I клінічній групі кількість пацієнток, що мають спадковий характер щодо багатоплідної вагітності, становила 24 (40%), у II клінічній групі – 42 (57,5%).

Отримані результати підтверджують можливу роль спадкової етіології у формуванні багатоплідної вагітності.

При аналізі сімейного анамнезу в контрольній групі встановлено, що багатоплідна вагітність зустрічалася в 1 (1,53%) вагітної.

Середній вік настання менархе в обстежених жінок становив  $13,0 \pm 1,2$  року.

Розподіл жінок за кількістю попередніх вагітностей і пологів, що спостерігалися, представлено в таблиці 2.4.

Наведені дані, вказують, що в II клінічній групі переважали повторновагітні, повторнороділлі. У I клінічній групі частота першовагітних і першороділь була у 2,2 рази більше, ніж повторнороділлі. Подібне співвідношення спостерігалось і в контрольній групі (67,7% і 32,3% відповідно). Водночас, серед пацієток з одноплідною гестацією був більший відсоток жінок, що мали випадки штучного переривання вагітності в анамнезі по відношенню до вагітних I і II клінічних груп.

Таблиця 2.4

Кількість вагітностей і пологів (абс.ч.,%)

| Групи вагітних           | Вагітність   |      |                 |      | Пологи          |      |                    |      |
|--------------------------|--------------|------|-----------------|------|-----------------|------|--------------------|------|
|                          | Першовагітні |      | Повторновагітні |      | Першонароджуючі |      | Повторнонароджуючі |      |
|                          | абс.         | %    | абс.            | %    | абс.            | %    | абс.               | %    |
| КГ (n=65)                | 32           | 49,2 | 33              | 50,8 | 44              | 67,7 | 21                 | 32,3 |
| I клінічна група (n=60)  | 41           | 68,3 | 19              | 31,7 | 41              | 68,3 | 19                 | 31,7 |
| II клінічна група (n=73) | 17           | 23,3 | 56              | 76,7 | 17              | 23,3 | 56                 | 76,7 |

При аналізі перебігу вагітності в 60 (32,8%) пацієток I групи та в 73 (36,9%) пацієток II групи виявлені різні ускладнення вагітності (табл.2.5). Представлені дані свідчать про те, що найбільша кількість ускладнень вагітності відзначалася в II клінічній групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.5

Перебіг вагітності в обстежених вагітних (абс.ч., %)

| Характер ускладнень                            | Клінічні групи |      |          |       |           |       |
|------------------------------------------------|----------------|------|----------|-------|-----------|-------|
|                                                | КГ (n=65)      |      | I (n=60) |       | II (n=73) |       |
|                                                | абс.           | %    | абс.     | %     | абс.      | %     |
| Гестоз I половини                              | 5              | 7,7  | 8        | 13,3  | 12        | 16,4  |
| Загроза переривання вагітності в ранні терміни | 2              | 3,1  | 11       | 6,6   | 14        | 19,2  |
| Загроза ПП                                     | 3              | 4,6  | 23       | 38,3  | 30        | 41,1  |
| Анемія                                         | 2              | 3,1  | 37       | 61,6  | 49        | 67,1  |
| Плацентарна дисфункція, СЗРП                   | -              | -    | 24       | 40,0  | 34        | 46,6  |
| Прееклампсія                                   | -              | -    | 28       | 46,7  | 37        | 50,6  |
| Інфекція сечових шляхів                        | -              | -    | 11       | 18,3  | 12        | 16,4  |
| Усього                                         | 12             | 18,5 | 142      | 236,6 | 194       | 265,7 |

У контрольній групі лише в 12 (18,5%) жінок виявлені акушерські ускладнення. Так, загроза переривання вагітності була виявлена в 11 (6,6%) жінок I клінічної групи та в 14 (19,2%) жінок II клінічної групи. Стаціонарне лікування проводилося в термінах 8-12, 16-18 та 24-28 тижнів вагітності у 25 (18,7%) вагітних I та II груп. Серед причин, які могли призвести до загрози переривання вагітності в ранні терміни: хронічні запальні захворювання статевих органів, гормональні розлади і порушення менструального циклу в анамнезі. Незважаючи на проведену терапію, симптоми загрози переривання вагітності зберігалися у 21 (15,8%) жінок з багатоплідністю протягом I і II триместрів. Загроза передчасних пологів у I групі склала 23 (38,3%, у II групі – 30 (41,1%) випадків. У контрольній групі в 81,5% випадків у вагітних ускладнень перебігу вагітності не було.

Гестоз I половини вагітності відзначався у 12 (16,4%) вагітних II групи, у 8 (13,3%) гестоз мав середній і важкий перебіг, що привело до стаціонарного лікування. У I клінічній групі і в II клінічній групі практично з однаковою частотою (46,7% і 50,6%, відповідно) розвивається преєклампсія. Анемія вагітних виявлена в 37 (61,6%) пацієнток I клінічної групи та у 49 (67,1%) II клінічної групи.

Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду в обстежених пацієнток представлені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду в обстежених пацієнток (абс.ч., %)

| Перебіг пологів і післяпологового періоду    | Клінічні групи |     |          |      |           |      |
|----------------------------------------------|----------------|-----|----------|------|-----------|------|
|                                              | КГ (n=65)      |     | I (n=60) |      | II (n=73) |      |
|                                              | абс.           | %   | абс.     | %    | абс.      | %    |
| Передчасні пологи                            | -              | -   | 40       | 67,5 | 54        | 73,9 |
| Своєчасні пологи                             | 65             | 100 | 20       | 32,5 | 19        | 26,1 |
| Пологи через природні пологові шляхи         | 65             | 100 | 32       | 53,3 | 34        | 46,6 |
| Кесарів розтин                               | -              | -   | 28       | 46,7 | 39        | 53,4 |
| ПРПО                                         | 6              | 9,2 | 17       | 28,3 | 25        | 34,4 |
| Кровотеча в ранньому післяпологовому періоді | 1              | 1,5 | 4        | 6,7  | 3         | 4,1  |
| Слабкість пологової діяльності               | 4              | 6,2 | 4        | 6,7  | 3         | 4,1  |
| Гостра гіпоксія 2 плода                      | -              | -   | 4        | 6,7  | 6         | 8,2  |

Проаналізувавши особливості перебігу пологів та післяпологового періоду у обстежених вагітних, було встановлено, що 32 (53,3%) пацієнток I групи розроджені через природні пологові шляхи, 28 (46,7%) – шляхом операції кесарів розтин. У II групі у 34 (46,6%) пацієнток відбулися вагінальні пологи, у 39 (53,4%) проведена операція кесарів розтин, у 2 (2,7%) проведено кесарів розтин на другому плоді у зв'язку з відшаруванням нормально

розташованої плаценти, у 3 (4,1%) – акушерські щипці у зв'язку з гострим дистресом другого плода та слабкістю пологової діяльності. У 1 (1,5%) пацієнтки з контрольної групи, 4 (6,7%) з I та 3 (4,1%) з II групи ранній післяпологовий період ускладнився масивною акушерською кровотечею, у зв'язку із чим було здійснено ручну ревізію та вишкрібання порожнини матки.

Отримані дані підтверджують, що в II клінічній групі частіше проводився кесарів розтин, оскільки виникали ускладнення, які вимагали переходу на оперативне розродження. Отримані дані узгоджуються з даними літератури [10]. У КГ у всіх випадках відбулися термінові вагінальні пологи, у 4 (6,2%) вагітних ускладнилися слабкістю пологової діяльності, яка була пролікована.

Таким чином, незалежно від типу настання багатоплідної вагітності та типу плацентації, рівень ускладнень під час пологів залишається в I клінічній та II клінічній групах вагітних досить високим. Виходячи з даних табл. 2.6, найбільш сприятлива ситуація складається в жінок I клінічної групи, які частіше доношують вагітність до терміну пологів, і розродження у них відбувається з меншою кількістю ускладнень. У жінок II групи кількість ускладнень, що супроводжують пологовий акт, набагато вище, це вимагає більш ретельного, з урахуванням всіх факторів ризику, вироблення алгоритму ведення пологів у цій категорії вагітних, що може бути істотним внеском у зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності.

Дані про структуру та частоту гінекологічних захворювань в обстежених жінок представлені в таблиці 2.7.

Гінекологічні захворювання виявлені у 24 (36,9%) пацієнток контрольної групи та у 83 (62,4%) пацієнток I і II клінічних груп. Структура гінекологічної захворюваності була представлена переважно захворюваннями шийки матки, запальними захворюваннями геніталій. У I і II клінічних групах частіше зустрічаються в анамнезі лейоміома матки, ендометріоз, неплідність ( $p < 0,05$ ). Пацієнтки I і II клінічних груп частіше, ніж у контрольній групі, користувалися гормональними протизаплідними засобами. Відомо, що в механізмі дії

гормональних протизаплідних засобів провідну роль відіграє кумуляція гормонів гіпофіза, що, у свою чергу, можуть сприяти множинній овуляції.

Таблиця 2.7

Структура гінекологічних захворювань в обстежених вагітних (абс.ч.,%)

| Характер захворювання                    | Клінічні групи |      |          |      |           |      |
|------------------------------------------|----------------|------|----------|------|-----------|------|
|                                          | КГ (n=65)      |      | I (n=60) |      | II (n=73) |      |
|                                          | абс.           | %    | абс.     | %    | абс.      | %    |
| Патологія шийки матки                    | 6              | 9,2  | 8        | 13,3 | 9         | 12,3 |
| Хронічні запальні захворювання геніталій | 12             | 18,5 | 11       | 18,3 | 10        | 13,7 |
| СПКЯ                                     | 5              | 7,7  | 4        | 6,7  | 3         | 4,1  |
| Лейоміома матки                          | -              | -    | 3        | 5,0  | 4         | 5,5  |
| Первинна неплідність                     | -              | -    | 12       | 20,0 | 6         | 8,2  |
| Вторинна неплідність                     | 2              | 3,1  | 6        | 10,0 | -         | -    |
| Ендометріоз                              | 2              | 3,3  | 3        | 5,0  | 4         | 5,5  |
| Використання протизаплідних засобів      | 4              | 6,2  | 7        | 11,7 | 9         | 12,3 |
| Позаматкова вагітність                   | 1              | 1,7  | 1        | 1,7  | -         | -    |
| Вади розвитку матки                      | -              | -    | 1        | 1,7  | 3         | 4,1  |
| Міхурцевий занесок                       | -              | -    | 1        | 1,7  | 3         | 4,1  |
| Вагітність після використання ДРТ        | -              | -    | 18       | 30,0 | -         | -    |

Через різні порушення репродуктивної функції обстежених жінок (неплідність, СПКЯ, ендометріоз) багатоплідна вагітність у 5 (8,3%) пацієнток I і у 6 (8,2%) пацієнток II групи настала внаслідок індукції овуляції, а у 18

(30,0%) в I групі – після використання допоміжних репродуктивних технологій.

Частота і характер супутньої екстрагенітальної патології представлена в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Екстрагенітальна патологія в обстежених вагітних (абс.ч.,%)

| Екстрагенітальна патологія                                                | Клінічні групи |      |          |      |           |      |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|------|----------|------|-----------|------|
|                                                                           | КГ (n=65)      |      | I (n=60) |      | II (n=73) |      |
|                                                                           | абс.           | %    | абс.     | %    | абс.      | %    |
| Захворювання органів дихання                                              | 24             | 36,9 | 45       | 75   | 34        | 46,6 |
| Дитячі інфекції                                                           | 28             | 43,1 | 38       | 63,3 | 40        | 54,8 |
| Обмінно-ендокринні порушення (ожиріння, захворювання щитоподібної залози) | 5              | 7,7  | 6        | 10,0 | 7         | 9,6  |
| Анемія                                                                    | 2              | 3,1  | 9        | 15,0 | 11        | 15,1 |
| Захворювання серцево-судинної системи                                     | 6              | 9,2  | 7        | 11,7 | 22        | 30,1 |
| Апендектомія                                                              | 8              | 12,3 | 10       | 16,7 | 13        | 17,8 |
| Захворювання ШКТ                                                          | 9              | 13,8 | 12       | 20,0 | 11        | 15,1 |
| Варикозна хвороба                                                         | 2              | 3,1  | 4        | 6,7  | 7         | 9,6  |
| Захворювання сечовивідної системи                                         | 3              | 4,6  | 2        | 3,3  | 11        | 15,1 |

При вивченні анамнезу в жінок звертає увагу наявність супутньої екстрагенітальної патології. При цьому обмінно-ендокринні захворювання у всіх клінічних групах зустрічалися практично з однаковою частотою (7,7%, 10,0%, 9,6%, відповідно). У пацієток II клінічної групи захворювання сечовивідної системи відзначалися в 4,6 разів частіше, ніж у I групі та становили 11 (15,1%) і 2 (3,3%) відповідно ( $p < 0,05$ ). У I клінічній групі переважали пацієнтки із захворюваннями верхніх дихальних шляхів – 75% (45), шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчовивідних шляхів – 20,0% (13). У II клінічній групі в пацієток частіше відзначалися захворювання серцево-судинної системи – 22 (30,1%) проти 7 (11,7%) у пацієток I групи. З

однаковою частотою в обох клінічних групах зустрічалась анемія (15,0% і 15,1%).

У КГ групі відзначається низька питома вага екстрагенітальної патології. Звертає на себе увагу також не тільки велика кількість хронічних запальних захворювань в анамнезі, а і їх загострення, особливо в I триместрі вагітності, саме в той період коли відбувається імплантація, інвазія трофобласта з подальшим формуванням плаценти.

## **2.2. Методи дослідження**

Усім жінкам проводилося повне клініко-лабораторне обстеження. Клінічне обстеження вагітних починали зі збору анамнестичних даних (умови праці, перенесені захворювання, характер менструальної функції, гінекологічний та акушерський анамнез). Вивчали характер репродуктивної функції, перебіг і результат попередніх вагітностей. За допомогою лабораторних методів проводили дослідження клінічних аналізів крові, сечі, групи крові, резус-фактора. Виконувалося бактеріоскопічне дослідження мазків з піхви та цитологічне дослідження проб з цервікального каналу та вагінальної частини шийки матки, кров на ВІЛ, RW, маркери вірусних гепатитів та ін. згідно нормативних документів МОЗ (Наказ МОЗ №503 (від 28.12.2002 р.), Наказ МОЗ №620 (від 29.12.2003 р.), Наказ МОЗ №417 (від 15.07.2011 р.)).

Проведений аналіз у пацієнток з двійнями включав оцінку анамнестичних даних, наявність багатопліддя у родинному анамнезі, кілськість та особливості перебігу попередніх вагітностей з ретельним урахуванням частоти та тяжкості ускладнень гестаційного періоду (загроза переривання вагітності, анемія, прееклампсія, синдром затримки росту плода, вроджені аномалії розвитку, внутрішньоутробна загибель плода, перинатальні втрати, істміко-цервікальна недостатність, передчасні пологи та ін.). Особливу увагу ми приділяли ускладненням, що можуть повторюватись під час наступних

вагітностей (гестаційний діабет, Rh- та АВ0- ізоsensibilізація, невиношування та недоношування вагітності, бактеріурія вагітних та ін.).

**Ультразвукове дослідження.** Крім загально-клінічних методів дослідження, усім вагітним проводився ретельне ультразвукове обстеження та моніторинг, що, разом з існуючими літературними даними, дозволило визначити оптимальні терміни проведення ультразвукового дослідження з метою раннього виявлення ускладнень багатоплідної вагітності [332]. При ехографії проводилося дослідження амніотичної перетинки для уточнення типу плацентації, фето- і плацентометрія, визначення локалізації плаценти та особливостей відходження пуповини, визначення кількості оплідної рідини (амніотичний індекс або максимальна вертикальна кишеня), трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки та стану внутрішнього вічка, доплерометрія кровотоку в системі мати-плацента-плід згідно існуючих на той час рекомендацій FMF та ISUOG.

УЗ діагностика монохоріальної двійні в кінці I триместру (11-14 тижнів) ґрунтувалася на вимірюванні товщини амніотичної перетинки та виявленні так званої “Т-ознаки”. При ультразвуковій фетометрії в I триместрі визначався куприко-тім'яний розмір (КТР) плода шляхом вимірювання відстані вздовж поздовжньої осі плода від голови до куприка. Велика увага приділялася виявленню ехо-маркерів хромосомної патології, у першу чергу товщини комірцевого простору і так званого “комірцевого набряку”, що при монохоріальній двійні може також бути прогностичною ознакою важкого ступеня СМП. На більш пізніх термінах вагітності УЗ діагностика монохоріальної двійні ґрунтувалася на наявності однакової статі плодів, однієї плаценти, наявності судинних анастомозів в плаценті та у деяких спостереженнях – відмінностей у дозріванні ділянок плаценти.

Фетометрія проводилася в 16-21, 22-27, 28-32, 33-37 тижнів гестації та включала загальноприйняті параметри: біпаріетальний розмір (БПР), окружність голівки (ОГ), окружність живота (ОЖ), довжину стегна (ДС), визначалася передбачувана маса плодів (ПМП). Вимірювання біпаріетального

розміру проводилося при поперечному скануванні голівки плода перпендикулярно до поздовжньої вісі тулуба в місці найкращої візуалізації серединних структур мозку. Вимірювання здійснювалося від зовнішньої поверхні верхнього контуру до внутрішньої поверхні нижнього контуру тім'яних кісток.

Окружність голівки плода визначалася в тій же площині шляхом позначення зовнішніх кордонів перетину. Окружність живота плода визначалася при поперечному скануванні тулуба плода перпендикулярно його хребту. Оптимальною площиною для вимірювання вважалася та, при якій пупочна вена впадає в портальний синус та візуалізувалася у вигляді округлого або овального утворення, розташованого в середньому на 1/3 діаметра від передньої черевної стінки плода. Для вимірювання довжини стегнової кістки датчик переміщався на тазовий кінець плода і, змінюючи кут і площину сканування, візуалізувалося виразне зображення стегнової кістки. Вимірювали найбільшу відстань між проксимальним і дистальним кінцями стегнової кістки.

Для виявлення особливостей росту плодів при двійні нами проводилось порівняння отриманих фетометричних показників з такими при одноплідній вагітності, розробленими М. В. Медведєвим (2004), а також з існуючими в літературних джерелах нормативами для плодів при дихоріальному та монохоріальному типі плацентації [55, 56, 236, 247]. Діагноз затримки росту плода, як і при одноплідній вагітності, ґрунтувався на невідповідності маси та розмірів плода/плодів гестаційному терміну, а також порушенні взаємовідносин між розмірами голівки плоду/плодів і їх тулубів/кінцівок. При відставанні біометричних параметрів плодів при порівнянні з номограмами для двоплідної вагітності менше 10 перцентилю для даного терміну гестації ( $P < 10$ ), діагностували маленький для гестаційного віку плід (МГВП) та проводили доплерометричне дослідження для оцінки плодово-плацентарної гемодинаміки. За наявності порушень кровоплину в артерії пуповини, середній мозковій артерії, аорті чи венозній протоці меншого плода, або прогресивному уповільненні його росту – встановлювали діагноз СЗРП, при відставанні

біометричних параметрів (передбачуваної маси) плодів менше 5 перцентилію ( $P < 5$ ), навіть за відсутності на момент огляду гемодинамічних порушенням – діагностували СЗРП.

Плацентометрія включала в себе вимірювання товщини плаценти, визначення її структурної зрілості. На підставі кількості плацент оцінювалися хоріальність, характер міжамніотичної перетинки та її товщина. Кількість навколоплідних вод визначали при сонографії в кожній амніотичній порожнині. При об'єктивній оцінці кількості навколоплідних вод ми використовували вимір максимальної вертикальної кишені кожної з амніотичних порожнин або суму вертикальних кишень (амніотичний індекс), що мають однакову діагностичну цінність, так саме як однаково погано корелюють з реальною кількістю оплідної рідини. При величині кишені в межах від 2-8 см кількість навколоплідних вод вважали нормальною.

Вивчення структури шийки матки проводилося шляхом трансвагінального сканування. З метою діагностики істміко-цервікальної недостатності проводилася оцінка довжини цервікального каналу, діаметру та форми внутрішнього вічка. При вкороченні цервікального каналу  $\leq 25$  мм до 22 тижнів гестації та/або діаметрі внутрішнього вічка  $\geq 1$  см з “U-подібним” пролабуванням плодового міхура, встановлювався діагноз ІЦН, при результатах ультразвукової цервікометрії  $\leq 20$  мм з 22 до 32 тижнів вагітності та наявності клінічних симптомів діагностували загрозу передчасних пологів.

Допплерометричне дослідження пацієнток проводили з використанням датчиків C3-7IM, M5C50IM (3,5-7,5 МГц) і RAB6-RS (2-6 МГц) на ультразвукових приладах і Samsung-Medison “Accuvix XQ” Voluson S6 в положенні жінки лежачи на спині згідно рекомендацій FMF та ISUOG [210, 216, 236, 245, 246, 258, 290, 400].

З метою оцінки функціонального стану плодів ми проводили вивчення матково-плодово-плацентарної гемодинаміки за допомогою доплерометрії з визначенням систоло-діастолічного співвідношення (СДВ), індексу резистентності (ІР), пульсаційного індексу (ПІ). Аналіз матково-плацентарного

кровотоку здійснювався шляхом дослідження кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях при поздовжньому скануванні датчиками доплерографії в ділянці бічних стінок малого таза за методикою. Спочатку визначалася біфуркація загальної клубової артерії з одночасною реєстрацією типового для даної судини спектра кривих швидкостей кровотоку у вигляді двофазної кривої з високою пульсацією у фазу систоли та зворотним кровотоком у фазу діастолі. Після цього датчики знімали медіальніше до бічної стінки матки до визначення маткової артерії та реєстрації характерного спектру кривих швидкостей кровотоку, що відрізняється низькою пульсацією й високою діастолічною швидкістю кровотоку. Плодово-плацентарний кровоплин оцінювався за дослідженням кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини, у її середній частині, на достатньому видаленні від місця її входження як в плаценту, так і в черевну порожнину плода. При неускладненому перебігу вагітності криві швидкостей кровоплину в артеріях пуповини характеризуються безперервним поступальним рухом крові протягом усього серцевого циклу, зі зростанням швидкості у фазу систоли та поступовим зниженням її у фазу діастолі.

Мозковий кровоплин плода оцінювався шляхом дослідження кривих швидкостей кровотоку в середній мозковій артерії плода. За допомогою ультразвуку візуалізувалася аксіальна проекція голівки плода на рівні серцеподібного перетину стовбура мозку. У зоні його проекції на черевну стінку реєструвався доплерівський сигнал кривих швидкостей кровотоку в середній мозковій артерії плода. Спектр кровотоку в середній мозковій артерії плода має вигляд, що характерний для судинної системи високої резистентності.

У роботі використовувалася тільки якісна оцінка кривих швидкостей кровотоку, при якій основне значення надається не абсолютній величині швидкості руху крові, а відношенню між швидкостями кровотоку в різні фази серцевого циклу. Такий підхід у даний час загальновизнано при оцінці гемодинаміки в системі мати-плацента-плід [331]. Аналізувалася максимальна систолічна швидкість кровотоку (МСШК), яка визначається в основному насосною функцією серця плода, еластичністю стінок досліджуваної судини,

артеріальним тиском, в'язкістю крові, і кінцева діастолічна швидкість кровотоку (КДШК), що відображає периферичний судинний опір. На підставі цих показників обчислювалися такі індекси кривих швидкостей кровотоку:

- систоло-діастолічне відношення (СДВ) – являє собою відношення максимальної систолічної до кінцевої діастолічної швидкості кровотоку:

$$\text{СДВ} = \frac{\text{МСШК}}{\text{КДШК}}$$

- пульсаційний індекс (ПІ) – являє собою відношення різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровотоку:

$$\text{ПІ} = \frac{\text{МСШК} - \text{КДШК}}{\text{СШК}}$$

- індекс резистентності (ІР) – визначається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$\text{ІР} = \frac{\text{МСШК} - \text{КДШК}}{\text{МСШК}}$$

При дослідженні кровотоку в системі мати-плацента-плід підвищення надійності одержуваних результатів досягалося використанням фільтрів з пропускну здатністю 50-150 Гц для усунення спотворення доплерівського сигналу рухами судинних стінок. Дослідження проводилися з урахуванням дихальних рухів, рухової активності та частоти серцебиття плода [297].

Діагноз і ступінь тяжкості СМП ґрунтувалися на класифікації R.Quintero в модифікації A.Khalil [308, 373, 374] за даними УЗ-дослідження. І стадія – багатоводдя у плода-реципієнта, маловоддя в плода-донора. II стадія – неможливість візуалізації сечового міхура в плода-донора. III стадія –

критичний стан кровотоку (в артерії пуповини і/або венозній протоці) у донора і/або реципієнта. IV стадія – водянка в плода-реципієнта. V стадія – антенатальна загибель одного або обох плодів.

Ми звертали увагу на такі ознаки даної патології як: дискордантний розвиток плодів при різниці передбачуваних мас 20% і більше, збільшення сечового міхура та багатоводдя в плода-реципієнта й неможливості візуалізації сечового міхура та агідрамніон у плода-донора, відсутність рухової активності в плода-донора. Для ультразвукової діагностики мало- і багатоводдя ми використовували дані вимірювання максимального вертикального кишені кожної з амніотичних порожнин: при величині кишені менше 2 і більше 8 см встановлювався відповідно діагноз мало- і багатоводдя. При колірному доплерівському картуванні ми відзначали патологічні форми кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини та венозній протоці. Діагностика синдрому зворотної артеріальної перфузії (найбільш важке проявлення СМП) ґрунтувалося на візуалізації патологічно сформованого або відсутнього головного кінця та рудиментарних верхніх кінцівок одного з плодів.

Для визначення стану внутрішньоутробного плода/плодів крім ультразвукової фетобіометрії проводили оцінку біофізичного профілю, реактивності серцево-судинної системи плода здійснювали за допомогою кардіотокографічного дослідження на кардіотокографі “Fetalcare FC-700” фірми Krahsbenler (Німеччина).

Методи внутрішньоутробного хірургічного лікування специфічних ускладнень монохоріального типу плацентації включали в себе фетоскопічну лазерну коагуляцію плацентарних анастомозів, фетоцид плода шляхом фетоскопічної біполярної коагуляції пуповини, а також серійне амніодренування [262, 317, 366, 339, 373]. Фетоскопічне втручання проводилося після комплексного УЗД, що включав усі вищезгадані параметри, а також точної локалізації плаценти та плацентарних анастомозів, міжамніотичної перетинки, місця прикріплення пуповин. Вибиралося місце входження в порожнину матки, щоб виключити ушкодження плаценти, плодів,

маткових судин і забезпечувався оптимальний доступ до зони оперативного втручання. Маніпуляції проводилися за допомогою набору для хірургічної фетоскопії та інструментів виробництва KARL STORZ (Німеччина) на тлі регіональної анестезії. Операційна бригада складалася з хірурга, асистента та фахівця ультразвукової діагностики. Серійне амніодренування проводилося під постійним УЗ моніторингом стану плодів в умовах операційної. В амніотичну порожнину плода-реципієнта під УЗ контролем встановлювалася пункційна голка, через яку виводився надлишок амніотичної рідини. При нормалізації величини вертикальної кишені амніодренування завершувалося. У деяких спостереженнях амніотична рідина піддавалася цитологічному аналізу.

При аналізі перебігу пологів серед даної когорти пацієнток визначали середній термін і метод розродження, враховуючи характер початку пологової діяльності (спонтанний або індукований). Перебіг інтранатального та раннього постнатального періодів з позицій матері та плода також знайшли відображення в нашій роботі. Верифікація хоріальності двійні проводилася й після пологів при дослідженні плацент, у низці спостережень – гістологічному. Ми оцінювали міжплодову перетинку (4 чи тільки 2 шари в амніальних оболонках), структуру та особливості розвитку й прикріплення пуповин, форму та товщину плацент.

Оцінюючи перинатальні наслідки в пацієнток з двійнями, ми аналізували такі показники: оцінка за шкалою Апгар і шкалою Сільверман, розвиток респіраторного дистрес-синдрому (РДС) залежно від терміну та методу розродження, дані нейросонографії новонароджених, вроджені вади розвитку та інші клінічні стани новонароджених, терміни перебування в стаціонарі після народження, наявність другого етапу виходжування, масу тіла й зріст плодів при народженні, масо-ростовий показник (МРП) і різницю мас тіла між близнюками при народженні. Отримані показники фізичного розвитку нормотрофних дітей при МХ двійні ми порівнювали з аналогічними параметрами в дітей при одноплідній вагітності та з ДХ двійні. Діагноз ЗРП залежно від гестаційного віку ґрунтувався на нормативах МРП ( $P < 10$ ),

розроблених для багатоплідної вагітності. При величині МРП, відповідної від 10 до 5 перцентилі діагностувався II ступінь ЗРП, менше 5 перцентилі – III ступінь [247, 261, 277, 293, 344, 361, 367, 385, 396].

До несприятливих перинатальних наслідків ми відносили лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії та надання респіраторної підтримки: штучної вентиляції легень (ШВЛ) або вентиляційної підтримки в режимі спонтанного дихання під постійним позитивним тиском через моно- або біназальні канюлі (СДППТ).

**Лабораторні методи дослідження.** Усім вагітним проводилися спеціальні біохімічні, гормональні, імунологічні, гістоморфологічні обстеження. Клінічна оцінка результатів лабораторного дослідження проводилась згідно рекомендацій Г.І. Назаренко (2000) [61].

Визначення рівня плацентарних білків (ПАМГ,  $\beta$ -ХГЛ, ТБГ, АМГФ,) у сироватці крові проводили методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням стандартних тест-систем на основі моноклональних антитіл до вказаних білків, «ПАМГ-Фертитест-М», «ТБГ-Фертитест-М», «АМГФ-Фертитест-М» (Виробник- ООО “Диатех-ЭМ”, Росія). Визначення  $\beta$ -субодиниці хоріонічного гонадотропіну проводили з використанням тест систем «DELFIА Free hCG $\beta$ » виробництва Wallac Oy/PerkinElmer (Фінляндія). Кожна тест-система специфічна до свого білка. Застосовувалася методика проведення імуноферментного аналізу, згідно інструкцій до діагностичних наборів на імуноферментному аналізаторі Tecan Sunrise, IBL Demeditec (Німеччина).

Усім вагітним проводилося визначення в сироватці крові вмісту PIGF (плацентарного фактора росту), VEGF (судинно-ендотеліального фактора росту), sVEGF (розчинного рецептора 1-VEGF), sEng (розчинного ендогліна) і ендотеліну-1 з використанням комерційних тест наборів фірми “IBL-International Tecan Group” (IBL International GmbH, Гамбург, Німеччина).

Визначення концентрації метаболітів оксиду азоту в плазмі крові, нітрит- (NO<sub>2</sub>) і нітрат-іонів (NO<sub>3</sub>), проводили стандартною методикою за допомогою

реакції Грісса (Griess-reaction). Відновлення нітратів до нітритів проводили металічним цинком в розчині оцтової кислоти. Іони виявляли діазореакцією з реактивом Грісса, з подальшим колориметричним визначенням азот-вміщуючого з'єднання рожевого кольору за Green L.C. et al., 1982; та Кіселик І.О. та співавт., (2001). Розрахунок кількості нітрат-іонів проводили за різницею сумарної кількості нітрат- і нітрит-іонів та кількістю нітрит-іонів. Кількість нітритів та нітратів розраховували в мкмоль/л за калібрувальним графіком згідно з методикою визначення Орлової О.А., Комаревцевої І.О. та ін., (2003). [Пат. 53153 UA, МПК AG1B 5/00 (2003.01) C 07B 31/00 (2003.01), Спосіб визначення вмісту оксиду азоту в тканині та біологічних рідинах / Орлова О.А., Комаревцева І.О., Комаревцев В.М., 2003 р.]. Адекватність визначення рівня метаболітів NO для оцінки NO-продукуючої активності ендотелію підтверджена даними інших досліджень в експерименті [57]. Показано, що рівень метаболітів (NO<sub>2</sub>) і (NO<sub>3</sub>) досить точно відображає ступінь активності продукції NO-синтетази та кількості NO. Усі ці дані підтверджують, що для кількісного визначення активності NO в організмі вагітної достатньо визначення його метаболітів.

Визначення концентрації ФСГ та естрадіолу проводилося за допомогою наборів тест-систем фірми “Hoffmann - La Roche, Ltd.” (Швейцарія), за допомогою імунохімічної системи ACCESS, що базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США). Інгібін В визначався імуноферментним методом з використанням тест-набору «Inhibin B Gen II ELISA» (IBL International GmbH, Німеччина).

Для виявлення ознак окислювального стресу та дисбалансу ПОЛ-АОЗ проводили визначення ТБК активних продуктів ПОЛ: каталази, як основного внутрішньоклітинного антиоксиданту та церулоплазміну, як основного антиоксиданту сироватки крові. Визначення вмісту церулоплазміну проводили за реакцією окислення рефенілендіаміну церулоплазміном з наступним вимірюванням оптичної щільності на фотоколориметрі при довжині хвилі 530

нм за допомогою аналізатору і тест-системи “Cobas 6000”, Roshe Diagnostics (Швейцарія). Визначення малонового діальдегіду (МДА) проводили за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) з наступним вимірюванням оптичної щільності на фотоколориметрі порівняно з контрольною пробою при довжинах хвиль 532 та 580 нм, згідно методичних рекомендацій Наукового центру радіаційної медицини АМН України, (2007).

Концентрацію цитокінів у культуральному середовищі (супернатанта) визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних тест-систем для визначення ELISA test kit (виробник «Diaclone», Франція). Визначення показників апоптозу (sTNF-R, sFas, Bcl) проводилося з використанням набору реактивів ELISA "Diaclone" (Франція) відповідно до рекомендацій фірми виробника. Визначення рівня маркера апоптозу sFas-L Вміст sFasL у плазмі крові проводилось тест-системою “Human sFas Ligand ELISA” (Bender MedSystems, Vienna, Austria), набір реагентів призначено для кількісного визначення «sFas Ligand» людини у таких розчинах, як супернатанти або рідинах організму людини шляхом фермент-зв'язаного імуносорбентного аналізу (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA).

Розчинних міжклітинної і судинної молекули адгезії 1 (sICAM і sVCAM-1) визначали за допомогою комерційних тест-систем "Bender Medsystems" GmbH (Австрія).

**Макроскопічне та морфологічне дослідження плаценти.** Морфологічне дослідження плацент проводилося за загальноприйнятою схемою згідно методики О.П. Мілованова, (1999), що включає отримання матеріалу, мікроскопічний аналіз і подальше гістологічне дослідження [59].

Макроскопічно оцінювали весь послід. Визначалося кількість плацент, місце прикріплення пуповини до плаценти, довжина пуповини, товщина, звивистість. Зверталася увага на будову плацент, товщину, наявність петрифікатів, жирових перероджень, оцінювали стан плодової та материнської поверхні, наявність ділянок відшарування, стан і колір плодових оболонок. Для приготування мікроскопічних препаратів використовували стандартні методики

формалінової фіксації та парафіну й заливки. Препарати фарбували гематоксиліном-еозином за методом Ван-Гізона. Під час гістологічного дослідження уточнювався вид хоріальності, визначали ступінь зрілості плацент та особливості їх будови.

Для виявлення анастомозів при підозрі на СМП у пуповину одного з плодів після видавлювання крові з судин в артерії вводився еозин, а у вени гематоксилін, розведений у молоці. З центральних і периферичних відділів плаценти вирізали ділянки прямокутної форми розмірами 1х1х2-3 см через всю товщину плаценти. Отриманий матеріал фіксували 10% нейтральному формаліну і після обстеження в спиртах зі зростаючою концентрацією заливали парафіном. За допомогою мікротона заготовляли зрізи товщиною 5 мм і фарбували гематоксиліном-еозином за Ван-Гізоном.

Мікроморфометрію проводили з використанням окулярної сітки Автанділова, визначали відповідні морфометричні параметри, які характеризували функціональні і компенсаторні можливості плаценти. Проводилось визначення питомої ваги безсудинних ворсин, загальний обсяг судин; питома вага поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів, розраховували як кількість артеріо-артеріальних анастомозів [4].

**Методи статистичної обробки.** Для накопичення та систематизації первинних даних і отриманих результатів були використані електронні таблиці Microsoft Office Excel 2016. Статистичну обробку результатів було проведено з використанням ліцензованої програми «STATISTICA 10 for Windows» (розробник – StatSoft Inc). Аналіз отриманих даних та обґрунтування висновків дисертаційної роботи були проведені з використанням відповідних математичних методів статистичної обробки результатів дослідження згідно рекомендацій Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., (2003). Графічне представлення даних оформлювали за допомогою програми Microsoft Excel 2016.

Для порівняльного аналізу первинних даних, які відповідали параметрам нормального розподілу, використовували параметричний t-критерій Стьюдента відповідно рекомендацій Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., (2003). У разі

невідповідності закону нормального розподілу використовували непараметричні методи статистичного аналізу. Для кожної кількісної характеристики визначали середній рівень показника з оцінкою його варіабельності та статистичної значущості: середня арифметична (М), середньоквадратичне (стандартне) відхилення, середня похибка середньої величини (m) [19]. Для оцінки достовірності різниці показників незалежних сукупностей використовували критерій узгодженості  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса на неперервність даних. Для аналізу частотних характеристик якісних параметрів визначали абсолютне число спостережень (n) та розподіл у відсотках (%) [19].

Для порівняльного аналізу статистичної значущості різниці між групами дослідження при порівнянні частотних характеристик (якісних ознак) використовували критерій Хі-квадрат ( $\chi^2$ ). Порівняльний аналіз статистичної достовірності міжгрупової різниці для порівняння параметрів, що рідко виявлялись в групах дослідження (число спостережень – 5 і менше), використовували точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  (95% рівень значущості) [19].

Використаний комплекс методів математичної обробки матеріалу досліджень, програми та пакети прикладних програм, які використані в роботі, дозволили вивчити структуру клінічної бази даних, спланувати подальше вивчення проблеми, побудувати статистичні моделі і достовірно проаналізувати отриманий матеріал.

**Висновки до розділу.** Запропонована програма дослідження та її методичний апарат дозволили отримати репрезентативні дані, вирішити поставлені завдання, отримати достовірні результати, покладені в основу обґрунтування і розробки медико-організаційного алгоритму ведення вагітності двійнею з метою прогнозування, профілактики та ранньої діагностики акушерських і перинатальних ускладнень у цих вагітних.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНІ РИСИ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ НАСУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Минуло майже 30 років, як вийшла в світ остання вітчизняна монографія, що висвітлювала широке коло важливих теоретичних і клінічних аспектів акушерської тактики у жінок з багатопліддям [104]. За цей час в акушерстві відбулось багато позитивних зрушень, від поширення лікувально-діагностичних можливостей практичної медицини, до збільшення та вдосконалення наявного наукового досвіду. На сьогодні, багатоплідна вагітність залишається однією з актуальних проблем, а за кількістю акушерських та перинатальних ускладнень, вона безперечно належить до гестації високого ступеню ризику [2]. Так, у 70-85% жінок з багатопліддям має місце обтяжений перебіг вагітності, причому частота деяких ускладнень виявляється в 2-3 рази вищою, ніж при гестації одним плодом [116]. Популяційні дослідження, проведені в 13 європейських країнах, показали, що частота материнської смертності при багатоплідді в порівнянні з вагітністю одним плодом зростає в 2,9 рази [375]. І хоча пологи двома (й більше) плодами становлять в середньому 1-2% від загальної кількості пологів у світі, в той же час вони зумовлюють від 9 до 12% сукупних перинатальних втрат [44, 176, 212]. Все це безумовно потребує, як пильної уваги з боку лікарів акушерів-гінекологів та неонатологів, динамічного аналізу й узагальнення з боку науковців, так і своєчасного й адекватного реагування з боку організаторів охорони здоров'я.

Згідно даних світової статистики, частота багатоплідної вагітності значно варіює по країнах і регіонах. При цьому, частота монозиготних двієнь є відносно стабільною й становить 3,5-5 випадків на 1000 вагітностей. Розбіжності між країнами в рівні багатопліддя обумовлюються головним чином частотою дизиготних двієнь, що залежить від генетичної схильності

(расової приналежності жінки) й збільшується з віком матері та паритетом. Привертає увагу різкий ріст числа багатоплідних вагітностей в усьому світі за останні 30 років, переважно за рахунок дизиготних [9, 11, 53]. Так, за даними Центру медичної статистики США, за період між 1980 й 1996 р. кількість вагітностей двійнею в цій країні зросла на 47%, а кількість вагітностей трьома й більше плодами збільшилась майже в 4 рази [381, 383]. Подібна ситуація спостерігається й в інших економічно розвинутих країнах. Частково це пов'язується зі збільшенням відсотку вагітностей у жінок віком понад 30 років, частково – з розширенням застосування для лікування неплідності гормональних препаратів, що стимулюють овуляцію, а також (головним чином) – використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), таких як IVF й ЕТ. Згідно існуючих даних використання ДРТ при лікуванні неплідності в 20 разів збільшує ризик вагітності двійнею й в 400 разів – ризик вагітності трьома й більше плодами [13, 364].

В цьому зв'язку, на нашу думку викликає певний науковий інтерес наведений далі клініко-статистичний аналіз частоти, структури та наслідків багатоплідних гестацій в Україні за останні 20 років в цілому, так саме як і визначення місця багатопліддя в структурі вагітностей отриманих завдяки використанню ДРТ.

### **3.1. Аналіз даних державних і галузевих статистичних звітів медичних закладів МОЗ України та матеріалів Національного реєстру ДРТ**

Враховуючи існуючі світові тенденції щодо збільшення частоти багатоплідних гестацій, на першому етапі досліджень ми вирішили проаналізувати динаміку змін питомої ваги багатопліддя в Україні, починаючи з 1990 року. Для більш наочного сприйняття отриманих даних, результати наводили по областям та Україні в цілому, за наступні проміжки часу: з 1990 по 1994 рр., з 1995 по 1999 рр. та з 2000 по 2003 рр. включно (Рис. 3.1).

Як видно з представлених даних, 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%. Слід зауважити, що цей показник має дещо узагальнений характер, так як в свою чергу залежить від декількох факторів: частоти багатоплідних гестацій в регіоні, кількості жінок з багатопліддям, які доносили вагітність до 28 тижнів і загальної кількості пологів. Тобто, наведені на Рис. 3.1 дані симбіотично відображають, як зростання частоти багатопліддя в цілому, так і спроможність лікувальних закладів до адекватного ведення гестації та пологів у таких пацієнток.

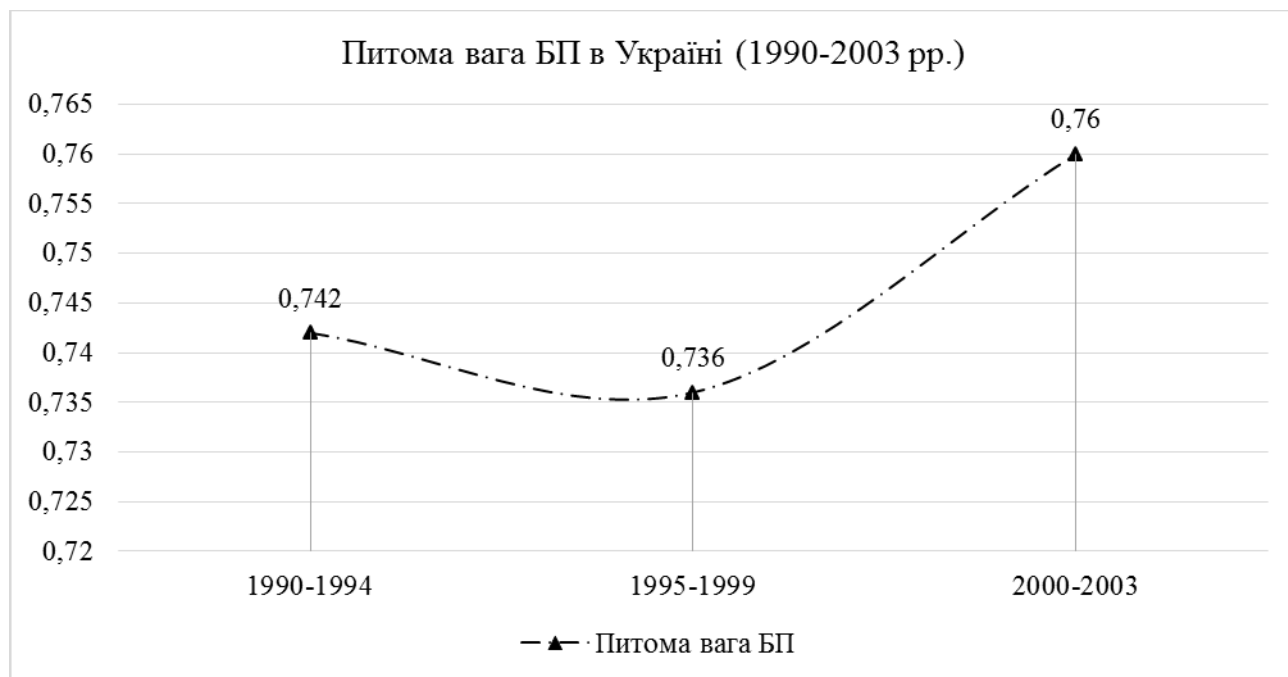


Рис. 3.1. Зміни частоти багатопліддя в Україні (1990-2003 рр.)

Питома вага пологів декількома плодами за означений проміжок часу коливалась в досить широких межах: від 0,48 в Луганській – до 1,02 в Закарпатській області. Слід зазначити, що деякі регіони (Луганська, Миколаївська, Запорізька, Волинська області) виявились досить стабільними відносно досліджуваних показників. В Кіровоградській, Херсонській, Чернівецькій областях питома вага багатопліддя серед загальної кількості

пологів зазнала від’ємних змін. А найбільш виразне збільшення частоти багатоплідних пологів зареєстровано в Київській, Рівненській, Тернопільській, Закарпатській, Львівській областях, АР Крим та місті Києві, де приріст відповідних показників склав від 5,7% (АР Крим) до 32,4% (м. Київ). На нашу думку такі високі темпи зростання можуть бути пов’язані в першу чергу з активним функціонуванням в цих регіонах репродуктивних центрів та спеціалізованих кабінетів планування сім’ї, з відповідно частішим використанням широкого спектру гормональних медикаментозних засобів і наявного арсеналу ДРТ (Рис. 3.2).

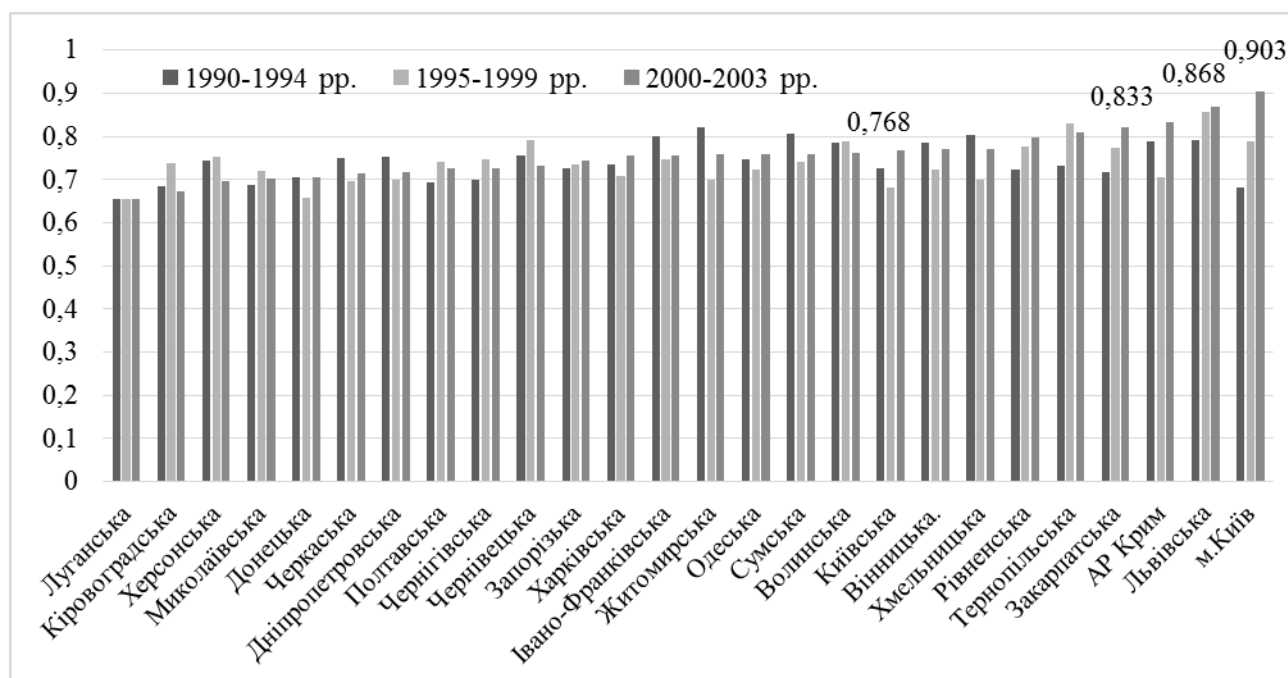


Рис. 3.2. Частота багатопліддя в регіонах України (1990-2003 pp.)

Крім того, як було зазначено раніше, збільшення питомої ваги багатоплідних пологів можна вважати опосередкованим показником роботи практичної ланки охорони здоров’я, а саме – можливості належного клінічного моніторингу протягом гестації за вагітними з багатопліддям, наявності необхідної лабораторної та апаратної бази для їх обстеження й розродження та дієвості існуючих організаційних механізмів надання акушерської допомоги цій когорті пацієнтів. Зокрема, невідома частота багатоплідних вагітностей в

популяції, що перервались до 28 тижнів, крім того, більша кількість випадків багатопліддя при яких в ранніх термінах була здійснена ембріоредукція або відбулась спонтанна резорбція/загибель одного з ембріонів/плодів до початку перинатального періоду в подальшому спостерігалась та фіксувалась в статистичних звітах як “вагітність одним плодом”, позбавляючи не тільки науковців можливості дослідити справжню частоту багатопліддя серед жіночого населення нашої країни, але й унеможливлюючи адекватну трактовку ряду патологічних станів в неонатальному періоді та повноцінне спостереження за такими дітьми в подальшому, комплексну та патогенетично обґрунтовану оцінку стану їх здоров'я, фізичного, розумового, психо-емоційного розвитку тощо.

Цікаві дані, також, було отримано при вивченні змін кількісного співвідношення областей в залежності від питомої ваги багатоплідних пологів в них (Рис. 3.3).

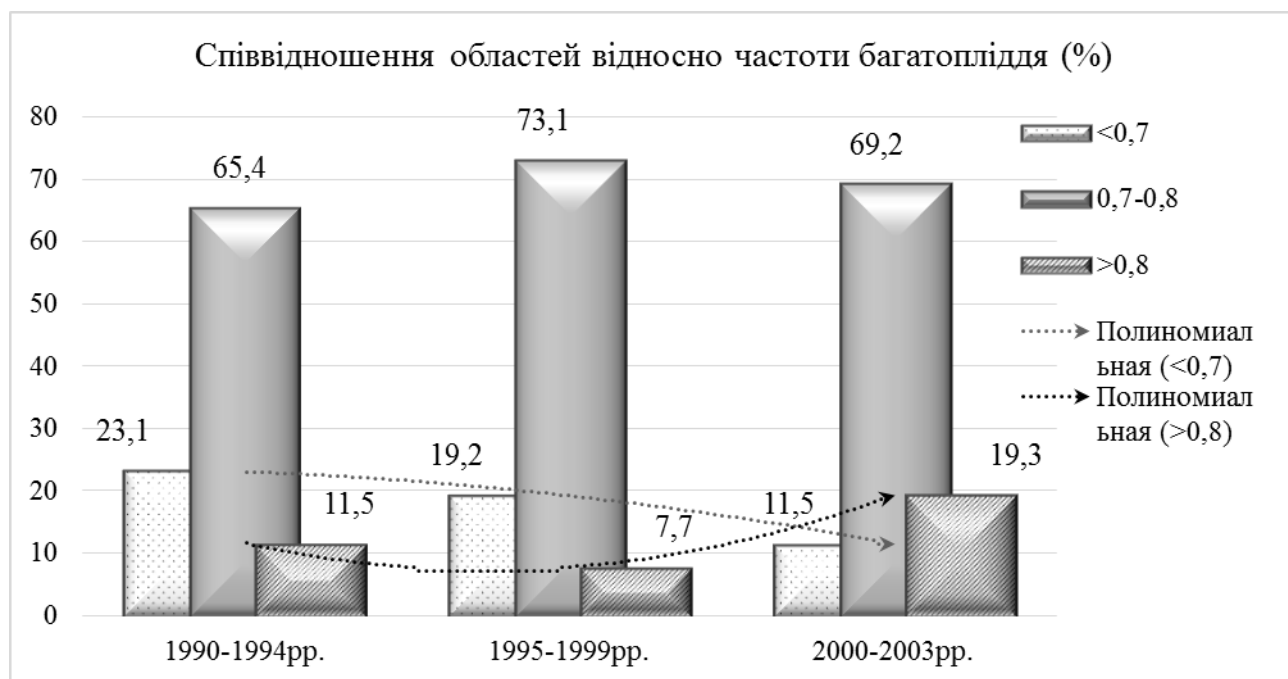


Рис. 3.3. Кількість регіонів залежно від частоти багатопліддя (1990-2003 рр.)

Так, якщо умовно розділити існуючі в Україні регіональні показники на групи з низькою (питома вага пологів декількома плодами <0.7), середньою

( $0.7 \leq$  питома вага пологів декількома плодами  $\leq 0.8$ ) та високою (питома вага пологів декількома плодами  $> 0.8$ ) частотою багатопліддя, то протягом останніх років виявляється переконлива тенденція до зменшення кількості областей з низькими показниками багатопліддя в 2 рази на тлі збільшення в 1,7 рази відсоткового вмісту регіонів з високими рівнями багатоплідності. Група областей з середніми рівнями багатоплідних пологів у відсотковому вигляді залишається відносно стабільною, хоча також має певний рівень зростання (3,8%).

На наступному етапі нашого ретроспективного дослідження ми вирішили дослідити частоту виникнення гестацій двома та більше плодами під час застосування ДРТ, а також клінічні наслідки їх завершення (Рис. 3.4).

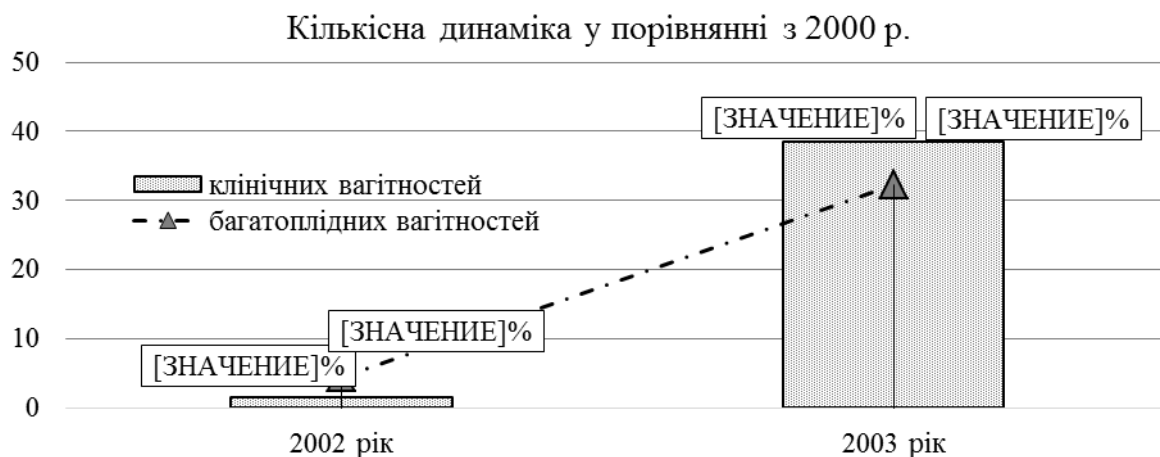
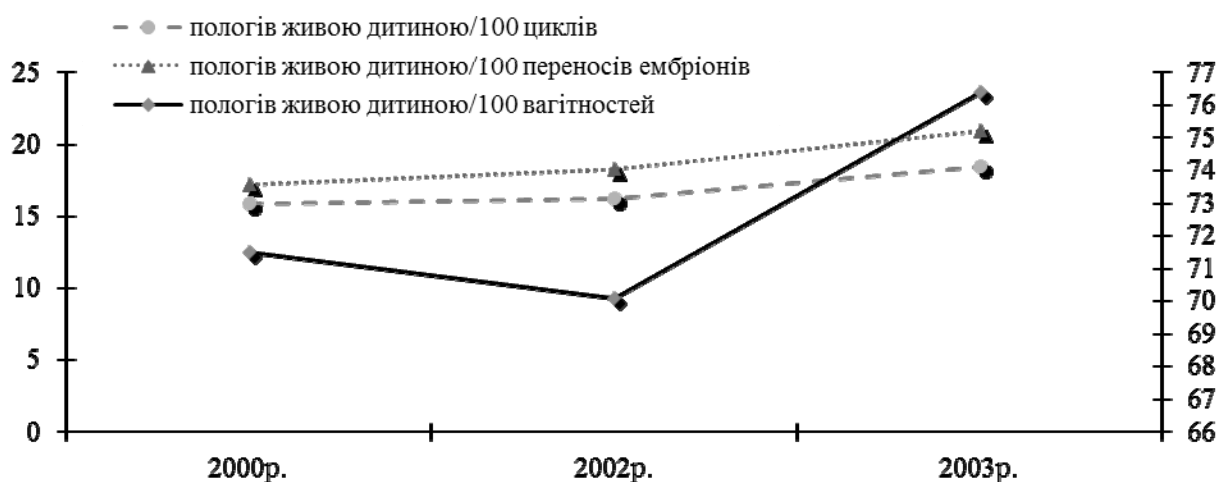


Рис. 3.4. Клінічні наслідки вагітностей при застосуванні ДРТ (%).

Існуючі дані світової літератури, як було наголошено раніше, демонструють значний приріст багатоплідних гестацій серед пацієнток, які підлягали процедурам IVF та ЕТ [5, 9]. Так, наприклад, у США 32% пологів після IVF і ЕТ припадає на пологи двійнею, а 7% – трійнею та більше [8]. Аналогічні показники наводяться й більшістю європейських центрів ДРТ. В Україні подібний аналіз дотепер не проводився.

Отже, як видно з даних Рис. 3.4, починаючи з 2000р. відбувалось прогресивне зростання, як кількості процедур, що здійснювались існуючими на Україні центрами ДРТ, так і якісних показників їх роботи. Так, загальний відсоток отриманих при цьому “клінічних вагітностей” за останні 4 роки збільшився на 38,5%, а кількість багатоплідних гестацій – на 32,2%. І хоча питома вага багатопліддя серед загального числа вагітностей за ці роки не зазнала суттєвих змін, проте питома вага багатоплідних пологів у даного контингенту пацієнток збільшилась на 15,4%, що є достатньо показовим, особливо на тлі зменшення частоти пологів одним плодом на 7,7%. 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 2000р. доля пологів двома живими плодами відносно загальної кількості багатоплідних пологів складала 89,6%, то в 2003р. – вже 92,1% (Рис. 3.5).

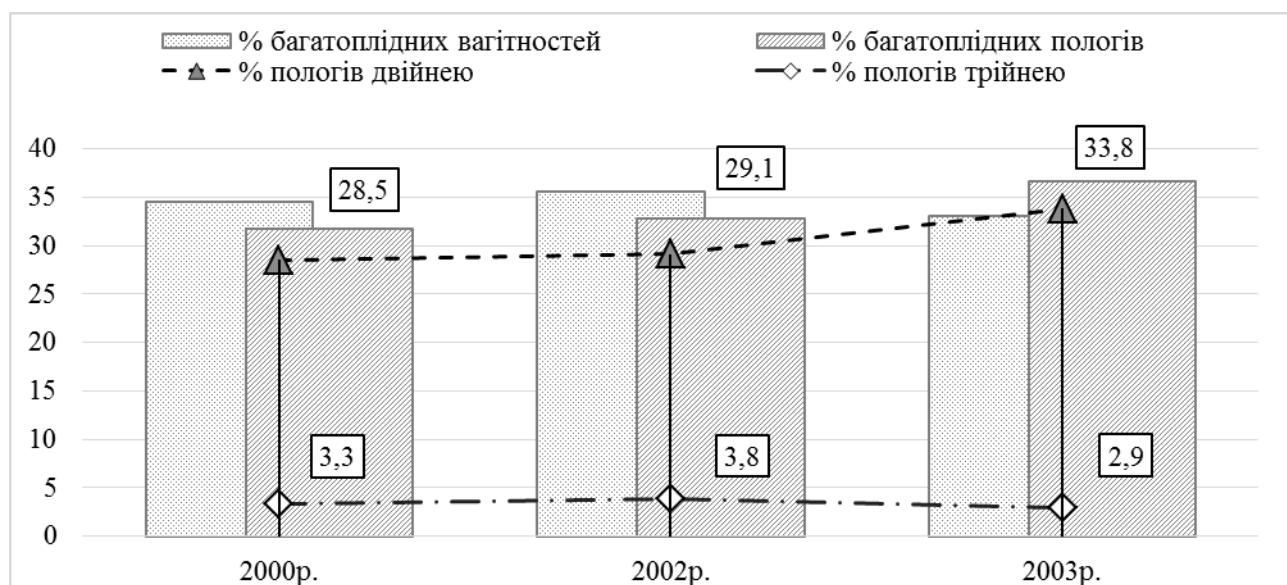


Рис. 3.5. Частота та наслідки багатопліддя при застосування ДРТ (%).

Для оцінки впливу клінічної активності центрів ДРТ на рівень багатопліддя в країні в цілому, були проаналізовані показники 2003р. Загальна кількість багатоплідних пологів в 2003р. в Україні склала 3167 випадків, в тому числі – 101 у жінок на тлі застосування ДРТ. Таким чином, питома вага пологів декількома плодами після ДРТ становить 3,2%, що значно нижче, ніж в більшості розвинутих країн світу. Водночас, цей показник набуває іншого змісту, якщо вказати, що питома вага усіх пологів при застосуванні допоміжних репродуктивних процедур в 2003 р. склала лише 0,07% відносно загального числа пологів в Україні. В більшості країн світу, де репродуктивна медицина почала активно розвиватись набагато раніше, усвідомлюючи ризики що несе багатоплідність, обмежили на законодавчому рівні кількість ембріонів, що переносяться в порожнину матки під час одного циклу і таким чином намагались стримати подальше зростання частоти багатопліддя ятрогенного генезу [379, 397]. В Україну ця практика прийшла дещо пізніше, отже наш науковий інтерес полягав у подальшому визначенні впливу зазначених обмежень на загальні показники частоти багатоплідних гестацій в нашій країні (Рис. 3.6).

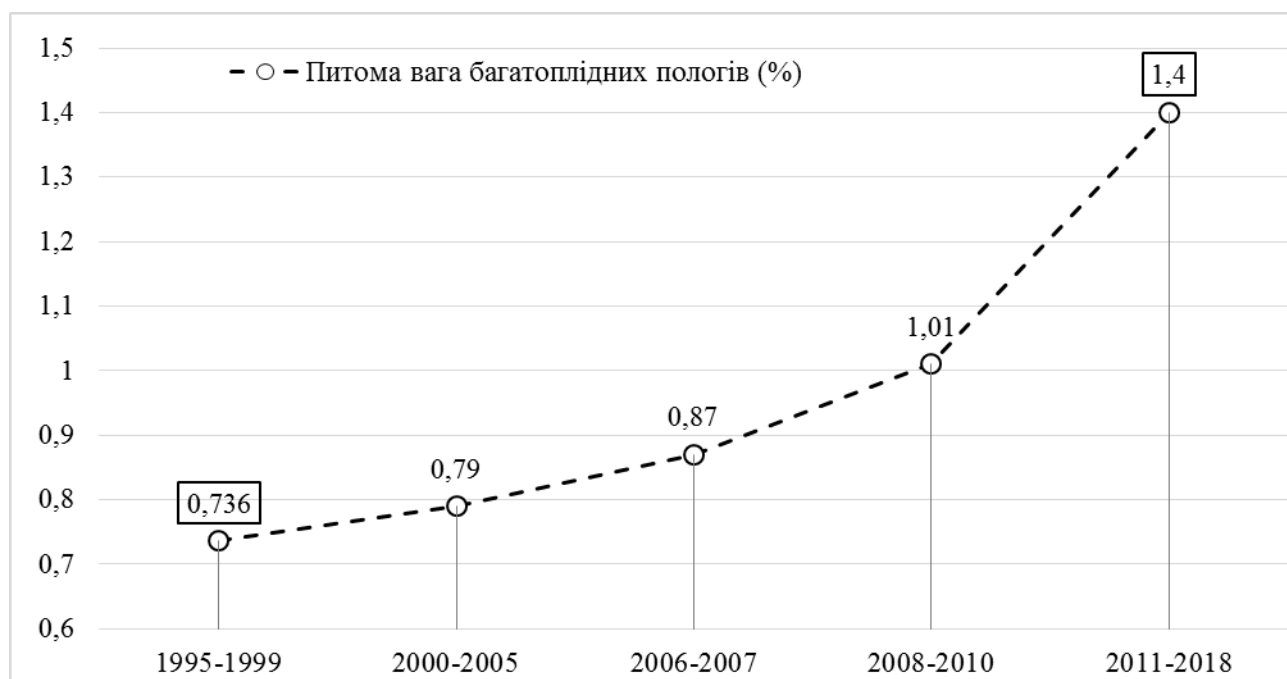


Рис. 3.6. Зміни в частоті багатопліддя в Україні за останні 20 років (%).

Нажаль, в Україні на відміну від більшості розвинутих країн світу досі не існує національного реєстру багатоплідних вагітностей й пологів, отже дослідження частоти і структури багатопліддя на національному рівні лишаються обмеженими єдиним показником, що фіксується в щорічних статистичних звітах МОЗ, а саме – питомою вагою багатоплідних пологів.

Слід зауважити, що при такому підході абсолютно неможливо дослідити наслідки таких вагітностей, наявність та ступінь вираженості акушерських і перинатальних ускладнень, стан новонароджених та особливості подальшого розвитку і здоров'я дітей, які народились від матерів з різним ступенем та генезом таких гестацій.

Між тим, навіть поверхневий аналіз наявних даних демонструє геометричне зростання частоти багатоплідних пологів в Україні. Так, якщо за період з 1995 по 2005 рр. питома вага багатоплідних пологів збільшилась на 7,3%, то за наступні 5 років (з 2005 по 2010 рік) відбулось зростання цього показника на 28%, а за період з 2010 по 2018 рр. приріст багатопліддя склав вже 39%.

Таким чином, як свідчать наведені дані, лише частота “верифікованого пологам” 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 їх акушерські та перинатальні наслідки.

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 (Рис. 3.7) та рівня народжуваності в цілому (Рис. 3.8).

Отже, як видно з наведених даних кількість жіночого населення репродуктивного віку за останні 5 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 приймають рішення про народження дитини. Таким чином народжуваність в Україні тільки за останні 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.

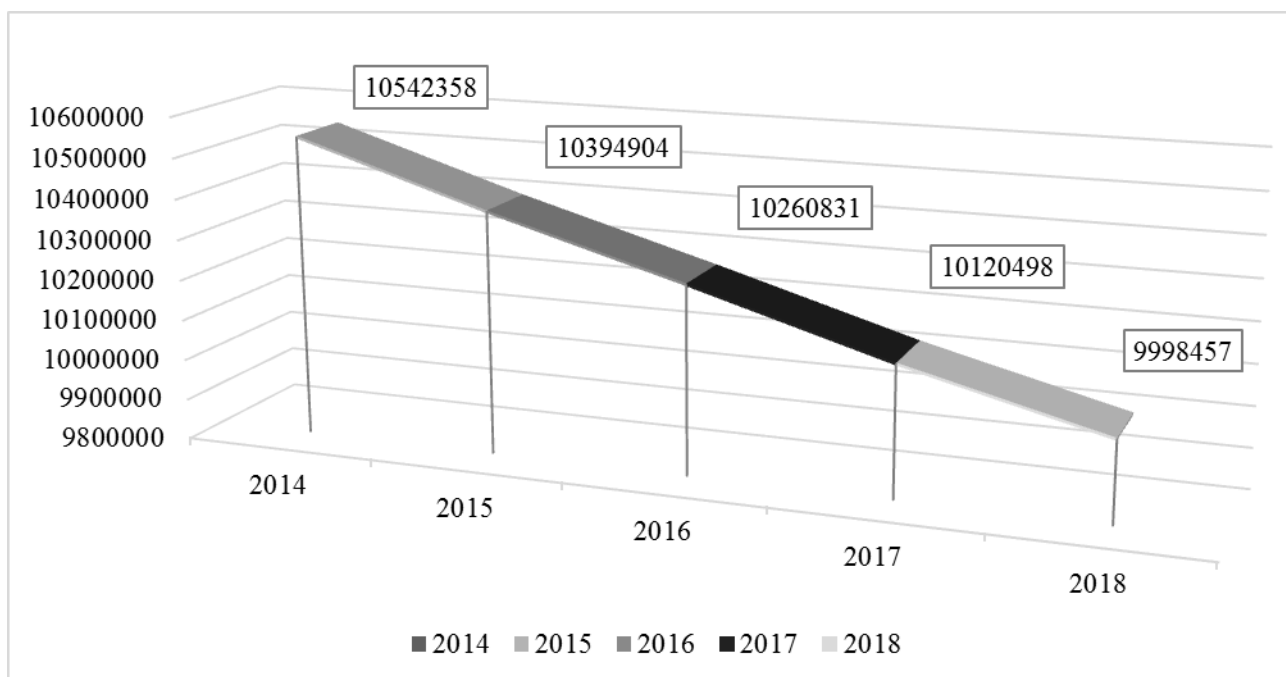


Рис. 3.7. Кількість жінок репродуктивного віку в Україні (15-49 рр.)



Рис. 3.8. Динаміка народжуваності в Україні

Така дисоціація між кількістю жіночого населення, рівнем народжуваності та прогресивно зростаючою питомою вагою багатоплідних пологів досі не знайшла однозначного наукового обґрунтування, але цілком очевидно, що якщо означена тенденція буде продовжуватись, практична медицина чим далі тим більше 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 важливим, як з медичної так і соціально-демографічної точок зору.

**Висновки.** Резюмуючи результати здійсненого нами статичного дослідження, слід зауважити, що в Україні, як і більшості європейських країн, протягом останніх 30 років спостерігається зростання частоти багатоплідних гестацій і пологів, що проявляється в збільшенні їх питомої ваги, як в окремих регіонах, так і країні в цілому. Водночас, збільшується відсоток областей, де частота багатопліддя перевищує наявні середньопопуляційні показники. Певна роль в цьому належить активній клінічній діяльності репродуктивних центрів та використанню з метою лікування неплідності широкого спектру гормональних препаратів і методик екстракорпорального запліднення (IVF та ET). Між тим, слід зауважити, що існуючі на сьогодні форми медичної звітної документації позбавляють організаторів охорони здоров'я та науковців можливості більш глибокого аналізу клінічних та перинатальних наслідків багатоплідних гестацій, зокрема, рівнів материнської та перинатальної смертності, частоти та ступеню важкості найбільш поширених форм акушерських ускладнень під час вагітності та пологів, структури неонатальної та ранньої дитячої захворюваності в даній когорті пацієнток. В останні роки темпи зростання частоти багатопліддя набули геометричної прогресії склавши за період 2000-2010 рр. 28%, а з 2010 по 2018 рр. майже 40% не зважаючи на поширення практики обмеження кількості ембріонів під час одного переносу в

циклах ДРТ. Водночас в Україні розвиваються негативні тенденції щодо зменшення кількості жіночого населення репродуктивного віку та зниження показника народжуваності майже на чверть протягом лише останніх 5 років. Подібний розвиток подій без застосування обґрунтованих та контингент-орієнтованих комплексних заходів може найближчим часом призвести до демографічної кризи та надмірного навантаження системи надання спеціалізованої акушерсько-гінекологічної допомоги населенню внаслідок зростаючої складності і вартості медичних послуг. Тому, спираючись на наявний світовий досвід і враховуючи специфіку соціально-демографічної ситуації в Україні, вважаємо доцільним продовження наукового пошуку з метою розробки та доповнення організаційних алгоритмів і клінічних схем супроводження гестації та перинатальної охорони плода у жінок із багатоплідною вагітністю.

### **3.2. Аналіз клініко-статистичних показників надання медичної допомоги вагітним з багатоплідними гестаціями**

Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних, здійснено на підставі вивчення медичної документації та архівних даних КЗ КОР «КОЦОЗМтаД»/КНП КОР «КОПЦ» (300 історій пологів) та КМЦРПМ/КНП КМЦРПМ (70 історій пологів) за період з 2000 по 2010 рр. Результатом аналізу стало визначення частоти, уточнення структури та встановлення термінів виникнення найбільш поширених акушерських і перинатальних ускладнень, а також виділення факторів ризику щодо розвитку акушерської та перинатальної патології під час вагітності двійнею.

Вивченню підлягали індивідуальні амбулаторні картки, історії пологів та карти розвитку новонароджених. Крім того, враховували результати клініко-лабораторних та функціональних обстежень, отримані внаслідок безпосереднього спостереження за плином гестації у таких вагітних та динамічним наглядом за їх новонародженими.

Усього за звітний період в КОЦОЗМтаД відбулось 20597 пологів. Серед них – 458 від багатоплідних вагітностей. В структурі багатопліддя 96,3% склали двійні та 3,7% – трійні (441 пологи двійнею та 17 – трійнею). При цьому, 59% (270 жінок) були першовагітними, а 41% (188 жінок) повторновагітними. У 86,9% випадків (398 жінок) багатопліддя носило спонтанний характер, а в 13,1% спостережень (60 жінок) – виникло внаслідок використання ДРТ. Загальна частота багатоплідних пологів за досліджувані роки склала 2,2%, причому існувала певна ( $p < 0,05$ ) тенденція до її зростання. Так, якщо в 2001 р. в КОЦОЗМтаД питома вага багатоплідних пологів складала 1,2% то в 2005 р. вона збільшилась до 1,7%, а в 2010 р. – 3,57%, що майже втричі перевищило існуючий показник в цілому в країні (1,01%). Аналогічна динаміка була відмічена нами і в КМЦРПМ, де частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48% до 1,89% (Рис. 3.9).

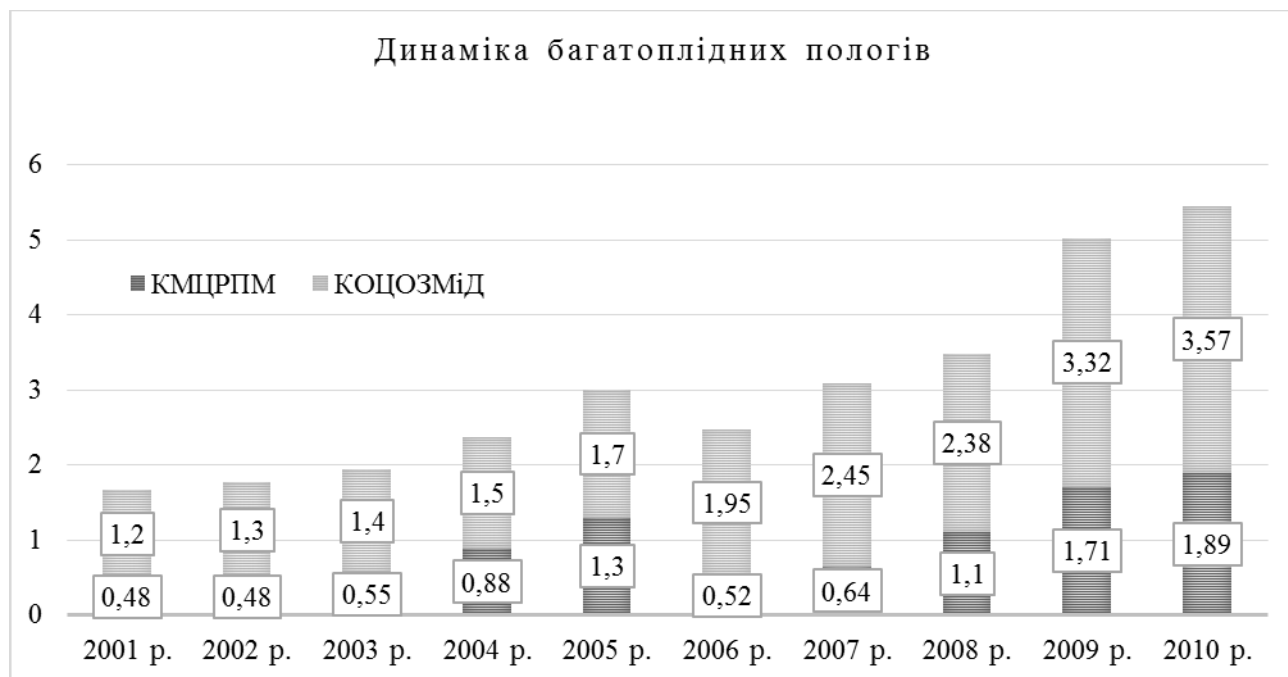


Рис. 3.9. Зростання частоти багатоплідних пологів за 2001-2010 рр. (%).

Отже, в обох клініках на базі яких проводились наші дослідження відбулось достовірне зростання частоти багатоплідних вагітностей і пологів як в кількісному так і відсотковому їх вимірах, і якщо в КОЦОЗМтаД приріст за

10 років дорівнював 200% то в КМЦРПМ питома вага багатоплідних пологів збільшилась майже в 4 рази ( $p < 0,05$ ), в тому числі за рахунок більшого відсотку вагітних із багатопліддям після лікування неплідності шляхом ДРТ (29 пацієток – 41,4%). В цілому, одні пологи двійнею припадали на 58 пологів від одноплідних вагітностей, та одні пологи трійнею – на 25 пологів двійнею, що було в 1,5 та 3,5 рази частіше, ніж встановлено загальновідомим правилом W.William & Yr.Beck. Така висока частота багатоплідних гестацій та пологів (переважно неятрогенного походження) може бути зумовлена в першу чергу специфікою лікувальних закладів, в яких зазвичай концентруються вагітні з високим ступенем акушерського та перинатального ризику з усієї Київської області та м. Києва. Водночас, приймаючи до уваги виявлену нами тенденцію до прогресивного збільшення багатоплідних пологів в різних регіонах та в країні в цілому на протязі 2010-2018 рр. ми вважали доцільним розширити глибину пошуку і простежити динаміку цього показника в Київській області в означений проміжок часу (Рис. 3.10).

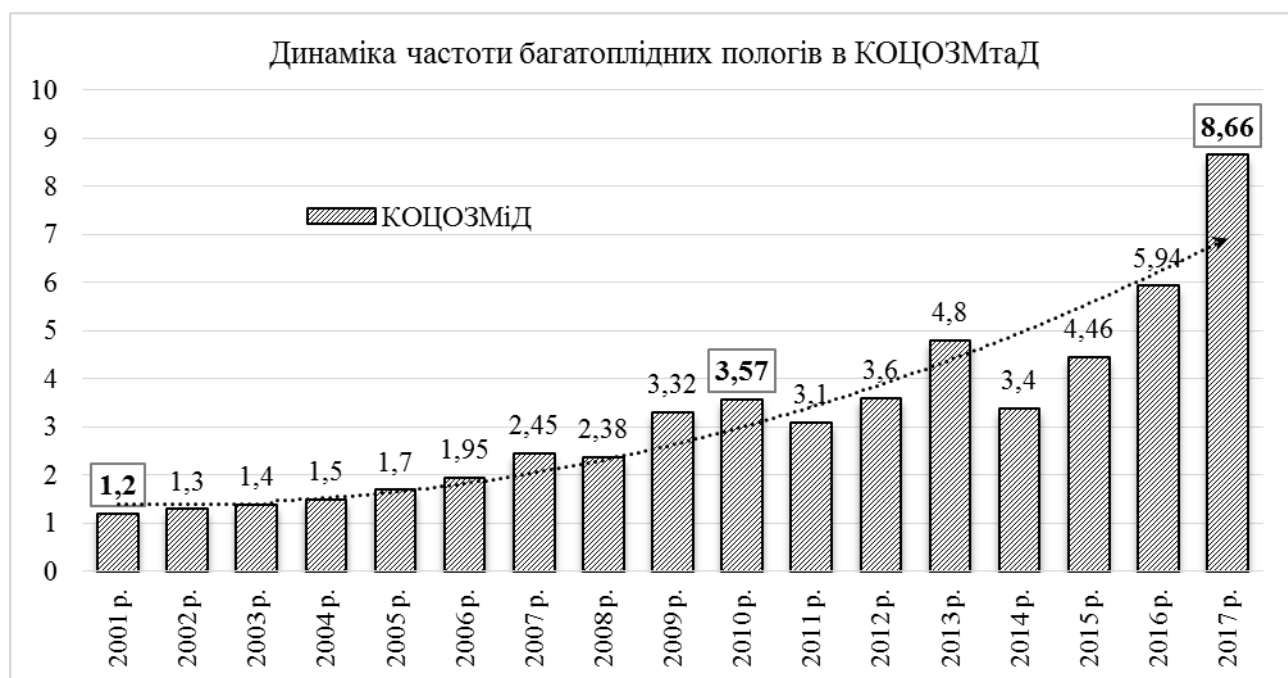


Рис. 3.10. Динаміка багатоплідних пологів в КОЦОЗМтаД (%).

Таким чином, як свідчать отримані нами дані, в КОЦОЗМіД протягом останніх 20 років відбулось зростання 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 майже втричі. Така висока частота багатопліддя корелювала з існуючою світовою тенденцією, проте в 2017 р. мало місце переважання загальнонаціонального показника в понад 6 разів, що могло бути наслідком вжитих нами заходів щодо регіоналізації перинатальної допомоги та концентрації в нашому лікувальному закладі пацієток високого ступеню акушерського і перинатального ризику з усього столичного регіону, зокрема з двоплідними гестаціями.

Середній вік жінок з багатоплідністю склав  $26,3 \pm 2,1$  роки, при цьому у першовагітних цей показник був дещо нижчим та дорівнював  $23,7 \pm 2,1$  роки, а у повторновагітних становив  $30,2 \pm 2,6$  років. Середній вік жінок, які завагітніли з використанням ДРТ склав  $30,2 \pm 2,6$  років, тобто не відрізнявся від показників в групі повторновагітних з багатопліддям неятрогенного генезу. Суттєвих розбіжностей у соціальному складі серед означених вагітних не було.

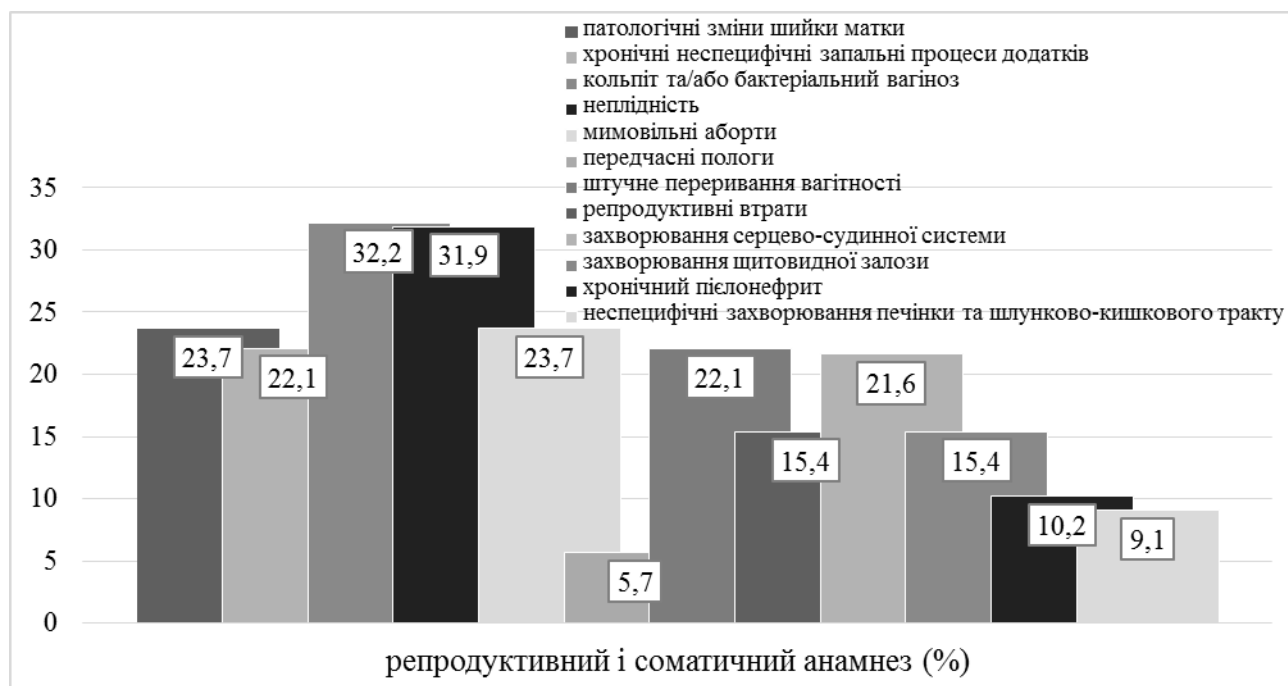


Рис. 3.11. Особливості прегравідарного фону у вагітних з багатопліддям.

Ретроспективний аналіз (n=370) особливостей прегравідарного фону серед вагітних з багатопліддям продемонстрував високу частоту генітальної 192 (51,8%) й екстрагенітальної 177 (47,8%) патології (Рис. 3.11).

При цьому, в структурі гінекологічної захворюваності частіше інших зустрічались патологічні зміни шийки матки 88 (23,7%) і хронічні неспецифічні запальні процеси додатків 82 (22,1%). Майже кожна третя жінка мала анамнестичні посилення на запальні ураження слизової оболонки піхви, але відсутність задокументованого бактеріологічного обстеження не дозволила нам зробити висновки, відносно домінуючих етіопатогенетичних чинників цих процесів. В цілому, обтяжений репродуктивний анамнез був відзначений майже у 296 (80,0%) пацієнток, в тому числі: 118 (31,9%) – безпліддя, 88 (23,7%) – мимовільні аборти, 21 (5,7%) – передчасні пологи. Кожна п'ята жінка мала в анамнезі штучне переривання вагітності (22,1%), а кожна сьома (15,4%) – репродуктивні втрати під час попередніх гестацій. Найбільш поширеними формами супутньої соматичної патології були міокардіодистрофія 80 (21,6%), захворювання щитовидної залози 57 (15,4%); нейроциркуляторна астенія 47 (12,7%); хронічний пієлонефрит 38 (10,2%), а також неспецифічні захворювання печінки та шлунково-кишкового тракту 34 (9,1%).

Слід зауважити, що ускладнений перебіг гестації мав місце в 100% випадків, у всіх жінок з багатоплідною вагітністю. Найбільш типовими ускладненнями при цьому були: гестаційна анемія 291 (78,6%), загроза переривання в II триместрі 161 (43,5%), загроза передчасних пологів 204 (55,1%), плацентарна недостатність 171 (46,2%), що у 84 випадках (22,7%) супроводжувалась ознаками затримки розвитку плодів (Рис. 3.12).

Частота прееклампсії різного ступеню важкості склала 52,4% (194 пацієнтки), що вдвічі перевищувало існуючі середні показники в м. Києві та в 4-5 разів відповідні Європейські дані. Варто відмітити, що в досліджуваній групі вагітних і породіль не було жодного випадку еклампсії, що ймовірно слід вважати одним з індикаторів якості надання допомоги таким вагітним, своєчасності госпіталізації та розродження тощо.

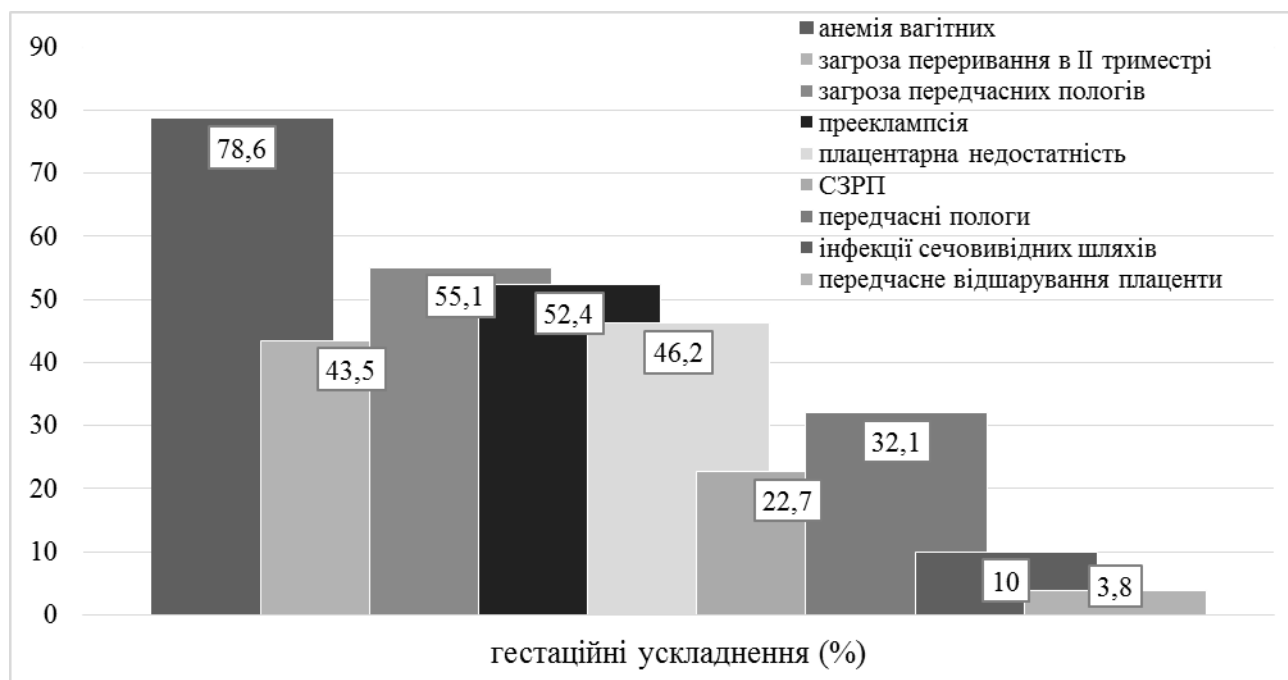


Рис. 3.12. Особливості перебігу гестації у вагітних з багатопліддям (%).

Кожна десята вагітна з багатоплідністю відмічала загострення хронічних захворювань сечовидільної системи запальної етіології (включаючи безсимптомну бактеріурію вагітних), що також суттєво перевищувало існуючі світові показники. Таке грізне ускладнення вагітності як передчасне відшарування плаценти в нашому дослідженні зустрічалось у 14 пацієнток (3,8%) та в 5 разів перевищувало його частоту в середньому в Україні. Згідно існуючим літературним даним, частота передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у вагітних з багатопліддям в розвинутих Європейських країнах дорівнювала 1,95%, що було майже в 2 рази меншим ніж серед пацієнток, які підлягали нашому спостереженню. Не зважаючи на вжиті лікувальні заходи, частота передчасних пологів склала 32,1% (119 жінок). Інакше кажучи, кожна третя багатоплідна вагітність закінчилась раніше встановленого терміну. Така частота передчасних пологів у жінок з багатопліддям, хоча й не перевищує світові показники (від 26% до 56%), але виявляється значно більшою, ніж існуючий в нашому регіоні середньостатистичний рівень передчасного переривання вагітності (6,2%).

Пологи через природні статеві шляхи відбулись у 266 жінок (71,9%) випадків, при цьому екстракція за тазовий кінець або зовнішньо-внутрішній поворот на голівку при народженні другого плода мали місце у 21 пацієнтки, або трохи менше ніж в кожному десятому випадку багатоплідних пологів (7,9%). Частота оперативного розродження серед вагітних з двійнями склала 28,1% (104 випадки), що в 2,2 рази перевищило існуючі на тому етапі середні показники використання цієї акушерської операції в Україні в цілому (12,8%).

Кесарів розтин в плановому порядку виконувався 82 вагітним, або в 78,8% розроджень оперативним шляхом. Слід зазначити, що найчастіше операція виконувалась за сукупними показаннями, які враховували: високий ступінь перинатального ризику, обтяжений репродуктивний анамнез, використання ДРТ, ускладнений перебіг гестації, тазове або косе передлежання першого плода, важкий СЗРП, існування рубця на матці, міопію високого ступеню з патологічними змінами на очному дні, декомпенсовані форми екстрагенітальної патології (Рис. 3.13).

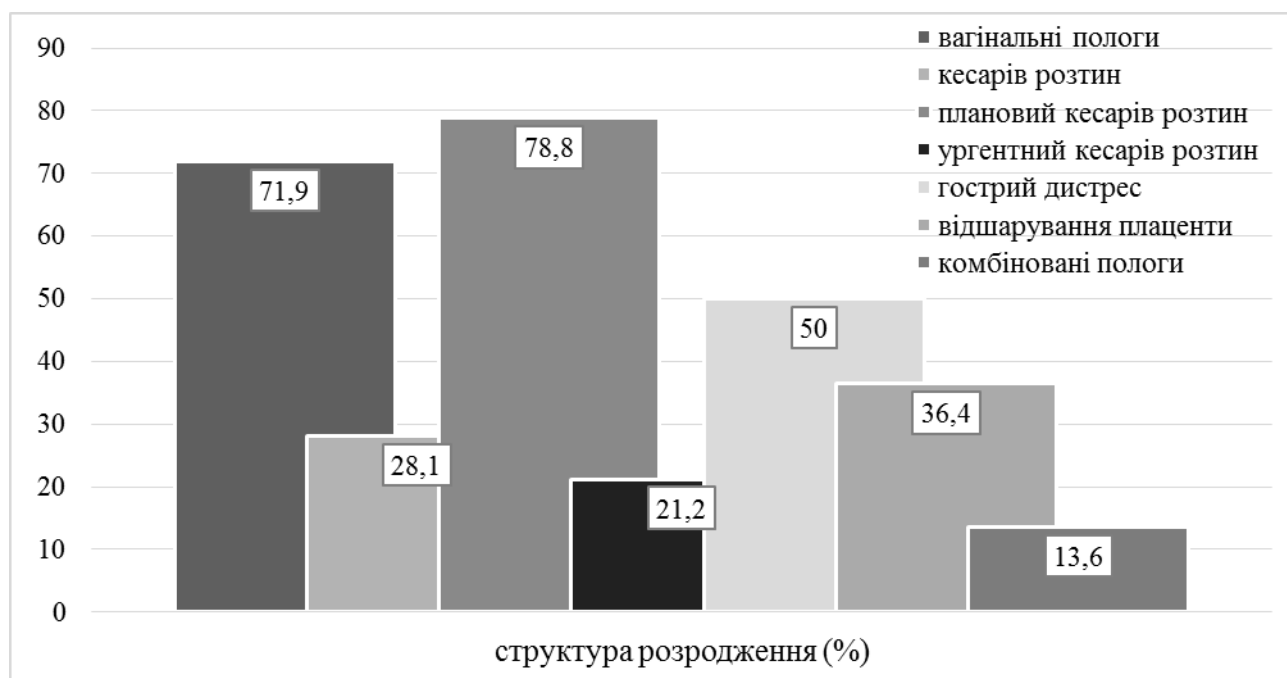


Рис. 3.13. Особливості перебігу пологів у вагітних з багатопліддям (%).

Ургентними показаннями до кесарева розтину були: гострий дистрес одного або обох плодів 11 (10,6% оперативних розроджень та 50% в структурі ургентних оперативних втручань), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти 8 (7,7% оперативних розроджень та 36,4% в структурі ургентних показів) при відсутності умов для негайного розродження через природні пологові шляхи, в 3 випадках мали місце комбіновані пологи із народженням першої дитини через природні пологові шляхи та ургентним виконанням кесарева розтину для народження другої дитини (2,9% оперативних розроджень та 13,6% від загальної кількості ургентних кесаревих розтинів).

Найбільшу увагу, враховуючи мету даного дослідження, приділяли аналізу перинатальних наслідків розродження при багатоплідній гестації.

Обтяжений прегравідарний фон та ускладнений перебіг самої гестації у певній мірі мали наслідком неспроможність компенсаторно-пристосувальних реакцій організму вагітної забезпечити повноцінне формування й адекватну функціональну активність одночасно декількох фетоплацентарних комплексів. Наслідком подібних зрушень в єдиній системі мати-плацента-плід могло бути виникнення відносної плацентарної недостатності з помірним перфузійним та метаболічним дефіцитом. У більш виражених клінічних випадках мав місце розвиток важких форм плацентарної недостатності, що зазвичай супроводжувалась внутрішньоутробною затримкою розвитку одного або декількох плодів.

Так, згідно отриманих нами результатів, 300 дітей (40,5%) від багатоплідних гестацій при народженні мали вагу <2500 г., а ще в 16 випадках (2,2%) їх маса не перевищувала 1500 г.. Тобто, народження дітей з низькою вагою при багатоплідді (42,7%) зустрічалось в 6 разів частіше, ніж при вагітності одним плодом (7,1%). В той же час, загальновідомим є факт, що саме народженню маловісних дітей належить провідне місце в структурі перинатальних втрат (Рис. 3.14).

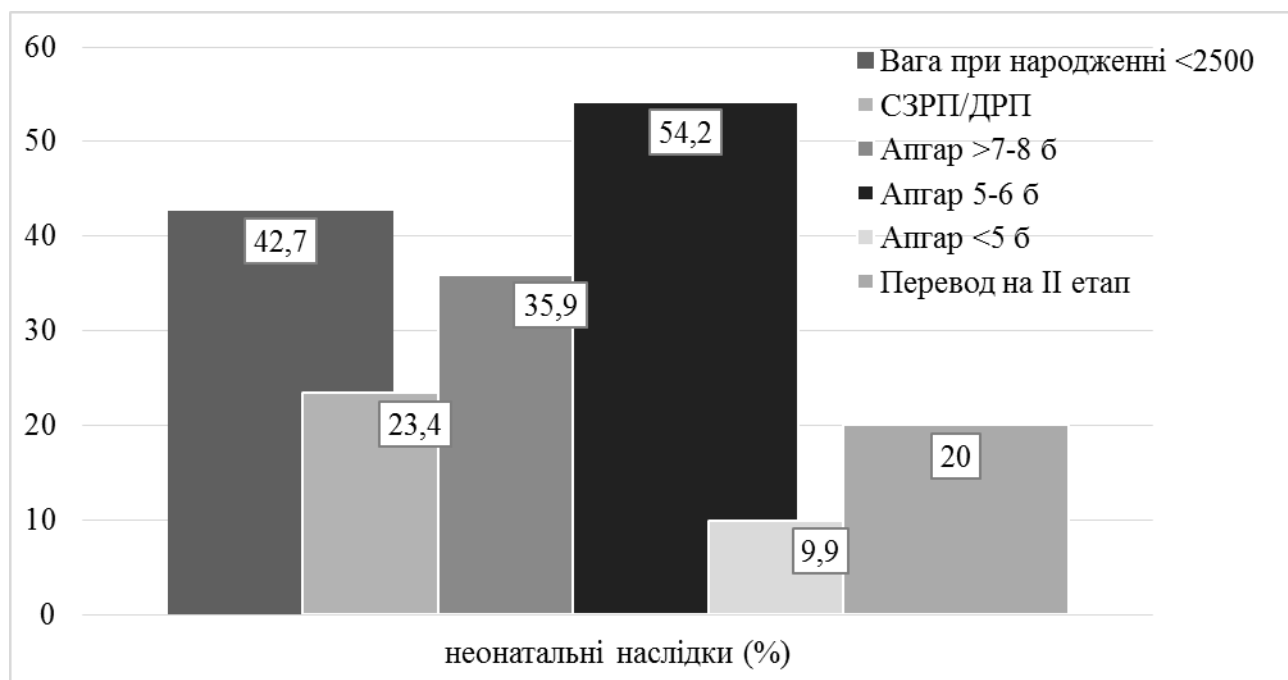


Рис. 3.14. Неонатальні наслідки багатоплідних пологів (%).

Частота затримки розвитку новонароджених склала при багатоплідності 112 (15,1%) випадків, а дисоційований тип розвитку, з різницею у вазі > 15%, нами був відзначений у 62 випадках що склало 8,3% близнюків. Про необхідність пошуку нових шляхів та розробки більш дієвих схем перинатальної охорони плода при багатоплідній гестації свідчить і той факт, що в нашому спостереженні оцінку за шкалою Апгар 7-8 балів отримали лише 266 (35,9%) немовлят із двієн, 5-6 балів – 401 дитина (54,2%), а нижче 5 балів – 72 новонароджених (9,9%). При цьому, 80,0% новонароджених 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 2-й етап виходжування.

З 300 багатоплідних пологів, що відбулись в КОЦОЗМтаД усього було 4 випадки антенатальної загибелі одного плода з двійні та в 2 випадках відбулась внутрішньоутробна загибель обох плодів, що в цілому складало 13,3% відносно загальної кількості дітей від матерів з багатопліддям (Рис. 3.15). У першому випадку, згідно результатів патологоанатомічного дослідження, основним захворюванням була вроджена вада розвитку ЦНС –

аненцефалія. Смерть плода наступила внутрішньоутробно, від асфіксії. У матері, при проведенні імуноферментного аналізу (ІФА), були виявлені ознаки персистування TORCH-інфекції у вигляді надмірних титрів антитіл до цитомегаловірусу (CMV), вірусу простого герпесу II типу (HSVII) та токсоплазми, що, у певній мірі, могло бути чинником розвитку вродженої патології в плода. У жінки відбулись спонтанні пологи в терміні 38 тижнів. Першою народилась жива дівчинка масою 2870 г., довжиною 51 см., з оцінкою по шкалі Апгар 6-7 балів. Маса другого плода при народженні становила 1400 г., довжина – 44 см. В іншому випадку причиною антенатальної загибелі плода виявилась антенатальна асфіксія, що виникла на тлі декомпенсованої форми хронічної плацентарної недостатності, внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії плода у жінки з прогресуючим перебігом прееклампсії, що не піддавалась традиційній медикаментозній корекції. Програмовані пологи відбулись в терміні 37-38 тижнів гестації. Першим народився живий хлопчик масою 2850 г., довжиною 50 см., з оцінкою по шкалі Апгар 5-6 балів. Маса другого плода при народженні становила 2100 г., довжина 48 см. В 4 випадках скоріше за все мав місце прогресуючий пербіг синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП), що привів до внутрішньоутробної загибелі обох плодів у 2 пацієнток в терміні 24-25 та 28-29 тижнів. В одному спостереженні відбулось передчасне відшарування плаценти в 31 тиждень гестації на фоні передчасного розриву плодових оболонок і вилиття оплідної рідини зумовленого полігідрамніоном одного з плодів (скоріше за все плода-реципієнта). Під час ургентного кесарева розтину вдалось врятувати дівчинку масою 1350 г / 38 см, яка народилась з оцінкою по Апгар 4-5 балів, інша дівчинка масою 1490 г / 44 см народилась мертвою внаслідок внутрішньоутробної асфіксії та гострої анемії.

Ще 9 новонароджених загинули в ранньому неонатальному періоді (15,0%). Зокрема, пологи III передчасні (V вагітність) відбулись у жінки 32 років з прееклампсією легкого ступеню, анемією III ступеню, ОГА (2 мед.аборти, хронічний аднексит) в 32-33 тижні. У зв'язку з передчасним

відшаруванням нормально розташованої плаценти в ургентному порядку був виконаний кесарський розтин, вилучені дві живі недоношені гіпотрофічні дівчинки. Перша – масою 1600 г., довжиною 39 см., 3-3 бали по Апгар, і друга – масою 1840 г., довжиною 41 см., 2-2 бала по Апгар. Новонароджені прямо з операційної були переведені у відділення інтенсивної терапії, де до них застосовувався повний обсяг лікувальних та реанімаційних заходів, згідно існуючих рекомендацій. Друга дитина з двійні прожила 1 годину 17 хвилин, а перша – 2 години 05 хвилин. Основним захворюванням в обох випадках виявилась внутрішньоутробна інфекція з ураженням посліду, гранулематозним енцефалітом, що призвело до передчасного відшарування плаценти й розвитку важкої асфіксії у новонароджених. Одна дитина (друга з двійні) померла на 6 добу (6,3%). У жінки 28 років з III вагітністю відбулись пологи II, передчасні, на 32-33 тижні. Серед обтяженого анамнезу привертала увагу гестаційна анемія II ступеню, прееклампсія середнього ступеню важкості, полігідрамніон, дородове вилиття навколоплідної рідини. Першим народився живий недоношений хлопчик з ознаками гіпотрофії середнього ступеню масою 1450 г., довжиною 45 см., був оцінений за шкалою Сільвермана в 5-4 балів. Другим народився живий хлопчик масою 1860 г., довжиною 47 см., з оцінкою по Сільверману 7-8 балів. Обидві дитини для подальшого лікування та динамічного спостереження були переведені у відділення інтенсивної терапії новонароджених. Їм застосовували штучну вентиляцію легень у режимі підвищеного тиску у кінці видоху (ПТКВ), комплексну антибактеріальну, метаболічну, гемостатичну, мембраностабілізуючу та протинабрякову терапію приводом до якої була асфіксія середнього та важкого ступеню на тлі пневмопатії, незрілості та гіпотрофії. Через 3 доби першу дитину з двійні перевели в кювез з гіперінсуфляцією кисню та оптимізованими режимами температури та вологості. В іншій дитини наростаюча легенева й церебральна недостатність призвела до смерті на 7 добу після народження. Основним захворюванням при патологоанатомічному дослідженні виявилась комбінована патологія у вигляді поєднання змішаної форми пневмопатії та лімфоцитарного

енцефаліту, що призвели до виникнення ускладнень у вигляді набряку-набухання головного мозку з його дислокацією та ДВЗ-синдрому.

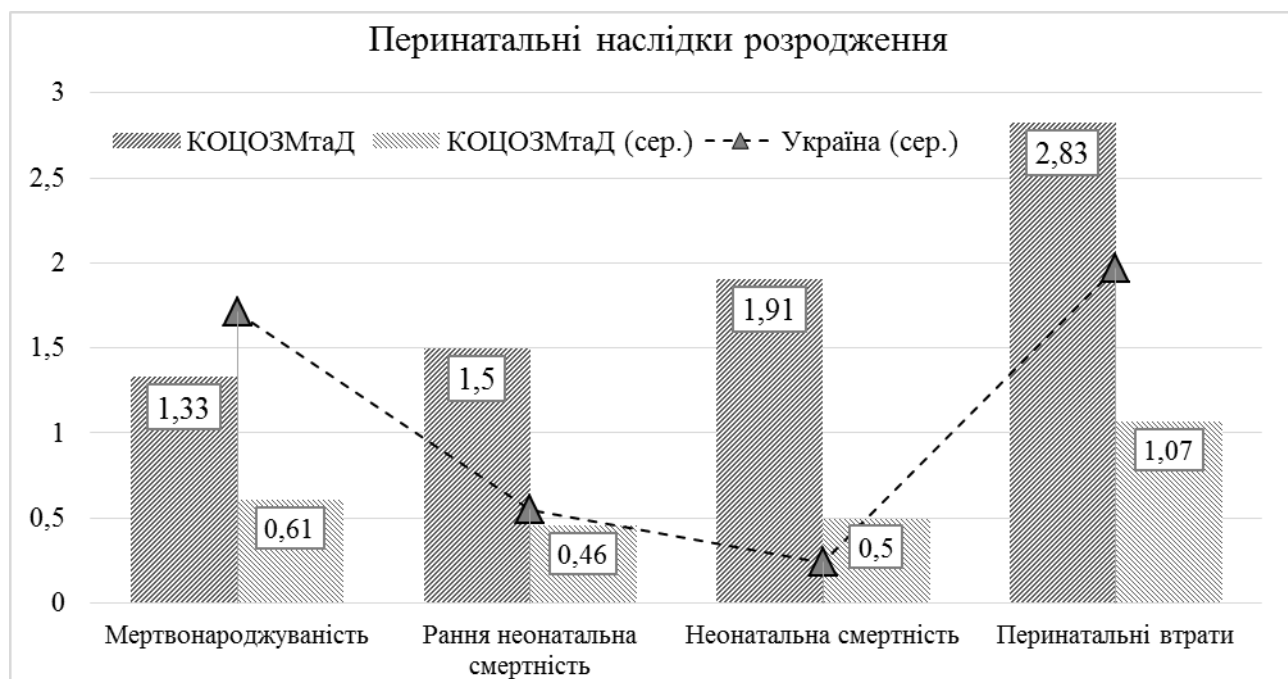


Рис. 3.15. Перинатальні результати багатоплідних вагітностей (%).

У 120 випадках новонароджені від багатоплідних гестацій після виписки з Центру переводились на другий етап лікування у спеціалізовані стаціонари м. Києва та Київської області. Нажаль, у нас не було документальних даних, щодо подальшого стану їх здоров'я та тривалості перебування в інших лікувальних закладах.

Таким чином, рівень перинатальної смертності при багатоплідді склав 28,3%, а сумарний показник перинатальної та неонатальної летальності відносно загальної кількості дітей, згідно архивних даних, від багатоплідних вагітностей виявився 31,4%, що більш ніж в 2,5 рази перевищувало загальні показники роботи Центру за досліджуваний період (10,7% та 11,1% відповідно). Інакше кажучи, багатоплідні гестації та пологи “обумовили” 10,2% сукупних перинатальних втрат. Потрібно зазначити, що, як показали наші дослідження, перинатальні ускладнення багато в чому були обумовлені недостатнім спостереженням у жіночій консультації за вагітними з багатопліддям, тобто

недооцінкою ступеню перинатального ризику, а також їх несвоєчасною госпіталізацією для обстеження, проведення лікувально-коригуючих заходів та виробки тактики подальшого ведення гестації. Серед факторів перинатальної та неонатальної захворюваності та смертності найбільшого поширення набули дистрес плода (гострий та хронічний), в тому числі обумовлений плацентарною недостатністю, синдромом міжблюзничкового перетікання, ускладненим перебігом самої гестації, передчасним відшаруванням плаценти, а також – внутрішньоутробне інфікування плода.

Слід зауважити, що подібні результати не можуть вважатись типовими для всього регіону в цілому, так як надання кваліфікованої медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю та їх новонародженим у великій мірі залежить від наявності необхідної лабораторно-технічної бази, можливості використання сучасних медикаментозних схем ведення гестації, пологів, післяпологового та неонатального періодів, так саме як і від рівня теоретичної та практичної готовності медичного персоналу. Отже, для з'ясування загальних тенденцій перинатальної летальності та структури перинатальної захворюваності при багатоплідді потрібні більш масштабні комплексні багатоцентрові дослідження в різних регіонах країни з різними рівнями народжуваності та матеріально-технічного забезпечення лікувальних установ.

**Висновки.** Загальна частота багатоплідних пологів за досліджувані роки склала 2,2% з переконливою тенденцією до її зростання ( $p < 0,05$ ). Лише з 2001 р. по 2010 р. питома вага багатоплідних пологів 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 багатоплідних пологів в КОЦОЗМіД 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. 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 пацієток високого

ступеню акушерського і перинатального ризику, зокрема з двоплідними гестаціями. Аналогічна динаміка була відмічена і в КМЦРПМ, де частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48% до 1,89%.

Хоча результати дійсного клініко-статистичного спостереження не дозволяють зробити загальнопопуляційні статистично значущі висновки, щодо структури перинатальної патології та причин несприятливих репродуктивних наслідків при багатоплідній вагітності, 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 ступеню 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 в цілому (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 народженням першої дитини через природні пологові шляхи та ургентним виконанням кесарева розтину для народження другої дитини (2,9% оперативних розроджень та 13,6% від загальної кількості ургентних кесаревих розтинів).

Обтяжений прегравідарний фон та ускладнений перебіг гестації мали наслідком неспроможність компенсаторно-пристосувальних 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 затримки розвитку новонароджених 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% 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 2-й етап виходжування.

Мертвонароджуваність відносно загальної кількості дітей від матерів з багатопліддям дорівнювала 13,3%, а загибель в ранньому неонатальному періоді – 15,0%, отже рівень перинатальної смертності при багатоплідді склав 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, багатоплідна вагітність 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, вважаємо 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.

### **3.3. Конституціональні особливості вагітних в залежності від форми багатопліддя, катamnестичних даних і перинатальних наслідків**

На даному етапі нашої наукової роботи, спираючись на наявні літературні дані [252, 359] та результати клініко-статистичного аналізу 370 випадків вагітностей та пологів двійнею, ми мали за мету дослідити наявність взаємозв'язку між антропометричними параметрами вагітних, особливостями їх репродуктивного і акушерського анамнезу та благоприємним завершенням даної вагітності, встановивши конституціональні особливості вагітних жінок в залежності від форми багатопліддя, катamnестичних даних і перинатальних наслідків. Інакше кажучи, ми намагались знайти відповідь на питання чи існує “ідеальна мама” для близнюків та яким критеріям вона повинна відповідати. Враховуючи доведені особливості перебігу та суттєво підвищені ризики специфічних та неспецифічних акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності монохоріальною моноамніотичною двійнею, ми свідомо не включали таких жінок до нашого дослідження. Водночас, спираючись лише на

дані медичних карт спостереження за вагітними, історій пологів та індивідуальних карт розвитку новонароджених, ми не завжди мали можливість чітко встановити хоріальність двійні і генез багатопліддя, отже при здійсненні аналізу спирались головним чином на амніальність, включивши до аналітичної групи вагітних жінок, які благоприємно доносили до терміну  $\geq 37$  тижнів і народили діамніотичні двійні. Критеріям нашої вибірки повністю відповідали 82 пацієнтки, у яких відбулись термінові спонтанні нормальні пологи.

Для з'ясування яким параметрам відповідає жінка, яка виносила двоплідну вагітність щонайменше до 37-38 тижнів, нами були вивчені вікові та антропометричні показники вагітних. Вік таких жінок коливався від 19 до 42 років та в середньому становив  $29,9 \pm 0,49$  років. Середня вага пацієнток з діамніотичними двійнями при доношеній вагітності становила  $82,6 \pm 1,40$  кг. Максимальний зріст у даної групи жінок відповідав 180 см, а мінімальний – 152 см, і таким чином середній зріст виявився  $1,66 \pm 0,01$  м. Найменший ІМТ у жінок із доношеною вагітністю діамніотичною двійнею складав  $17,28 \text{ кг/м}^2$ , а найбільший  $50,11 \text{ кг/м}^2$ , при цьому середнє значення ІМТ у таких пацієнток становило  $30,00 \pm 0,43 \text{ кг/м}^2$ .

Нашу увагу привернула дещо більша маса тіла вагітних які народили різностатеві двійні порівняно з матерями одностатевих близнюків, отже для подальшого аналізу ми розділили усіх породіль з діамніотичними двійнями на дві підгрупи: ті які народили одностатеві двійні та ті які народили різностатеві, отримані при цьому дані наведені в таблиці 3.1. Як видно з наведених в таблиці даних, достовірно різними виявились ІМТ та маса тіла жінок із різностатевими та одностатевими плодами ( $p < 0,05$ ), при цьому середня маса тіла жінок, які народили різностатевих двійнят була на 9,5%, а ІМТ на 10,5% вищими за аналогічні показники матерів одностатевих близнюків. Спираючись на отримані результати ми припустили, що різниця між параметрами може бути зумовленою відмінностями сумарної ваги одностатевих та різностатевих плодів у терміні пологів, так як маса тіла та ІМТ у жінок із плодами різної статі статично більша, ніж у жінок із двійнями жіночої або чоловічої статі.

Таблиця 3.1

Вік та антропометричні показники жінок, що народили діамніотичні двійні

| Діамніотичні<br>двійні<br>(плоди) | n<br>(жінок) | Вік вагітних, роки |              |                  | Зріст<br>M±m<br>(м) | Маса тіла<br>M±m<br>(кг) | ІМТ<br>M±m<br>(кг/м <sup>2</sup> ) |
|-----------------------------------|--------------|--------------------|--------------|------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------------|
|                                   |              | Вік<br>(min)       | Вік<br>(max) | Вік (сер)<br>M±m |                     |                          |                                    |
| Різностатеві                      | 43           | 22                 | 40           | 29,0±0,77        | 1,66±0,01           | 87,0±2,89                | 31,3±0,84                          |
| Одностатеві                       | 39           | 20                 | 39           | 28,8±0,72        | 1,68±0,01           | 78,7±2,10                | 28,0±0,75                          |
| p                                 | –            | –                  | –            | 0,71             | 0,529               | 0,025                    | 0,005                              |

Примітка. p&lt;0,05 – статистично достовірна різниця.

З метою перевірки цієї гіпотези була розрахована середня маса обох плодів та кожного з плодів А і Б окремо (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Маса плодів «ідеальної мами» при діамніотичній двійні в залежності від їх статі

| №<br>п/п | Стать<br>плодів  | Маса обох (сер)<br>(M±m) | Плід А (сер)<br>(M±m) | Плід Б (сер)<br>(M±m) | Плоди А-Б<br>(p) |
|----------|------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 1        | д+д              | 2642,8±51,62             | 2692,0±72,85          | 2593,5±73,33          | 0,3466           |
| 2        | х+х              | 2656,6±67,66             | 2764,5±86,68          | 2548,6±96,86          | 0,1123           |
| 3        | д+х              | 2823,3±38,71             | 2771,1±43,37          | 2877,9±64,45          | 0,1696           |
|          | p <sub>1-2</sub> | 0,8724                   | 0,5419                | 0,7163                |                  |
|          | p <sub>1-3</sub> | 0,0079*                  | 0,3316                | 0,0097*               |                  |
|          | p <sub>2-3</sub> | 0,0496**                 | 0,9461                | 0,0188**              |                  |

Примітка. p&lt;0,05 – статистично достовірна різниця, \* 1-3; \*\* 2-3.

Отже, як свідчать отримані нами дані, сумарна маса різностатевих плодів виявилась достовірно більшою за масу одностатевих, причому переважно за рахунок плоду Б ( $p < 0,05$ ). Таким чином, більша маса тіла та ІМТ вагітних, які благополучно виносили діамніотичні двійні, може бути частково зумовлена статистично більшою сумарною масою тіла різностатевих близнюків порівняно з одностатевими. Враховуючи той факт, що різностатеві двійні є завжди дізиготними, можна припустити, що дві запліднені яйцеклітини мають більший енергетичний потенціал розвитку, ніж одна запліднена яйцеклітина, що згодом розділилася два окремі зародки. Це підтверджує необхідність під час прогнозування перебігу вагітності, антенатального спостереження і оцінки стану плодів приймати до уваги не лише хоріальність і амніотичність але й зиготність близнюків.

На наступному етапі ми проаналізували катамнестичні дані, щодо кількості попередніх вагітностей та пологів у ватіних з благоприємним завершенням багатоплідних гестацій. Слід зауважити, що при оцінці репродуктивного анамнезу і паритету жінок було встановлено, що серед пацієнток, які народили діамніотичні двійні вчасно, переконлива більшість мали не менше 2 вагітностей та 1 пологів в анамнезі (Рис. 3.16).

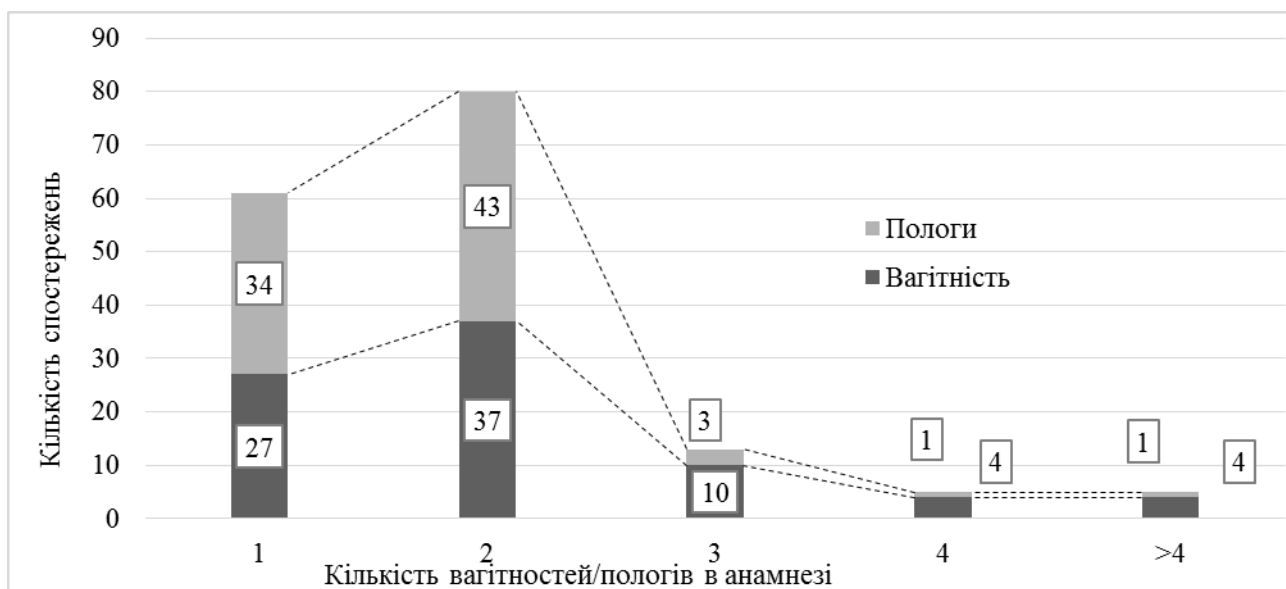


Рис. 3.16. Паритет та кількість вагітностей в анамнезі.

Серед 82 жінок, які відповідали нашим критеріям 27 були першовагітними (32,9%), а 34 народили вперше (41,4%). Багатоплідна вагітність виявилась другою у 37 (45,1%) і третьою у 10 (12,2%) пацієнток. 8 жінок із благоприємним завершенням багатоплідної гестації мали в анамнезі 4 та більше вагітностей (9,8%), при цьому у 2 з них пологи двійнею були першими, у 3 – другими і у 3 – народженню двійні передували від 3 до 5 одноплідних пологів. Пологи двійнею були другими у 43 (52,4%) пацієнток, а у 5 (6,1%) жінок існували катамнестичні дані про 3 та більше пологів.

В цілому серед всіх жінок, які мали в анамнезі своєчасні пологи діамніотичними двійнями, 67,1% були повторновагітними та 58,5% – повторнонароджуючими.

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, варто зазначити, що “ідеальною мамою” для діамніотичної двійні виявились саме повторновагітні та повторнонароджуючі жінки, що мають в анамнезі понад 2 вагітності та хоча б 1 нормальні пологи.

**Висновки.** 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/м<sup>2</sup>, які мали в анамнезі благоприємне завершення 1 чи більше одноплідних вагітностей та виношували дихоріальну діамніотичну двійню з плодами різної статі.

І хоча отримані нами 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.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Клініко-статистичні риси багатопліддя на сучасному етапі. Вісник наукових досліджень. 2005;2(39):10–3.
2. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Перинатальні наслідки багатоплідності. Одеський медичний журнал. 2005;2(88):56–60.
3. Ткаченко АВ. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;3(409):89–95.

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК З ФІЗІОЛОГІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ВАГІТНОСТІ ОДНИМ ПЛОДОМ

Під нашим спостереженням перебувало 65 (32,8%) жінок з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності (контрольна група).

Середній вік обстежених цієї групи становив  $23,2 \pm 2,3$  років. Розподіл пацієнток за віком представлено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Вікова характеристика жінок з одноплідною вагітністю (абс.ч., %)

| Вік обстежених  | Кількість обстежених (n=65) |      |
|-----------------|-----------------------------|------|
|                 | n                           | %    |
| 18-20 років     | 13                          | 20,0 |
| 21-25 років     | 15                          | 23,1 |
| 26-30 років     | 14                          | 21,5 |
| 31-35 років     | 13                          | 20,0 |
| Старше 35 років | 10                          | 15,4 |

Таким чином, 28 (46,7%) вагітних перебували у віці 18-25 років, 27 (45%) – у віці 26-35 років і 10 (15,4%) – старше 35 років.

Соціальна структура обстежених виглядала таким чином: службовців – 20 (30,8%), робітників – 7 (10,8%), домогосподарок – 38 (58,5%).

Матеріально-побутові умови у всіх жінок були задовільними, що стосується шкідливих виробництв з 3 (4,6%) жінок 1 (1,54%) вказувала на роботу в них, 13 (20,0%) вказали на тютюнопаління, жодна з обстежених не зловживала спиртними напоями.

Аналіз сімейного анамнезу показав, що багатоплідна вагітність зустрічалася в 1 (1,53%) вагітної.

Що ж до репродуктивної функції нами зазначено наступне: у КГ першовагітних було 32 (49,2%), повторновагітних 33 (50,8%). Загальна кількість вагітностей серед 33 (50,8%) повторновагітних жінок контрольної групи становила від 1 до 2 і у 18 (27,7%) від 3 до 5. Виходячи з цього, можна вважати, що помірний паритет, який мав місце в більшості обстежених контрольної групи, мабуть, може бути однією з умов фізіологічного перебігу цієї вагітності.

Аналіз наслідків вагітностей у КГ дозволив виявити наступне: у 8 (12,3%) жінок проводилися штучні аборти (від 1 до 2-х), у 1 (1,53%) аборт пізнього терміну, завмерла вагітність відзначена в 4 (6,2%), вторинне безпліддя – у 2 (3,1%), позаматкова вагітність – у 1 (1,7%) жінок. При аналізі перебігу вагітності та пологів встановлено, що в 5 (7,7%) відзначалися ранні гестози вагітних, у 2 (3,1%) – загроза переривання вагітності в ранні терміни, у 2 (3,1%) – анемія вагітних, у 65 (100%) жінок відбулися термінові спонтанні пологи, післяпологовий період перебігав без ускладнень, у 4 (6,2%) жінок під час пологів відзначалася слабкість пологової діяльності, яка була коригована.

Виходячи зі структури гінекологічної патології (табл. 2.7), можна зробити висновок про її відносно низьку частоту (36,9%) у вагітних КГ по відношенню до показників гінекологічної захворюваності в інших групах. Не можна виключити, що ці обставини можуть впливати на сприятливий перебіг вагітності та пологів.

Звертає на себе увагу також низька питома вага екстрагенітальної патології в цієї групи жінок (табл. 2.8).

Так, дитячі інфекції відзначені у 28 (43,1%) жінок, простудні захворювання (ГРВІ) – у 24 (36,9%). Хірургічні втручання (апендектомія) – у 8 (12,3%) жінок, 9 (13,8%) вагітних раніше страждали на захворювання шлунково-кишкового тракту. Захворювання серцево-судинної системи (вегетосудинна дистонія, варикозна хвороба) спостерігалися лише в 6 (9,2%) жінок, захворювання сечовидільної системи – у 3 (4,6%), обмінно-ендокринні порушення – у 5 (7,7 %). Отримані дані ще раз підтверджують факт, що

фізіологічна вагітність і пологи пов'язані, як правило, з відсутністю екстрагенітальних захворювань.

Клінічні та біохімічні аналізи крові та сечі не виявили суттєвих відхилень від норми.

У всіх обстежуваних вагітних контрольної групи показники ультразвукової фетометрії та плацентометрії відповідали терміну вагітності (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Фетометричні показники в різні терміни вагітності у жінок КГ ( $M \pm$ )

| Фетометричні показники (мм) | Термін вагітності, тижні |                 |                 |                 |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                             | 16-21 тижнів             | 22-27 тижнів    | 28-32 тижнів    | 33-38 тижнів    |
| БПР                         | 45,4 $\pm$ 0,7           | 63,2 $\pm$ 0,7  | 76,5 $\pm$ 0,8  | 85,7 $\pm$ 0,8  |
| ДС                          | 36,3 $\pm$ 0,8           | 46,8 $\pm$ 0,6  | 58,1 $\pm$ 0,6  | 66,9 $\pm$ 0,8  |
| ОГ                          | 171,4 $\pm$ 3,5          | 233,3 $\pm$ 3,2 | 282,1 $\pm$ 2,8 | 310,3 $\pm$ 3,5 |
| ОЖ                          | 153,7 $\pm$ 3,2          | 209,2 $\pm$ 3,2 | 265,4 $\pm$ 2,5 | 293,7 $\pm$ 3,4 |
| ДС/ОЖ                       | 24,1 $\pm$ 2,1           | 22,4 $\pm$ 2,5  | 21,7 $\pm$ 2,7  | 22,7 $\pm$ 3,1  |
| ОГ/ОЖ                       | 1,12 $\pm$ 0,1           | 1,12 $\pm$ 0,3  | 1,11 $\pm$ 0,9  | 1,09 $\pm$ 0,7  |

Кількість навколоплідних вод протягом усієї вагітності була в межах фізіологічної норми. При кардіотокографічному дослідженні всі показники не виявили відхилень від нормативних.

Нами проведено вивчення динаміки зміни матково-плодової гемодинаміки при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності.

При оцінці кривих швидкостей кровоплину в артерії пуповини та аорті постійний діастолічний компонент в 100% випадків реєструвався, починаючи з

15 тижнів вагітності на кривих швидкостей кровотоку (КСК), до цього він був відсутній на всіх або на більшому протязі фази діастолі (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Частота реєстрації діастолічного компонента кровотоку в артеріальних судинах у плодів на ранніх термінах при одноплідній вагітності (абс.ч., %)

| Назва судини            | Терміни вагітності, тижні |      |           |      |           |     |
|-------------------------|---------------------------|------|-----------|------|-----------|-----|
|                         | 13 тижнів                 |      | 14 тижнів |      | 15 тижнів |     |
|                         | n                         | %    | n         | %    | n         | %   |
| Артерія пуповини        | 23                        | 35,4 | 42        | 64,6 | 65        | 100 |
| Середня мозкова артерія | 55                        | 84,6 | 60        | 92,3 | 65        | 100 |
| Аорта                   | 15                        | 23,1 | 36        | 55,4 | 65        | 100 |

У середній мозковій артерії плодів постійний діастолічний компонент кровотоку на КСК реєструвався в терміни 13 і 14 тижнів у 84,6% і 92,3% випадків, починаючи з 15 тижнів реєструвався в 100% випадках.

На підставі оцінки КСК в артеріальних судинах фетоплацентарної системи були визначені середні величини значень пульсаційного індексу (ПІ), індексу резистентності (ІР) і систоло-діастолічного відношення (СДВ) протягом другого та третього триместрів (табл. 4.4). Дослідження проводилися після закінчення процесів формування плаценти.

Як видно з отриманих результатів, за мірою прогресування вагітності величини показників СДВ, ІР, ПІ в артерії пуповини зменшувалися, що обумовлено підвищенням діастолічної швидкості кровоплину в цій артерії ( $p < 0,05$ ), це відображає прогресивне зниження периферичного опору в судинній мережі плаценти зі збільшенням терміну вагітності.

При одноплідній вагітності максимальні значення ПІ –  $1,85 \pm 0,03$  спостерігалися в період до 27 тижнів вагітності, потім величина цього показника поступово знижувалася по мірі прогресування вагітності.

Таблиця 4.4

Допплерометричні показники при одноплідній вагітності ( $M \pm m$ )

| Допплерометричні індекси   |     | Терміни вагітності, тижні |                 |                 |                   |
|----------------------------|-----|---------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
|                            |     | 16-21<br>тижнів           | 22-27<br>тижнів | 28-32<br>тижнів | 33-37<br>тижнів   |
| Маткові артерії            | СДВ | $2,12 \pm 0,05$           | $2,08 \pm 0,02$ | $1,85 \pm 0,05$ | $1,81 \pm 0,05^*$ |
|                            | IP  | $0,51 \pm 0,04$           | $0,50 \pm 0,03$ | $0,47 \pm 0,07$ | $0,44 \pm 0,06$   |
|                            | ПІ  | $0,86 \pm 0,03$           | $0,75 \pm 0,02$ | $0,71 \pm 0,02$ | $0,57 \pm 0,01$   |
| Артерія пуповини           | СДВ | $4,26 \pm 0,3$            | $3,51 \pm 0,2$  | $2,61 \pm 0,2$  | $2,32 \pm 0,2^*$  |
|                            | IP  | $0,72 \pm 0,04$           | $0,70 \pm 0,03$ | $0,64 \pm 0,07$ | $0,57 \pm 0,06^*$ |
|                            | ПІ  | $1,59 \pm 0,12$           | $1,20 \pm 0,04$ | $0,95 \pm 0,03$ | $0,83 \pm 0,03^*$ |
| Середня мозкова<br>артерія | СДВ | $5,57 \pm 0,14$           | $5,92 \pm 0,34$ | $6,14 \pm 0,29$ | $5,8 \pm 0,42$    |
|                            | IP  | $0,74 \pm 0,03$           | $0,71 \pm 0,04$ | $0,69 \pm 0,04$ | $0,72 \pm 0,07$   |
|                            | ПІ  | $1,71 \pm 0,07$           | $1,85 \pm 0,03$ | $1,77 \pm 0,06$ | $1,66 \pm 0,08$   |
| Спіральні артерії          | СДВ | $1,50 \pm 0,06$           | $1,53 \pm 0,05$ | $1,51 \pm 0,04$ | $1,53 \pm 0,07$   |
|                            | IP  | $0,65 \pm 0,01$           | $0,61 \pm 0,03$ | $0,64 \pm 0,03$ | $0,65 \pm 0,02$   |
|                            | ПІ  | $0,33 \pm 0,01$           | $0,34 \pm 0,03$ | $0,33 \pm 0,02$ | $0,35 \pm 0,04$   |
| Аорта плода                | СДВ | $5,9 \pm 0,03$            | $5,7 \pm 0,02$  | $6,7 \pm 0,05$  | $6,5 \pm 0,07$    |
|                            | IP  | $0,75 \pm 0,05$           | $0,80 \pm 0,05$ | $0,84 \pm 0,04$ | $0,81 \pm 0,07$   |
|                            | ПІ  | $1,8 \pm 0,05$            | $1,8 \pm 0,06$  | $1,9 \pm 0,05$  | $1,93 \pm 0,08$   |

Примітка. \* -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 16-21 тижнів.

При одноплідній вагітності середні значення СДВ і ПІ зі збільшенням терміну вагітності в маткових артеріях знижуються, при цьому СДВ достовірно

знижувалася ( $p < 0,05$ ), ІР і ПІ демонстрували тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ). Значення СДВ і ІР у спіральних артеріях при фізіологічній одноплідній вагітності залежно від терміну вагітності не змінювалися.

Для з'ясування можливої ролі ФСГ, естрадіолу та інгібіну В у патогенезі виникнення ускладнень при багатоплідді, ми досліджували їх рівні й у контрольній групі вагітних (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Гормональний профіль у терміні 6-12 тижнів уц вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник         | Терміни вагітності, тижні |
|------------------|---------------------------|
|                  | 6-12 тижнів               |
| ФСГ, нг/мл       | $2,06 \pm 0,72$           |
| Естрадіол, пг/мл | $867 \pm 132$             |
| Інгібін В, пг/мл | $49,2 \pm 7,6$            |

Результати представлені в табл. 4.5. співставлені з даними літератури і взяті нами як показники фізіологічної норми при одноплідній вагітності.

У низці робіт доведено роль підвищеного ФСГ у дозріванні декількох яйцеклітин. У роботах деяких зарубіжних дослідників зазначено, що в гаметогенезі жінок певну роль відіграє інгібін В [143], який пригнічує звільнення ФСГ і володіє як ендокринною, так і паракринною діями [229]. Інгібін В відображає фолікулярний ріст у відповідь на стимуляцію ФСГ, але його концентрація не залежить від розміру фолікула [2]. Варто зазначити, що процес відбору домінантного фолікула починається в середині лютеїнової фази попереднього циклу. У цій фазі зниження ФСГ частково блокує гонадотропну стимуляцію менших антральних фолікулів, а домінантний фолікул продовжує рости. Досягаючи стадії вторинного фолікула, у ньому з'являються тека-клітини, і ооцит сягає розмірів 120 нм у діаметрі. З розвитком клітин теки, фолікул отримує кровопостачання, а гранулеза, що утворилася ще в

первинному фолікулі, залишається не васкуляризованою. Завдяки підвищеній васкуляризації клітин теки, забезпечується виборча доставка ФСГ до домінантного фолікула, незважаючи на зниження його в сироватці крові. Клітини гранульози секретують інгібін В, який взаємодіючи з яйценосним горбком, блокує процес мейозу та може запобігати дозріванню двох яйцеклітин в одному фолікулі. Таким чином, ми вважали доцільним дослідити вміст інгібіну В, ФСГ і естрадіолу в сироватці крові у вагітних з багатоплідною вагітністю з метою виявлення можливої ролі інгібіну В у виникненні багатопліддя та пов'язаних з ним ускладнень гестації.

Оцінка вироблення плацентарних та ендометріальних білків, синтезованих як материнською, так і плодовою частинами плаценти дозволяє отримати більш повне уявлення про процеси формування фетоплацентарного комплексу та становлення його функції [97]. Зміни рівня ембріональних білків є біохімічними маркерами, що відображають порушення процесів предгравідарної підготовки ендометрія, диференціювання, проліферації та інвазії цитотрофобласту [7].

Таблиця 4.6

Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник           | Терміни вагітності, тижнів |                   |                    |
|--------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
|                    | 6-12                       | 20-29             | 30-38              |
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л | 56700 $\pm$ 4600           | 19700 $\pm$ 3800* | 10300 $\pm$ 4100*° |
| ТБГ, нг/мл         | 52,1 $\pm$ 2,8             | 129,8 $\pm$ 9,6*  | 196,5 $\pm$ 12,3*° |
| ПАМГ, нг/мл        | 15,6 $\pm$ 1,5             | 18,4 $\pm$ 1,2    | 16,6 $\pm$ 1,5     |
| АМГФ, нг/мл        | 399,4 $\pm$ 27,4           | 236,7 $\pm$ 25,5* | 85,7 $\pm$ 32,4*°  |

Примітки.

1. \* -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів;
2. ° -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з терміном 20-29 тижнів.

Динаміку вмісту специфічних плацентарних білків, що характеризують функцію фетоплацентарного комплексу, визначали у вагітних у термінах 6-12 тижнів, 20-28 та 30-38 тижнів гестації. Дані представлені в табл. 4.6., з яких випливає, що зі збільшенням терміну вагітності у пацієнток І клінічної групи відзначено достовірне зниження  $\beta$ -ХГЛ і АМГФ та збільшення ТБГ ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що вагітність являє собою феномен природної алотрансплантації, отже вимагає наявності ефективних регуляторних механізмів для попередження антифетальних імунних реакцій [32, 112]. Вважається, що основними імунорегуляторами в процесі гестації є  $\beta$ -ХГЛ і білки трофобласта – трофобластичний  $\beta$ 1-глікопротеїн (ТБГ). Продукція ХГЛ відображає проліферацію цито- і синцитіотрофобласту та «загальну активність» плаценти. Володіючи вираженою імуномодулюючою дією, ХГЛ відводиться роль імунопротектора плода. Відомо, що максимальна концентрація ХГЛ у період гестації збігається з експресією антигенів головного комплексу гістосумісності І класу на поверхні клітин плодового походження, розпізнавання яких, як правило, призводить до процесів імунного реагування [30]. Крім того, доведено, що ХГЛ не тільки здатний стимулювати інвазію трофобластичних клітин, але й володіє прямим ангіогенним ефектом, регулюючи ріст судин за допомогою активації VEGF [8, 151].

У вагітних з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності максимальний рівень ТБГ (маркера плодової частини плаценти) у сироватці крові відзначався з 30 тижнів вагітності ( $196,5 \pm 12,3$  мкг/мл).

Трофобластичний  $\beta$ 1-глікопротеїн синтезується клітинами цито- і синцитіотрофобласту й також є специфічним маркером вагітності. Фізіологічним ефектом ТБГ є його імуномодулююча дія, яка необхідна для нормального розвитку вагітності.

Вміст білка ПАМГ (маркер материнської частини плаценти) у сироватці крові підвищувався зі збільшенням терміну вагітності та поступово знижувався перед пологами, хоча ці дані виявилися недостовірними.

Концентрація АМГФ (маркера материнської частини плаценти) у сироватці крові виявилась максимальною в I триместрі вагітності ( $399,4 \pm 27,4$  нг/мл), потім спостерігалось зниження її рівня до  $85,7 \pm 32,4$  (у 30-38 тижнів вагітності). АМГФ є основним білком, що обумовлює імуносупресивний ефект [65, 143]. Цим пояснюється його максимальна концентрація в I триместрі вагітності, коли ще відсутня плацента, яка в подальшому візьме на себе функцію захисту плода від імуноопосередкованих цитотоксичних реакцій материнського організму, водночас забезпечуючи достатню імуномодуляцію та виробку необхідної кількості блокуючих антитіл, що мають імунопротекторну дію та стимулюють розвиток трофобласта.

Враховуючи той факт, що ендотелій бере безпосередню участь у підтримці судинного гомеостазу в процесах васкуляризації та неоангіогенезу при становленні фетоплацентарного кровообігу, ендотеліальна дисфункція може обумовлювати неповноцінність ангіогенезу, через порушення в продукції ангіогенних факторів росту.

Васкуло-ендотеліальний фактор росту (VEGF), що продукується трофобластом, або «фактор судинної проникності» чи васкулотропін, є одним з найважливіших факторів регуляції ангіогенезу [7, 89]. Відомо, що ще в передімплантаційному періоді, спільна участь VEGF і PIGF (плацентарний фактор росту), здійснюють регуляторний вплив на процеси васкуляризації [21, 155]. PIGF, який синтезується клітинами цито- і синцитіотрофобласту, стимулює ангіогенез плацентарного ложа в умовах гіпоксії, ішемії, регулює інвазію, диференціювання та метаболічну активність трофобласта в період розвитку хоріона та подальшої плацентації [88].

Як відомо, формування та нормальне функціонування системи мати-плацента-плід забезпечується певним співвідношенням про- і антиангіогенних факторів. Функція VEGF і PIGF регулюється одним з основних інгібіторів ангіогенезу – розчинним рецептором 1 васкуло-ендотеліального фактора росту (sVEGF-1). Цей ендогенний протеїн плацентарного походження здатний зв'язувати проангіогенні фактори VEGF і PIGF в сироватці крові, блокувати їх

біологічні ефекти, редукуючи біодоступність цих сполук, тому вважається антиангіогенним фактором, що відіграє важливу роль у розвитку гестаційних ускладнень [301].

Вивчення вмісту факторів росту при фізіологічній одноплідній вагітності проведено в динаміці на різних термінах гестації. Дані про вміст факторів росту у вагітних КГ представлені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

Рівень регуляторів ангіогенезу у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник      | Терміни вагітності (тижні) |                   |                  |
|---------------|----------------------------|-------------------|------------------|
|               | 6-12                       | 20-29             | 30-38            |
| VEGF, пг/мл   | 26,7 $\pm$ 2,0             | 50,7 $\pm$ 9,2*   | 91,3 $\pm$ 8,7*° |
| PIGF, пг/мл   | 187,5 $\pm$ 51,2           | 320,5 $\pm$ 82,3* | 301,3 $\pm$ 83,4 |
| sVEGF, пг/мл  | 861 $\pm$ 223              | 987 $\pm$ 323     | 1020 $\pm$ 249   |
| sEng, пг/мл   | 5776 $\pm$ 492             | 6115 $\pm$ 510    | 6864 $\pm$ 643   |
| SVEGFR-1/PIGF | 5,03 $\pm$ 3,7             | 4,71 $\pm$ 1,4    | 4,85 $\pm$ 7,7   |

Примітки.

1. \* -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів;
2. ° -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 20-29 тижнів.

Вміст PIGF в контрольній групі характеризувався наростанням концентрації до кінця другого триместру та недостовірним зниженням у третьому триместрі ( $p > 0,05$ ). Середній рівень PIGF в 6-12 тижні становив 187,5 $\pm$ 51,21; у 20-29 тижнів – 320,5 $\pm$ 82,3; у 30-38 тижнів – 301,3 $\pm$ 83,4 пг / мл.

З даних табл. 4.7 випливає, що VEGF демонстрував достовірне зростання протягом усього терміну гестації, що вказує на те, що при фізіологічній одноплідній вагітності процеси неангіогенезу тривають постійно, що й пояснює адекватне кровопостачання зростаючого плода та плаценти.

Дослідження сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту показало, що при одноплідній неускладненій вагітності рівень VEGF зростає зі збільшенням терміну гестації. На певному етапі вагітності (20-24 тижні), що відповідає другій хвилі інвазії трофобласта і завершенню формування плаценти, його середнє значення становило  $50,7 \pm 9,2$  пг/мл. До кінця другого триместру середнє значення VEGF дорівнювало  $85,1 \pm 3,4$  пг/мл. Рівень VEGF в термінах 30-38 тижнів становив  $91,3 \pm 8,7$  пг/мл. Дана динаміка зростання рівня судинно-ендотеліального фактора росту обумовлена становленням і посиленням розвитком ворсинчастого дерева плаценти, судинної системи матки, зростанням обсягу крові, циркулюючого в матково-плацентарному руслі в третьому триместрі гестації, що дозволяє адекватно забезпечити зростання та розвиток плода та адаптацію організму жінки до вагітності.

PIGF демонстрував достовірне зростання тільки до 29 тижнів вагітності, у подальшому його продукція залишалась стабільною, проте не мала тенденції до зростання. Це може пояснюватися тим, що після даного терміну гестації всі функції плаценти стабілізовані й плід уже повністю сформований. Рівень розчинної форми sVEGF судинно-ендотеліального фактора росту протягом вагітності достовірно не змінювався, що можна пояснити стабільно невеликою продукцією цього розчинного рецептора при фізіологічному стані фетоплацентарної системи. Це ж стосується й розчинного ендогліна sEng. Оскільки sVEGF і sEng є антиангіогенними факторами, відсутність їх збільшення сприяє адекватному ангіогенезу, що забезпечує зростання та розвиток судинної мережі фетоплацентарного комплексу протягом усієї вагітності.

Для з'ясування значущості зміни балансу між про- і антиангіогенними факторами росту, ми розраховували коефіцієнт співвідношення ангіогенних факторів. Так, нами було виявлено, що рівень коефіцієнта sVEGF/PIGF при неускладненій вагітності одним плодом в I триместрі становив  $5,03 \pm 3,7$ , у II триместрі –  $4,71 \pm 1,4$ , у III триместрі –  $4,85 \pm 7,7$ . Отримані результати узгоджуються з даними літератури [151] і свідчать, що фізіологічний перебіг одноплідної вагітності не пов'язаний з порушенням продукції факторів росту,

що володіють здатністю регулювати ріст тканин, у тому числі кровоносних судин. Водночас, зміна співвідношення ангіогенних факторів може бути маркером ускладнення вагітності.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у жінок з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності зі збільшенням терміну гестації зростає продукція сімейства судинно-ендотеліальних факторів з відносно стабільним рівнем рецептора судинно-ендотеліальних факторів росту й розчинного ендогліна, що свідчить про достатній ангіогенний потенціал організму обстежених вагітних контрольної групи.

У підтримці нормального тону та функціонування судин ключова роль належить ендотелію. Ендотелій також володіє унікальною здатністю реагувати на різні гуморальні стимули оточуючого середовища ендо- та екзогенного генезу (цитокіни, молекули адгезії, перекиси ліпідів, тощо) продукцією судинозвужувальних і судинорозширювальних факторів, баланс яких і визначає тонус гладком'язових клітин судинної стінки [80, 84].

З метою оцінки функціонального стану ендотелію нами було проведено вивчення вмісту ендотеліну-1, що володіє високою вазоконстрикторною активністю, а також рівнем кінцевих метаболітів оксиду азоту. Отримані дані представлені в таблиці 4.8 і 4.9.

Таблиця 4.8

Вміст ендотеліну-1 у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник               | Терміни вагітності (тижні) |                 |                 |
|------------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
|                        | 6-12                       | 20-29           | 30-38           |
| Ендотелін-1<br>(пг/мл) | 0,89 $\pm$ 0,28            | 0,95 $\pm$ 0,15 | 0,60 $\pm$ 0,14 |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Результати отриманих даних, що наведені в табл. 4.8, свідчать про зниження ET-1 з ростом терміну вагітності, яке однак не набувало статистичної

значущості протягом усього періоду гестації ( $p>0,05$ ). У той же час була відмічена тенденція до прогресивного зниження концентрації зі збільшенням гестаційного терміну, що могло свідчити про відсутність підсиленої вазоконстрикторної дії на ендотелій плацентарних судин при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності.

Враховуючи добре відому судиннорелаксуючу дію оксиду азоту, ми досліджували вміст його кінцевих метаболітів ( $\text{NO}_2$  і  $\text{NO}_3$ ) в сироватці крові при неускладненій вагітності одним плодом та відзначили досить високий їх рівень наприкінці гестації (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вміст метаболітів NO (мкмол /л) у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник                   |                                              | Терміни вагітності (тижні) |                 |                  |
|----------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
|                            |                                              | 6-12                       | 20-29           | 30-38            |
| Метаболіти NO,<br>мкмоль/л | $\text{NO}_3$ після зворотної<br>конвертації | $19,5 \pm 5,2$             | $27,3 \pm 4,96$ | $30,2 \pm 4,1^*$ |
|                            | $\text{NO}_2$                                | $3,01 \pm 0,3$             | $3,4 \pm 0,7$   | $3,9 \pm 0,6^*$  |

Примітка. \* -  $p<0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів.

Отже, як свідчать отримані результати, при неускладненому перебігу одноплідної вагітності відбувається достовірне підвищення вмісту кінцевих метаболітів азоту в III триместрі порівняно з I триместром гестації. Це, імовірно, пояснюється тим, що при фізіологічному перебігу вагітності та непорушеному функціональному стані судин, загальний об'єм ендотелію наприкінці вагітності є більшим, ніж у більш ранні терміни, отже, і сумарна продукція NO та його метаболітів так само буде збільшуватись по відношенню до їх рівня на ранніх гестаційних термінах.

Як свідчать наявні літературні дані, основним активатором ендотеліальних клітинних взаємин може бути зміна цитокінового балансу. З

метою виявлення особливостей становлення та функціонування протягом гестації регуляторного впливу імунної системи материнського організму, нами на наступному етапі досліджено цитокіновий баланс у периферичній крові жінок з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності.

Цитокіни є інформаційними молекулами, що при неускладненому перебігу гестації покликані адаптувати захисні імунно-нейро-ендокринні механізми для підтримки гомеостазу організму вагітної жінки [3, 6, 12, 23, 38, 40, 46, 84]. Дані вивчення цитокінового статусу у сироватці крові вагітних КГ представлені в таблиці 4.10 і цілком відповідали фізіологічним показникам.

Таблиця 4.10

Вміст основних регуляторних цитокінів у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Цитокіни, пг/мл | Терміни вагітності (тижні) |                  |                  |
|-----------------|----------------------------|------------------|------------------|
|                 | 6-12                       | 20-29            | 30-38            |
| ІЛ-4            | 116,3 $\pm$ 43,6           | 118,8 $\pm$ 51,3 | 136,5 $\pm$ 48,4 |
| ІЛ-8            | 36,3 $\pm$ 7,2             | 56,3 $\pm$ 6,4 * | 97,6 $\pm$ 7,1 * |
| ІЛ-12           | 10,6 $\pm$ 4,7             | 15,7 $\pm$ 8,4   | 17,9 $\pm$ 3,2   |
| ФНПа            | 13,7 $\pm$ 4,4             | 14,2 $\pm$ 3,4   | 16,2 $\pm$ 5,1   |

Примітка. \* -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів.

Вважається, що певний рівень ФНПа є необхідним для нормального розвитку вагітності, оскільки має здатність обмежувати процеси синтезу ДНК клітинами трофобласту, що експресують рецептори для ФНПа. Відомо також, що ФНПа володіє проангіогенними властивостями і може підвищувати продукцію судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF) у I триместрі вагітності [91].

Досліджені в цьому розділі параметри ми використовували в подальшому в якості контрольних для порівняння з аналогічними показниками

в групах пацієнток з багатоплідною вагітністю на тлі нормального та ускладненого її перебігу. Як свідчать отримані результати, нами відзначено достовірне збільшення ІЛ-8 у II і III триместрі вагітності, порівняно з I триместром ( $p < 0,05$ ).

Реалізація програми клітинної загибелі, забезпечуючи фізіологічну рівновагу, відіграє важливу захисну роль у підтримці гомеостазу. Виходячи з літературних даних [27, 159], важливу роль у патогенезі ускладненого перебігу вагітності відіграють не лише сигнальні молекули, але й розчинні форми їх рецепторів.

Результати оцінки про- і антиапоптотичних білків у сироватці крові вагітних представлені в табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Вміст розчинних факторів апоптозу у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник      | Терміни вагітності, тижні |                   |                   |
|---------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
|               | 6-12                      | 20-29             | 30-38             |
| sTNF-R, нг/мл | 1,10 $\pm$ 0,05           | 1,25 $\pm$ 0,09   | 1,53 $\pm$ 0,08   |
| sFas-L, пг/мл | 0,003 $\pm$ 0,001         | 0,003 $\pm$ 0,001 | 0,004 $\pm$ 0,001 |
| Bcl, пг/мл    | 0,02 $\pm$ 0,005          | 0,12 $\pm$ 0,05   | 0,21 $\pm$ 0,09   |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Отримані результати свідчать, що фізіологічний перебіг одноплідної вагітності не пов'язаний з порушенням регуляції процесів апоптозу. Вивчені фактори стали контрольними для порівняння з аналогічними в групах з фізіологічним і патологічним перебігом багатоплідної вагітності.

У модуляції механізмів передачі міжклітинних сигналів, які відіграють важливу роль для успішного прогресування вагітності, можуть також брати участь розчинні форми мембранних рецепторів, що є посередниками лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії [360, 378].

Таким чином, наступним етапом дослідження було визначення вмісту молекул міжклітинної адгезії, зміна концентрації яких певною мірою здатна відображати ступінь ендотеліальної дисфункції. Дані представлені в табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Вміст розчинних молекул адгезії у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник       | Терміни вагітності, тижні |                   |                   |
|----------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
|                | 6-12                      | 20-29             | 30-38             |
| sICAM-1, нг/мл | 356,8 $\pm$ 123,3         | 372,5 $\pm$ 167,7 | 427,8 $\pm$ 189,3 |
| sVCAM-1, нг/мл | 532,4 $\pm$ 219,9         | 671,3 $\pm$ 261,9 | 701,5 $\pm$ 299,7 |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Отримані дані відповідають даним літератури та взяті нами як показники фізіологічної норми при вагітності.

Повідомляється, що розчинні форми молекул адгезії, які належать до сімейства імуноглобулінів, здатні конкурувати з мембранними антигенами ICAM-1 (CD54) і VCAM-1 (CD106) на ендотеліальних клітинах, збільшуючи адгезивність внутрішньої вистилки судин. Зокрема, sICAM-1 діє як медіатор-хемоатрактант, активуючи лейкоцити й посилюючи їх спорідненість з ендотелієм. Водночас, sVCAM бере участь у процесі нормальної плацентації та фізіологічного неоваскулогенезу шляхом взаємодії з компонентами базальної мембрани та білками сполучної тканини [110].

Таким чином, концентрація циркулюючих форм молекул міжклітинної адгезії є показником як активації клітин, так і ступеню порушення передачі міжклітинних сигналів. Достовірних відмінностей в концентрації цих показників у різні терміни гестації в контрольній групі нами виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

Що ж до сучасних уявлень, відомо, що одним з універсальних механізмів ушкодження клітин і тканин є вільнорадикальне окислення (ВРО). Посилення

процесів ВРО призводить до порушення ланцюга важливих біохімічних процесів і функціонування мембранних структур клітин і субклітинних утворень, що у свою чергу може слугувати поштовхом до розвитку того чи іншого патологічного стану [5].

Як добре відомо, процеси ліпопероксидації відображають як рівень метаболічних реакцій в організмі, так і ступінь їх порушень. Виходячи з цього, у даному розділі нашої роботи ми вважали за доцільне вивчити інтенсивність перебігу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і стан антиоксидантної системи в динаміці неускладненої одноплідної вагітності.

Проведені нами дослідження показали, що процеси перекисного окислення ліпідів в організмі вагітних, беручи до уваги рівень кінцевого продукту МДА, більшою мірою компенсуються ферментами антиоксидантної захисної системи, зокрема високої активності каталази та церулоплазміну (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантної системи у вагітних КГ ( $M \pm m$ )

| Показник                                                 | Терміни вагітності (тижні) |            |           |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------|-----------|
|                                                          | 6-12                       | 20-29      | 30-38     |
| ДК, мкмоль/л                                             | 0,52±0,02                  | 0,66±0,03  | 0,54±0,03 |
| МДА, мкмоль/л                                            | 4,16±0,06                  | 4,99±0,6*  | 4,21±0,3  |
| Каталаза, мкмоль<br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл·хв | 5,8±0,6                    | 5,9±0,5*   | 5,20±0,4  |
| Церулоплазмін,<br>ум. од.                                | 35,52±0,4                  | 41,82±0,3* | 47,68±0,5 |

Примітка. \* -  $p < 0,05$  достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів.

Так, в процесі прогресування вагітності вміст продуктів ПОЛ прогресивно зростає до другого триместру. Якщо в 6-12 тижнів рівень дієнових

кон'югатів і МДА становить відповідно  $0,52 \pm 0,02$  мкмоль/л і  $4,16 \pm 0,07$  мкмоль/л, то до 20-28 тижнів ці показники збільшуються в 1,2-1,3 рази ( $p < 0,05$ ) і сягають  $0,66 \pm 0,03$  мкмоль/л і  $4,99 \pm 0,6$  мкмоль/л.

По мірі подальшого розвитку вагітності інтенсивність ПОЛ знижується та зберігається такою протягом третього триместру, що виражається в зменшенні після 28 тижнів кількості дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що в першому та другому триместрах неускладненої вагітності відбувається підвищення інтенсивності процесів ПОЛ. Необхідно відзначити, що в цей період, зокрема, спостерігається найбільш швидкий ріст і диференціація клітинних структур плаценти.

Відсутність достовірних змін у рівні продуктів ПОЛ починаючи з 28 тижнів вагітності, імовірно, пов'язана з тим, що в цей період диференціація та функціональне вдосконалення плаценти людини в основному завершені, й інтенсивність багатьох біохімічних процесів знижена. Зменшення вмісту метаболітів ПОЛ починаючи з другої половини вагітності може бути обумовлено підвищенням активності антиоксидантної системи, що у свою чергу свідчить про достатній метаболічний резерв організму вагітних.

Для оцінки морфофункціональних особливостей плацент в породіль КГ нами проведено дослідження 25 послідів з метою їх подальшого використання у якості контрольних показників при порівнянні з результатами отриманими у жінок з багатоплідною вагітністю. Для плацент з КГ була характерна дископодібна форма, яка складалася з котиледонів з гладенькою та блискучою поверхнею. Глибокі борозни, що розподіляють котиледони, були розташовані переважно в центрі диска, а по периферії – борозни були більш згладжені.

На розрізі тканини плаценти відзначалися поодинокі дрібні білісувато-жовтуваті зони ішемічних інфарктів, з нечисленними петрифікатами. При мікроскопічному дослідженні виявлялася хоріальна пластинка з невеликими ішемічними інфарктами, нормальною м'язовою стінкою артерій та однорядною звичайною структурою ендотелію. Що ж стосується судин великих ворсин,

відзначалося їх деяке розширення з помірно склерозованою строною, місцями з відкладанням фібриноїду. Судинна мережа дрібних ворсин була представлена переважно судинами з добре вираженими базальними мембранами та тонким ендотеліальним шаром. Синцитій ворсин мав структуру протоплазматичних клітин з гіперхромними ядрами. Децидуальна оболонка містила дрібні лейкоцитарні інфільтрати, невеликі крововиливи. Ворсинчасте дерево було зріле та відповідало терміну гестації в якому відбулись пологи. Макроморфометрична характеристика плацент у породіль з КГ представлена в таблиці 4.14.

Як впливає з таблиці 4.14, в терміні гестації 37-38 тижнів середня вага плацент в КГ становила  $537,5 \pm 15,5$  г, середня площа дорівнювала  $300,1 \pm 21,4$  см, середня товщина виявилася рівною  $2,28 \pm 0,15$  см, достовірно відрізняючись у центральній ( $2,39 \pm 0,06$  см) і периферичній частинах ( $2,44 \pm 0,13$  см). Плодово-плацентарний коефіцієнт в середньому становив 0,15. В цілому морфометричні параметри плацент відповідали терміну вагітності, а інволютивні процеси в них знаходились у припустимих межах.

Таблиця 4.14

Макроморфометрична характеристика плацент у породіль КГ ( $M \pm m$ )

| Параметри                         | КГ (n=25)        |
|-----------------------------------|------------------|
| Маса плаценти (г)                 | $537,5 \pm 15,5$ |
| Об'єм плаценти (см <sup>3</sup> ) | $532,5 \pm 18,0$ |
| Площа плаценти (см)               | $300,1 \pm 21,4$ |
| ППК                               | 0,15             |
| Товщина плаценти (см)             | $2,28 \pm 0,15$  |
| Середні діаметри плаценти         | $20,8 \pm 18,6$  |

Отримані на цьому етапі плацентометричні показники в подальшому були взяті нами як контрольні.

Результати проведених мікроморфометричних досліджень з обчисленням питомої ваги безсудинних ворсин і поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів в досліджуваних плацентах, що характеризують їх функціональну спроможність, представлено в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

## Мікроморфометричні параметри плацент у породіль КГ

| Параметри                                                    | КГ<br>(n=25) |
|--------------------------------------------------------------|--------------|
| Питома вага безсудинних ворсин (%)                           | 3,28         |
| Центральна зона                                              |              |
| Периферична зона                                             | 4,12         |
| Загальний об'єм судин (см <sup>3</sup> )                     | 57,7±4,38    |
| Питома вага поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів (%) | 2,9          |

Отримані нами дані свідчили про достатній об'єм судин, невеликий відсоток безсудинних ворсин, що підтверджує адекватні функціональні можливості плацент при неускладненому перебігу одноплідній вагітності та пологів. Питома вага безсудинних ворсин у центральній і периферійній зонах в наших дослідженнях також не перевищувала допустимі показники при фізіологічному перебігу вагітності [4, 20, 384].

Таким чином, результати обстеження жінок КГ дозволили виявити основні анамнестичні, клінічні, гормональні метаболічні, імунологічні та морфометричні особливості неускладненого перебігу вагітності одним плодом. Характерними рисами для жінок з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності були: помірний паритет, неускладнений клінічно перебіг вагітності і пологів, відносно низька частота гінекологічної патології в анамнезі, низька питома вага екстрагенітальної патології, показники основних клініко-інструментальних досліджень відповідали нормативним референтним

значенням. Слід зазначити також, що у вагітних КГ не були помічені істотні зміни в гормональному профілі, проте відзначалось зниження  $\beta$ -ХГЛ, збільшення ТБГ і зниження АМГФ в динаміці гестації.

Результати дослідження сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту свідчать, що фізіологічний перебіг одноплідної вагітності не пов'язаний з порушенням продукції факторів росту та характеризується відсутністю надмірної вазоконстрикторної дії на ендотелій судин плаценти. При фізіологічному перебігу одноплідної вагітності відсутні також суттєві зміни в цитокіновому статусі, регуляції апоптозу, вмісті розчинних молекул адгезії. Підвищена активність антиоксидантної системи свідчить про достатній метаболічний резерв організму жінок протягом неускладненої вагітності. Мікроморфометричні зміни в плаценті свідчать про достатній об'єм судин, невеликий відсоток безсудинних ворсин, що підтверджує достатні функціональні можливості плаценти при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Ткаченко АВ. Перебіг та наслідки багатоплідних гестацій у порівняльному аспекті. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;3(409):89–95.
2. Ткаченко АВ. Акушерские и перинатальные аспекты многоплодной беременности. Репродуктивное здоровье женщины: тезисы докл. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы репродуктологии». 2004;2(18):163.
3. 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.
4. 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.

## РОЗДІЛ 5

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК З ДИХОРІАЛЬНОЮ ДІАМНІОТИЧНОЮ ДВІЙНЕЮ

Під нашим спостереженням перебувало 60 (30,3%) вагітних з дихоріальною діамніотичною двійнею. Спонтанно вагітність наступила у 38 (63,3%) пацієнток, вагітність була індукована в 5 (8,3%), у 18 (30%) жінок вагітність наступила в результаті лікування неплідності методами ДРТ. Середній вік пацієнток становив  $27,5 \pm 2,3$  років. Максимальна кількість вагітних знаходилася у віці 26-35 років – 37 (61,7%), мінімальна припадала на вік 18-20 років – 6 (10,0%) пацієнток.

Соціальна структура пацієнток розподілялася таким чином: 28 (46,7%) службовців, робітників – 20 (33,3%), домогосподарок – 12 (20,0%). Кількість пацієнток, що мають посилення на багатоплідні вагітності/пологи в родинному анамнезі склала 24 (40,0%).

Першороділь було 41 (68,3%), повторнороділь – 19 (31,7%). Вагітність у всіх пацієнток перебігала з ускладненнями, як бачимо з таблиці 2.5. Найбільш частими ускладненнями в пацієнток I групи були загроза переривання вагітності в ранні терміни – 11 (6,6%), анемія – у 37 (61,6%), ранній гестоз – у 8 (13,3%), преєклампсія у 28 (46,7%) переважно середньої важкості, плацентарна дисфункція та СЗРП – у 24 (40,0%) пацієнток.

Пологи закінчені шляхом операції кесарів розтин у 28 (46,7%), 32 (53,3%) пацієнток розроджені через природні пологові шляхи.

Як ми бачимо з таблиці 2.7, структура гінекологічної захворюваності була представлена переважно захворюваннями шийки матки, запальними захворюваннями геніталій, первинна неплідність у 12 (20,0%), вторинна – у 6 (10,0%), 7 (11,7%) пацієнток користувалися гормональними протизаплідними засобами.

Серед перенесених екстрагенітальних захворювань (таблиця 2.8) у пацієнток І групи привертали увагу високий відсоток перенесених дитячих інфекцій, ГРЗ, хронічні захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту, печінки та жовчовивідних шляхів, апендектомія, анемія.

Діагноз ДХ двійні у 18 (30,0%) пацієнток було встановлено в І триместрі на підставі наявності двох плодових яєць, товщини амніотичної перетинки що їх розділяє  $\geq 2$  мм, двох хоріонів, 4 з яких знаходились поруч і по закінченню періоду плацентації утворили спільну плацентарну площадку, а 14 – були розташовані окремо, виявленні “ $\lambda$ -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 хоріальності проводили на підставі виявлення різностатевої двійні, товщини амніотичної перетинки  $\geq 2$  мм, наявності 4 шарів в ній та “ $\lambda$ -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.

З метою вивчення стану фетоплацентарного комплексу проведена ультразвукова фетометрія та доплерометричне дослідження в терміни з періодичністю один раз на півтора місяця, починаючи 16-17 тижнів вагітності.

### **5.1. Особливості ехографічних та доплерометричних показників при вагітності дихоріальними діамніотичними двійнями. Результати дослідження функціонального стану внутрішньоутробних плодів**

У 34 (56,7%) пацієнток І клінічної групи виявлена нормальна кількість навколоплідних вод в обох плодів. Частота виявлення багатоводдя та маловоддя при дихоріальній вагітності суттєво не відрізнялася від такої при одноплідній вагітності й становила 4 (6,7%) і 6 (10,0%) відповідно. Варіант

фізіологічної кількості навколоплідних вод одного плода в поєднанні з маловоддям іншого плода зустрічалися в 5 (8,3%) пацієнток, поєднання багатоводдя одного плода та маловоддя другого виявлено у 2 (3,3%) пацієнток.

Слід зазначити, що при дихоріальній двійні, як правило, відзначалося помірне маловоддя, яке в 5 (8,3%) пацієнток супроводжувалось патологією прикріплення пуповини (оболонкове/крайове).

Переважним місцем локалізації плаценти одного з плодів у 42 (70,0%) пацієнток спостерігалася по передній стінці з переходом на дно або бокову стінку матки.

При ультразвуковому дослідженні плацент виявлено, що при наявності окремих плацент їх товщина, як правило, не розрізнялася та відповідала гестаційним нормативам при одноплідній вагітності. Якщо плаценти були злитими у 17 (28,3%) спостереженнях, то відмінність у товщині плацент могла становити близько 15,0%.

Дані з вивчення основних ультразвукових антропометричних параметрів плодів при дихоріальній діамніотичній двійні представлені в табл. 5.1.

При ультразвуковій фетометрії у 36 (60,0%) вагітних з дихоріальною двійнею відзначався фізіологічний тип розвитку обох плодів (різниця в передбачуваній масі плодів становила 100-200 г та не перевищувала 10%), при прогресуванні вагітності темпи росту залишалися в межах гестаційної норми.

Частота синдрому затримки росту плода або плодів при дихоріальній діамніотичній двійні зазначалася у 24 (40,0%) вагітних, частіше зустрічалася затримка росту обох плодів і діагностувалася після 20 тижнів вагітності.

На підставі ультразвукової фетометрії ставився діагноз дискордантного розвитку плодів при різниці в передбачуваній масі плодів, або окружності голівки/живота між плодами понад 20%. У випадку коли різниця у вимірюваних/розрахованих показниках знаходилась у межах 10%-20% дискордантність вважали фізіологічною, в усіх випадках коли значення означених розбіжностей не перевищували 10% - плодів вважали

конкордантними. Наявність чи відсутність дискордантного розвитку оцінювали під час кожного УЗД пацієнткам з ДХДА двійнями, але частіше ДРП виявлявся починаючи з 20-24 тижнів вагітності. Після 30 тижнів вагітності фізіологічну дискордантність (від 10% до 20%) діагностували у 6 (10,0%) вагітних, у 1 (1,7%) пацієнтки різниця в передбачуваній масі плодів була більше 20%, в інших випадках плоди були конкордантними (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Дискордантний розвиток близнюків при ДХДА двійні.

Вирішальне значення в оцінці стану кровотоку в системі мати-плацента-плід має доплерометричне дослідження. Відомо, що доплерометричне дослідження фетоплацентарного кровотоку при двійні дозволяє виявити затримку та дисоційований розвиток плодів [226, 258], а також визначити тактику ведення пацієнток [190].

Доплерометричне дослідження проведено пацієнткам I клінічної групи, починаючи з 16-21 тижнів і представлено в табл. 5.2.

Таблиця 5.1

## Фетометричні показники І групи ((M±m)

| Фето-<br>метричні<br>по-<br>казники<br>(мм) | 16-21 тижнів |           |           | 22-27 тижнів |           |           | 28-32 тижнів |           |           | 33-38 тижнів |            |            |
|---------------------------------------------|--------------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|--------------|-----------|-----------|--------------|------------|------------|
|                                             | КГ           | І група   |           | КГ           | І група   |           | КГ           | І група   |           | КГ           | І група    |            |
|                                             |              | Плід А    | Плід Б    |              | Плід А    | Плід Б    |              | Плід А    | Плід Б    |              | Плід А     | Плід Б     |
| БПР                                         | 45,4±0,7     | 44,9±0,8  | 45,7±0,9  | 63,2±0,7     | 62,1±0,8  | 62,2±0,7  | 76,5±0,8     | 75,6±0,7  | 75,8±0,8  | 85,7±0,8     | 82,1±0,7*  | 81,9±0,8*  |
| ДС                                          | 36,3±0,8     | 35,4±0,7  | 35,5±0,8  | 46,8±0,6     | 46,7±0,6  | 46,8±0,7  | 58,1±0,6     | 57,1±0,7  | 57,2±0,6  | 66,9±0,8     | 66,8±0,9   | 66,7±0,8   |
| ОГ                                          | 171,4±3,5    | 172,2±3,6 | 172,3±3,8 | 233,3±3,2    | 232,4±3,1 | 232,5±3,2 | 282,1±2,8    | 281,2±2,7 | 281,4±2,9 | 310,3±3,5    | 292,6±3,6* | 293,4±3,4* |
| ОЖ                                          | 153,7±3,2    | 152,5±3,1 | 152,4±3,0 | 209,2±3,2    | 208,1±3,3 | 208,2±3,2 | 265,4±2,5    | 264,8±2,6 | 264,6±2,8 | 293,7±3,4    | 292,7±3,3  | 292,8±3,1  |
| ДС/ОЖ                                       | 24,1±2,1     | 23,5±2,2  | 23,5±3,1  | 22,4±2,5     | 22,5±2,4  | 22,5±2,1  | 21,7±2,7     | 21,6±2,8  | 21,6±3,0  | 22,7±3,1     | 22,8±3,2   | 22,8±2,5   |
| ОГ/ОЖ                                       | 1,12±0,1     | 1,13±0,1  | 1,13±0,4  | 1,12±0,3     | 1,12±0,3  | 1,12±0,6  | 1,11±0,9     | 1,06±0,9  | 1,06±0,2  | 1,09±0,7     | 1,06±0,6   | 1,06±0,5   |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні по відношенню до КГ

\* –  $p < 0,05$  достовірність по відношенню до КГ

Таблиця 5.2

Допплерометричні показники при ДХДА двійні (І група) (M±m)

| Допплерометричні індекси |     |   | 16-21 тижнів |           | 22-27 тижнів |            | 28-32 тижнів |            | 33-38 тижнів |            |
|--------------------------|-----|---|--------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|                          |     |   | Плід А       | Плід Б    | Плід А       | Плід Б     | Плід А       | Плід Б     | Плід А       | Плід Б     |
| Маткові артерії          | СДВ | S | 2,41±0,13    | 2,41±0,12 | 2,05±0,67*   | 2,05±0,68* | 1,88±0,07*   | 1,88±0,09* | 1,82±0,06*   | 1,82±0,06* |
|                          |     | D | 2,42±0,15    | 2,42±0,15 | 2,04±0,68    | 2,04±0,68* | 1,91±0,04    | 1,91±0,04* | 1,84±0,03    | 1,84±0,03* |
|                          | ІР  | S | 0,57±0,03    | 0,57±0,02 | 0,50±0,07    | 0,50±0,08  | 0,48±0,02*   | 0,48±0,01* | 0,46±0,01*   | 0,46±0,01* |
|                          |     | D | 0,58±0,03    | 0,58±0,03 | 0,51±0,06    | 0,51±0,06* | 0,51±0,03    | 0,51±0,03* | 0,47±0,01    | 0,47±0,01* |
|                          | ПІ  | S | 0,85±0,03    | 0,86±0,04 | 0,53±0,04*   | 0,52±0,02* | 0,69±0,05*   | 0,69±0,04* | 0,66±0,02*   | 0,67±0,02* |
|                          |     | D | 0,91±0,05    | 0,91±0,05 | 0,56±0,04    | 0,556±0,04 | 0,68±0,03    | 0,68±0,03  | 0,63±0,03    | 0,63±0,03* |
| Артерія пуповини         | СДВ |   | 5,71±0,11    | 5,72±0,12 | 4,32±0,04*   | 4,34±0,03* | 3,55±0,14    | 3,56±0,15  | 2,86±0,15*   | 2,87±0,16* |
|                          | ІР  |   | 0,85±0,03    | 0,84±0,02 | 0,77±0,19    | 0,78±0,18  | 0,72±0,02    | 0,72±0,01  | 0,62±0,01*   | 0,63±0,02* |
|                          | ПІ  |   | 1,67±0,02    | 1,68±0,04 | 1,45±0,03    | 1,44±0,02  | 1,27±0,03    | 1,28±0,03  | 1,05±0,03*   | 1,04±0,04* |
| Середня мозкова артерія  | СДВ |   | 7,24±0,11    | 7,23±0,12 | 6,78±0,07    | 6,77±0,06  | 6,68±0,16    | 6,68±0,16  | 6,38±0,15*   | 6,37±0,14* |
|                          | ІР  |   | 0,86±0,03    | 0,87±0,02 | 0,76±0,17    | 0,75±0,16  | 0,85±0,02    | 0,85±0,02  | 0,85±0,01*   | 0,84±0,01* |
|                          | ПІ  |   | 1,95±0,03    | 1,94±0,02 | 1,86±0,02    | 1,85±0,01  | 1,85±0,01    | 1,85±0,01  | 1,79±0,02*   | 1,78±0,02* |
| Спіральні артерії        | СДВ |   | 1,50±0,04    | 1,51±0,03 | 1,54±0,03    | 1,53±0,04  | 1,54±0,05    | 1,54±0,04  | 1,53±0,05*   | 1,53±0,06* |
|                          | ІР  |   | 0,66±0,02    | 0,67±0,03 | 0,64±0,04    | 0,63±0,03  | 0,63±0,02    | 0,64±0,03  | 0,67±0,03*   | 0,66±0,04* |
|                          | ПІ  |   | 0,34±0,01    | 0,35±0,02 | 0,32±0,01    | 0,33±0,02  | 0,35±0,03    | 0,36±0,04  | 0,35±0,03*   | 0,34±0,02* |
| Аорта                    | СДВ |   | 2,4±0,03     | 2,4±0,02  | 2,5±0,05     | 2,5±0,04   | 2,6±0,03     | 2,6±0,04   | 2,6±0,5*     | 2,7±0,6*   |
|                          | ІР  |   | 1,1±0,02     | 1,1±0,03  | 0,8±0,05     | 0,8±0,04   | 0,9±0,04     | 0,9±0,05   | 1,7±0,08*    | 1,7±0,09*  |
|                          | ПІ  |   | 1,5±0,05     | 1,5±0,04  | 1,4±0,01     | 1,4±0,02   | 1,4±0,05     | 1,4±0,06   | 1,5±0,06*    | 1,5±0,07*  |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  достовірність відмінностей щодо даних у 16-21 тижнів.

Виходячи з даних таблиці 5.2, у вагітних I клінічної групи протягом усієї другої половини вагітності виявлялася тенденція до зменшення периферичного судинного опору в матково-плацентарному басейні, у 33-38 тижнів достовірно нижче, ніж на початку спостереження (другого триместру). ПІ зменшувався на 28,4%, ІР на 28,9% і СДВ на 33% ( $p < 0,05$ ).

У вагітних I клінічної групи протягом усього періоду обстеження зазначалося прогресуюче зменшення судинного опору гемоциркуляторного русла плодової частини плаценти: ІР – на 33,3%, ПІ – на 61,5%, СДВ – у 2 рази порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

В артерії пуповини на початку дослідження було відзначено збільшення показника ПІ, порівняно з контрольною групою (див. табл. 4.4), який потім зменшувався, а в терміні 33-38 тижнів відбувалося його достовірне зниження. Показник СДВ в артерії пуповини в терміні 33-38 тижнів майже у 2 рази зменшився порівняно з його значенням у 16-21 тижнів вагітності.

При оцінці кровообігу в середній мозковій артерії плодів протягом усього другого триместру значних відмінностей не було. У третьому триместрі зміни стосувалися лише показника СДВ, який знижувався на 11,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з показником другого триместру, величина ІР середньої мозкової артерії знижувалася плавно.

Аналіз середніх значень ПІ в середній мозковій артерії плодів при багатоплідній вагітності показав, що цей показник був нижчим, ніж при одноплідній вагітності. В період з 16 по 21 тижнів у вагітних I клінічної групи значення цього показника підвищувалися, порівняно з контрольною групою. З 22 тижнів вагітності при дихоріальній діамніотичній двійні відбувалося плавне збільшення значень ПІ, з подальшим (у період 28-32 тижні) відносним відставанням зміни величини ПІ в цій судині порівняно з характером зміни цього показника при одноплідній вагітності.

Отримані результати, імовірно, можуть свідчити про відносне відставання темпів розвитку гемодинаміки головного мозку плодів при дихоріальній діамніотичній двійні у порівнянні з одноплідною вагітністю, при

якій максимальні значення ПІ (1,77) спостерігалися в період 28-32 тижнів вагітності, після чого величина знижувалася за мірою прогресування вагітності.

Аналіз значень показників СДВ і ПІ в аорті плодів свідчить про те, що показники мали постійні значення протягом другого та третього триместрів вагітності. Порівняння динаміки показників кровотоку в артерії пуповини та аорті плодів протягом другого й третього триместрів показало, що величини показників ПІ в цих судинах на всіх термінах багатоплідної вагітності були достовірно вище таких при неускладненій вагітності одним плодом.

Таким чином, в результаті ультразвукового (фетометричного та доплерометричного) моніторингу вагітних І клінічної 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% перевищував існуючі норми для одноплідних гестацій. У третьому триместрі перед пологами середні показники БПР були нижче на 4,3%, ОГ – на 5,7% ( $p < 0,05$ ), ніж показники в контрольній групі.

Виявлене зниження периферичного судинного опору в матково-плацентарного басейні у І клінічній групі, причому найбільш інтенсивно в другій половині другого триместру вагітності, що свідчить про пристосування фетоплацентарного комплексу до трофічних потреб зростаючих плодів.

Зменшення показників СДВ і ПІ в артерії пуповини обумовлено підвищенням діастолічної швидкості кровотоку в цій артерії, що відображає прогресивне зниження периферичного опору в судинній мережі плаценти за мірою збільшення терміну вагітності.

Зміни швидкості кровотоку в середній мозковій артерії в плодів при багатоплідній вагітності дозволяє судити про ймовірне відставання темпів розвитку гемодинаміки головного мозку плода порівняно з одноплідною вагітністю.

Комплексне дослідження стану кровотоку у функціональній системі мати-плацента-плід дозволило виявити особливості становлення артеріальної гемодинаміки в плодів при багатоплідній вагітності. Відмінністю раннього етапу становлення гемодинаміки в плодів при багатоплідній вагітності було виявлення на ранніх термінах вагітності (з 13 тижнів) постійного діастолічного компонента кровотоку, порівняно з одноплідною вагітністю (з 15 тижнів).

Порівняння динаміки показників кровотоку в артерії пуповини та аорті плодів у другому й третьому триместрах вагітності показало, що величини показників СДВ і ПІ в цих судинах при багатоплідній дихоріальній діамніотичній двійні були достовірно вище таких при одноплідній вагітності.

Зміни величин, що характеризують кровоплин у середній мозковій артерії в КГ та І клінічних групах, спостерігалися до 32 тижнів вагітності, так при багатоплідній вагітності мало місце відносне відставання зміни величини ПІ в цій судині в середньому на два тижні, порівняно з показниками при одноплідній вагітності. Достовірні відмінності між показниками кровотоку в маткових артеріях в КГ та І клінічних групах були відсутні ( $p > 0,05$ ).

В результаті проведеного дослідження виявлено, що в 10 (16,7%) з 60 пацієнток І клінічної групи при народженні була виявлена дисоціація маси новонароджених. У 9 (15,0%) відмінність маси між плодами становила від 10 до 20% (фізіологічна дискордантність при БВ), у 1 (1,7%) – більше 20% (ДРП). У решти 50 (83,3%) пацієнток, які спостерігалися, дискордантного розвитку плодів не виявлено, або вона не перевищувала 10%.

Аналіз показників судинного кровотоку в плодів залежно від ступеня дискордантності показав, що в парах плодів, які не мали дискордантного розвитку, і в парах плодів, які мали фізіологічну дискордантність, достовірних відмінностей у показниках їх гемодинаміки виявлено не було. За наявності ДРП виявлені достовірні відмінності між величинами гемодинамічних показників в артеріях пуповини та аортах плодів.

Індекс пульсації (ПІ) в артерії пуповини становив у менших плодів  $1,61 \pm 0,07$  і був достовірно вище порівняно з ПІ в судинах більших плодів

( $1,19 \pm 0,04$ ), що свідчить про наявність більш високих рівнів периферичного судинного опору в плодів, які мали меншу масу. Індекс резистентності (ІР) в аорті плодів достовірно не відрізнявся протягом вагітності у великих плодів ( $0,909 \pm 0,004$ ), порівняно з меншими ( $0,915 \pm 0,008$ ) ( $p < 0,05$ ). Слід відзначити, що не залежно від наявності або відсутності дисоціації розвитку плодів відмінностей в умовах кровопостачання та відтоку крові від головного мозку виявлено не було.

З 60 (30,3%) пацієнток І клінічної групи, у 24 (40,0%) відзначалися ознаки затримки росту плода або плодів. У 10 (41,7%) виявлені ознаки затримки росту в одного з пари новонароджених, у 14 (58,3%) – у обох новонароджених. У 36 (60,0%) пацієнток І клінічної групи, близнюки на момент народження мали зросто-вагові показники в межах відповідних референтних значень для певного терміну вагітності. Діагноз СЗРП встановлювався неонатологом на підставі центильних таблиць.

Проведені дослідження показників кровотоку у фетоплацентарній системі показали, що у плодів із ознаками затримки внутрішньоутробного росту значення величин СДВ і ПІ в середній мозковій артерії майже не розрізнялися. Отримані результати свідчать про те, що умови кровопостачання головного мозку плодів практично не залежать від наявності або відсутності в них ознак СЗРП. Пульсаційний індекс (ПІ) в артерії пуповини протягом вагітності був достовірно нижче в плодів, що не мали ознак СЗРП. Показники, що характеризують кровоплин у маткових артеріях цих пацієнток, достовірно не розрізнялися, незалежно від наявності або відсутності ознак затримки розвитку новонароджених. Індекс пульсації в артерії пуповини був також достовірно нижчим у плодів, які не мали ознак СЗРП ( $1,24 \pm 0,03$ ) на відміну від плодів з ознаками СЗРП ( $1,34 \pm 0,05$ ) ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, плоди з ознаками СЗРП мали більш високі значення показників артеріального кровотоку, що характеризує рівень периферичного судинного опору. Достовірних відмінностей у показниках, що характеризують кровопостачання головного мозку виявлено не було.

Отже, ультразвукові методи дослідження є досить інформативними для визначення стану плодів, допомагають диференційовано підходити до тактики ведення вагітності та пологів, сприяючи зниженню перинатальної захворюваності та смертності, але тим не менш не завжди є достовірними в плані прогнозу та діагностики синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП) та плацентарної недостатності.

Проаналізувавши кількість самовільних і оперативних пологів, а також частоту ускладнень під час пологів, ми отримали такі дані: 32 (53,3%) пацієнток розроджені через природні пологові шляхи, 28 (46,7%) проведено оперативне розродження: 27 (45,0%) пацієнткам – кесарів розтин, у 1 (1,7%) – комбіновані пологи, проведено кесарів розтин для народження другого плоду у зв'язку з відшаруванням нормально розташованої плаценти, у 2 (3,3%) – акушерські щипці у зв'язку з гострою гіпоксією та слабкістю пологової діяльності, у 2 (3,3%) – екстракція другого плода за тазовий кінець у зв'язку з гострою гіпоксією. Таким чином, у II клінічній групі на тлі спроб розродження через природні пологові шляхи часто виникали ускладнення та необхідність переходу на оперативне розродження.

Проведений кесарів розтин в 11 (39,3%) пацієнток був плановим, у 17 (60,7%) – екстреним. Показаннями до планової операції кесаревого розтину були: тазове передлежання першого плода в 5 (45,5%), екстрагенітальна патологія в 2 (18,2%), наявність рубця на матці після кесаревого розтину – у 4 (36,4%). Показаннями до ургентної операції були: слабкість пологової діяльності у 2 (11,8%), гостра гіпоксія одного з плодів у 4 (23,5%), прогресуюча фетоплацентарна недостатність і дисоційований розвиток плодів у 7 (41,2%), важкий пізній гестоз у 1 (5,9%), допологове вилиття навколоплідних вод при тазовому передлежанні першого плода у 2 (11,8%) та неготових пологових шляхах у жінок з неплідністю в анамнезі в 2 (11,8%) випадках.

Своєчасними пологи були у 20 (33,3%). Передчасні – відбулися в 40 (67,5%) пацієнток, найчастіше на 34-35 тижні гестації.

Спонтанний початок пологів зазначався в 19 (12,3%) пацієнток. Терміни варіювали від 33 до 37 тижнів. Програмовані пологи проведено в 9 (15,0%) вагітних у терміни 38-39 тижнів, що пояснюється тим, що при багатоплідній вагітності термін гестації 39 тижнів розцінювався як початок переношування.

У пацієнток, які народили через природні пологові шляхи, перший плід розташовувався в головному передлежанні, другий плід у 19 (65,5%) пацієнток знаходився в головному, і в 13 (40,6%) у тазовому передлежанні.

Усього в 60 пацієнток I клінічної групи народилися живими 118 (98,3%) дітей – хлопчиків і дівчаток. Доношеними народилися 40 (47,2%) дітей. Недоношених народилося – 80 (94,4%) дітей. Перинатальні наслідки були такими: антенатальна загибель – 2 (16,7%), рання неонатальна смерть – 2 (16,7%), в пізньому неонатальному періоді загинула одна (8,3%) дитина. Таким чином, перинатальні втрати при дихоріальній діамніотичній двійні становили 33,3%. На II етап виходжування було переведено 20 (16,7%) дітей.

У задовільному стані народилося 108 (91,5%) дітей, у стані асфіксії 10 (8,5%) дітей: 8 (80,0%) після мимовільних пологів, 2 (20,0%) – після екстреного кесаревого розтину.

Перебіг раннього неонатального періоду ускладнився гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС – у 9 (7,5%), синдромом дихальних розладів – у 17 (14,1%), внутрішньоутробна інфекція виявлена у 5 (4,2%) дітей.

Недоношеними народилися 80 (94,4%) дітей. Оцінку стану за шкалою Апгар на 1 хвилині 7–8 балів мали 46 (38,3%) дітей, 5– 6 балів за шкалою Апгар – 66 (55,0%), <5 балів – 8 (6,7%) новонароджених. Необхідно відзначити, що перші плоди з двійні достовірно частіше мали оцінку стану за шкалою Апгар 8 балів на 1 хвилині. Другі плоди мали оцінку стану за шкалою Апгар 6-7 балів і менше, що ймовірно пов'язано з високою частотою страждання другого плода в групі з дихоріальним типом плацентації.

24 (40,0%) новонароджених мали масу при народженні 2500 г і більше, при цьому другі діти в 1,5-2 рази частіше мали більш низьку вагу. У 14 (58,3%) пацієнток різниця в масі дітей при народженні не перевищувала 10%, у 6

(25,0%) різниця в масі становила 10-15%, у 3 (12,5%) – 15-20%. Найбільш виражена дисоціація в масі новонароджених (більше 20%) відзначена в 1 (4,2%) спостереженні.

Діти з СЗРП народилися у 24 (40,0%) пацієнток. СЗРП обох новонароджених спостерігався у 18 (75,0%) новонароджених, одного з двійнят – у 6 (25,0%).

При постнатальному макроскопічному огляді плацент в 4 (6,7%) випадках виявлено оболонкове прикріплення пуповини одного з плодів, у 2 (3,3%) спостережень визначено крайове прикріплення пуповини, у 18 (30,0%) плаценти розташовувалися в безпосередній близькості одна від одної(злиплі), міжплодові перегородки складалися з чотирьох оболонок.

Таким чином, для дихоріального типу плацентації характерна велика частота ускладнень вагітності, ніж при моноплідній вагітності. Згідно з нашими даними, фетометричні показники плодів достовірно не відрізняються від таких при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності.

## **5.2. Особливості вмісту гормонів і специфічних білків, ангіогенних і антиангіогенних факторів росту, маркерів ендотеліальної дисфункції, ПОЛ і АОС, експресії активаційних імунологічних маркерів у динаміці вагітності**

Найбільш чутливими маркерами, що дозволяють судити про білок-синтезуючу функцію 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 ( $\beta$ -ХГЛ).

У зв'язку із цим вивчення динаміки зміни концентрації плацентарних білків і  $\beta$ -ХГЛ під час багатоплідної дихоріальної діамніотичної вагітності, порівняно з вмістом білків при неускладненій одноплідній вагітності, має велике значення з метою оцінки внутрішньоутробного стану плодів і функції

плаценти. Дані за вмістом плацентарних білків в КГ та І клінічних групах представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу в КГ та І групах ( $M \pm m$ )

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

Примітка. \*–  $p < 0,05$ – достовірність відмінностей по відношенню до даних КГ в 6-12 тижнів;  $^\circ$ – $p < 0,05$ –достовірність відмінностей по відношенню до КГ в 20-29 тижнів.

Дослідження, які були проведені, показали, що у вагітних І клінічної групи рівень ТБГ (маркер стану ембріональної частини плаценти) зростає з ростом вагітності та знаходиться в межах референтних значень, що відповідають даним контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

У вагітних І клінічної групи рівень ПАМГ у сироватці крові становив  $29,3 \pm 9,2$  нг/мл в 6-12 тижнів, потім відбувалося його незначне підвищення до  $32,4 \pm 11,4$  нг/мл в 20-29 тижнів, а в подальшому зниження в 30-38 тижнів до  $28,2 \pm 13,8$  нг/мл. Показники достовірно перевищували дані в групі з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності ( $p < 0,05$ ). Виявлені концентрації ПАМГ у сироватці крові ми оцінювали як контрольні при фізіологічному перебігу багатопліддя (дихоріальній діамніотичній двійні).

При дослідженні вмісту АМГФ, що є маркером материнської частини плаценти, його рівень у вагітних І клінічної групи в сироватці крові становив  $401,0 \pm 28,3$  нг/мл, потім також, як і в контрольній групі, спостерігалася зниження рівня його вмісту до  $88,3 \pm 31,3$  нг/мл (у 30-38 тижнів вагітності).

Необхідно відзначити, що показник ПАМГ у І клінічній групі серед 24 (40,0%) вагітних з дискордантним розвитком плодів та/або СЗРП мав більш високі значення в терміні вагітності 20-29 тижні –  $49,2 \pm 3,8$  нг/мл і в терміні 30-38 тижнів –  $58 \pm 4,3$  нг/мл, що були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ), ніж при фізіологічному перебігу ДХДА двійні. Таким чином, при аналізі вмісту білка ПАМГ, що також є маркером материнської частини плаценти, спостерігаються високі концентрації даного протеїну в сироватці крові, починаючи з 30 тижнів вагітності, що може мати прогностичне значення, указуючи на ймовірність розвитку ДРП/СЗРП в подальшому.

Концентрація АМГФ у 24 (40,0%) вагітних І клінічної групи з ДРП/СЗРП була достовірно вище, порівняно з даними пацієнток цієї ж групи без порушень розвитку плодів та в середньому становила  $451,3 \pm 19,0$  нг/мл в 6-12 тижнів. вагітності ( $p < 0,05$ ),  $322,5 \pm 20,8$  нг/мл у 20-29 ( $p < 0,05$ ),  $131,2 \pm 18,9$  нг/мл в 30-38 тижні ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про можливі порушення біологічного бар'єру між кров'ю матері та плода. Підвищення секреції АМГФ як показника білоксинтезуючої функції плаценти, відображає компенсаторні механізми адаптації плодів в умовах порушення плацентарної дисфункції.

У проведеному нами дослідженні спостерігалася тенденція до зниження рівня ТБГ у жінок І клінічної групи з дискордантним розвитком плодів і СЗРП. Так у терміні вагітності 20-29 тижнів відбувається підвищення рівня ТБГ ( $138,2 \pm 9,4$  нг/мл). Найменші концентрації ТБГ у терміні вагітності 30-38 тижні ( $162,4 \pm 20,1$  нг/мл) відзначені в жінок з ДРП і СЗРП. Таким чином, розвиток під час вагітності патологічної секреції ТБГ, що є специфічним маркером плодової частини плаценти і відображає її стан, можна вважати несприятливою прогностичною ознакою щодо розвитку СЗРП.

Аналіз наявних сучасних наукових даних свідчить про безсумнівну роль специфічних білків вагітності, що проявляють імуномодулюючі та ангіогенні ефекти і які беруть участь у формуванні процесів плацентації. Вони є своєрідним “молекулярним базисом”, що визначає закономірності гестаційної перебудови материнського організму.

Дані про вміст ФСГ, естрадіолу та інгібіну В представлені в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Вміст інгібіну В, ФСГ і естрадіолу в обстежених жінок І клінічної групи в терміни 6-12 тижнів( $M \pm m$ )

| Показник         | Групи обстежених |                            |
|------------------|------------------|----------------------------|
|                  | КГ<br>(n=65)     | І клінічна група<br>(n=60) |
| ФСГ, МО/л        | 2,06±0,72        | 4,80±0,63*                 |
| Естрадіол, пг/мл | 867±132          | 1974±376*                  |
| Інгібін В, пг/мл | 49,2±7,6         | 32,7±6,5*                  |

Примітка. \*–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних І групи.

З даних табл. 5.5 випливає, що у вагітних І клінічної групи є достовірні відмінності у вмісті ФСГ, естрадіолу та інгібіну В. Концентрація ФСГ та естрадіолу у вагітних І клінічної групи у 2 рази перевищує аналогічні показники в контрольній групі, що узгоджується з даними літератури [179]. У той же час вміст інгібіну В у І клінічній групі в 1,5 рази знижено, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать, що зниження інгібіну В, імовірно, може призводити до підвищення ФСГ, а також до активних мітозів і мейозів у домінантному фолікулі і, як наслідок, дозріванню більше 2-х фолікулів або 2-х яйцеклітин в одному фолікулі й таким чином бути одним з етіопатогенетичних факторів виникнення багатоплідної вагітності.

Нами проведено визначення рівня вмісту фактора росту плаценти (PIGF), судинно-ендотеліального фактора росту (VEGF), їх розчинного рецептора (sVEGF) і розчинного ендогліна (sEng) в сироватці крові в динаміці у вагітних I клінічної групи (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Вміст факторів росту у вагітних I клінічної групи ( $M \pm m$ )

| Показник     | Терміни гестації, тижні |                   |                    |
|--------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
|              | 6-12                    | 20-29             | 30-38              |
| VEGF, пг/мл  | 50,7 $\pm$ 4,9          | 67,1 $\pm$ 7,1*   | 116,6 $\pm$ 12,4*° |
| PIGF, пг/мл  | 372,4 $\pm$ 28,6        | 931,0 $\pm$ 35,2* | 633,0 $\pm$ 29,0*° |
| sVEGF, пг/мл | 986 $\pm$ 329           | 1267 $\pm$ 499    | 1384 $\pm$ 141*    |
| sEng, пг/мл  | 6345 $\pm$ 567          | 7370 $\pm$ 440    | 7640 $\pm$ 630     |

Примітка. \*— $p < 0,05$ — достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів; °— $p < 0,05$ —достовірність відмінностей порівняно з даними в 20-29 тижні.

Дослідження сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту, ангіогенних (VEGF, PIGF) і антиангіогенних (sVEGF, sEng), показали, що протягом вагітності дихоріальною діамніотичною двійнею динаміка рівня різних факторів росту в плаценті має певні особливості. Так, вміст PIGF – головного маркера процесів плацентації сягає максимальних значень до 20 тижня гестації.

Концентрація PIGF в цей період розвитку плаценти в 2,5 рази перевищує відповідні показники в 6-12 тижнів ( $p < 0,05$ ). Далі в процесі гестації (30-38 тижнів) вміст зазначеного фактора росту зменшується, залишаючись, однак, в 1,7 рази вище аналогічних величин у ранньому терміні гестації.

Що стосується VEGF, що є потужним індуктором ангиогенезу, то протягом усієї вагітності відзначається прогресивне збільшення його концентрації, таким чином, рівень VEGF в III триместрі вагітності виявився у 2,3 рази вище, ніж в I триместрі.

Як показали наші дослідження, у процесі прогресування вагітності у I клінічній групі змінюється плацентарна продукція як VEGF, PlGF, так і їх рецепторів, а саме – вміст sVEGF підвищується на 40% в III триместрі гестації. В цілому концентрації VEGF і PlGF на протязі гестації зростають у 2 рази порівняно з I триместром вагітності.

Виявлена динаміка продукції факторів росту і їх рецепторів при неускладненому перебігу ДХДА двійні очевидно спрямована на підтримку оптимальної регуляції ангиогенезу під час формування та розвитку фетоплацентарного кровообігу.

Що ж до вмісту розчинного ендогліну, то його показники відповідали значенням контрольної групи. Достатній ангиогенез, від якого залежить метаболічне і киснєве забезпечення плодів, є сприятливим фактором благоприємного перебігу гестаційного періоду.

В I клінічній групі нами виявлено пропорційне збільшення VEGF і PlGF в процесі прогресування вагітності. У той же час сироваткова концентрація sVEGF достовірно збільшувалася лише під кінець вагітності, що було пов'язано з інволютивними процесами, які починаються в цих термінах гестації. До терміну 29 тижнів значення концентрації цієї біологічно активної речовини у II клінічній групі лишалось відносно стабільним. Ми вважали таку тенденцію позитивним моментом, оскільки було відсутнє блокування активності VEGF і PlGF, рівень яких зростав, і тим самим забезпечував неоангиогенез і в другій половині вагітності, що було важливим для адекватного кровопостачання зростаючих плодів.

Слід зазначити, що продукція судинно-ендотеліальних факторів, що утворюють складну систему регуляторів клітинного росту і диференціювання, демонструвала максимальний темп приросту PlGF у II триместрі вагітності, а

найбільша інтенсивність накопичення VEGF мала місце до кінця вагітності. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури, що вказують на мультифакторіальну участь широкого спектра ростових і судинно-ендотеліальних факторів у гестаційних процесах протягом усього періоду вагітності та її важливість на кожному з них [286].

З іншого боку, зростаюча плацентарна продукція факторів росту пояснюється необхідністю внутрішньо- і міжклітинного контролю процесів гемодинамічного та метаболічного забезпечення плаценти, потреби якої розвиваються та прогресивно збільшуються, у відповідності зі зростаючими метаболічними потребами плода/плодів.

Слід також підкреслити, що у I клінічній групі залежно від особливостей перебігу гестаційного процесу та виникаючих ускладнень під час розвитку дихоріальної діамніотичної двійні були виявлені певні відмінності в концентраціях ростових факторів та їх співвідношенні.

Так, СЗРП одного або обох плодів супроводжувався значними змінами в рівні факторів росту порівняно як з контрольною групою так і вагітними I групи з відносно благоприємним перебігом гестації та відсутністю зазначених ускладнень.

Вміст PIGF був низьким в I триместрі вагітності та достовірно підвищувався у II та III триместрах порівняно з I триместром. Однак він все одно залишався достовірно нижчим, ніж у групі з фізіологічним перебігом дихоріальної діамніотичної двійні ( $p < 0,05$ ). Концентрація VEGF була знижена в 1,6 рази в I триместрі порівняно з показниками I клінічної групи та неускладненим перебігом багатоплідної вагітності (табл.5.7).

Поряд зі зміною вмісту факторів росту VEGF і PIGF при ускладненому МГВП/СЗРП перебігу гестації у I клінічній групі мало місце й порушення експресії рецептора sVEGF. Так, в I триместрі вагітності сироваткова концентрація sVEGF була нижче, ніж в аналогічному терміні при фізіологічному перебігу дихоріальної діамніотичної двійні.

Таблиця 5.7

Вміст факторів росту у вагітних КГ та І клінічної групи (М±m)

| Рівень факторів росту | Терміни гестації, тижні. |                  |              |            |                  |              |            |                  |              |
|-----------------------|--------------------------|------------------|--------------|------------|------------------|--------------|------------|------------------|--------------|
|                       | 6-12                     |                  |              | 20-29      |                  |              | 30-38      |                  |              |
|                       | КГ (n=65)                | І клінічна група |              | КГ (n=65)  | І клінічна група |              | КГ (n=65)  | І клінічна група |              |
|                       |                          | без СЗРП (n=36)  | СЗРП (n=24)  |            | без СЗРП (n=36)  | СЗРП (n=24)  |            | без СЗРП (n=36)  | СЗРП (n=24)  |
| VEGF, пг/мл           | 26,7±2,0                 | 148,4±1,3        | 92,3±8,9**°  | 50,7±9,2   | 192,3±10,8*      | 121,1±10,3*° | 91,3±8,7   | 261,0±15,4*      | 167,8±14,0*° |
| PIGF, пг/мл           | 187,5±51,2               | 213,9±16,1       | 176,8±12,1** | 320,5±82,3 | 315,6±8,9*       | 267,2±18,2** | 301,3±83,4 | 297,7±11,5       | 221,4±11,6*  |
| sVEGF, пг/мл          | 861±223                  | 836±83,4         | 483±99,5**°  | 987±323    | 974,7±129,3      | 1315±127,3*  | 1020±249   | 1328±118,7       | 1865±184°    |
| sEng, пг/мл           | 5776±492                 | 5380±463         | 6120±519     | 6115±510   | 6430±512         | 7270±548     | 6864±643   | 7020±537         | 7838±632     |

Примітки:

1. \*–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів;
2. °–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з КГ;
3. \*\*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з даними вагітних без ознак СЗРП.

Подібні взаємовідносини ймовірно слід трактувати наступним чином: при неускладненому МГВП/СЗРП перебігу вагітності дихоріальною діамніотичною двійнею, так саме як і при фізіологічному перебігу вагітності одним плодом, має місце підвищення вмісту в сироватці крові VEGF і sVEGF, порівняно з пацієнтками з ДХДА двійнями у яких в подальшому вагітність ускладнюється розвитком СЗРП одного або обох плодів.

Підвищення sVEGF відбувалося пропорційно зі зростом VEGF і, таким чином, забезпечувало контрольованість процесів неоангіогенезу. У пацієток з ДХДА двійнями, ускладненими розвитком СЗРП, вміст VEGF і sVEGF в I триместрі знижений. Тобто контрольованість неангіогенезу збережена, але знижена його інтенсивність, й це з нашої точки зору є однією з патогенетичних ланок, що призводить до порушення гемодинаміки, метаболічного і трофічного дефіциту плодів і найімовірніше гемодинамічної форми СЗРП.

Таким чином, у вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнями ускладненими СЗРП відзначається зниження ангіогенного потенціалу вже починаючи з I триместру вагітності.

Порівняння характеру змін у вмісті ростових факторів і їх рецепторів у вагітних I клінічної групи з ускладненим СЗРП і без перебігом вагітності дозволило зробити висновок, що виявлені порушення в динаміці гестації мають місце вже на початкових етапах – I триместрі та зберігаються на протязі II триместру вагітності. Порушення балансу зазначених регуляторів ангіогенезу, імовірно, відіграє патогенетичну роль у порушенні гемоциркуляції у фетоплацентарній системі на більш пізніх гестаційних термінах.

Аналізуючи результати продукції ангіогенних факторів росту та особливості гормонального статусу, ми виявили наявність значущого кореляційного позитивного зв'язку між рівнями VEGF і ХГЧ ( $r=0,62$ ). З огляду на гемодинамічну і метаболічну роль VEGF у забезпеченні росту кровоносних судин, а також роль  $\beta$ -ХГЛ, що відображає функціональну активність хоріона, стає зрозумілим існуючий взаємозв'язок і взаємозалежність даних поліпептидів один від одного в процесі формування плаценти.

Оцінка функціонального стану ендотелію показала, що вміст ендотеліну-1, який володіє високою вазоконстрикторною активністю, у вагітних І клінічної групи зі збільшенням терміну гестації знижується. Зокрема у терміні 6-12 тижнів його значення становили  $1,22 \pm 0,19$ , у 20-28 тижнів –  $0,98 \pm 0,36$ , у 30-38 тижнів –  $0,72 \pm 0,16$  (табл. 5.8), але в І триместрі його концентрація все одно була достовірно вищою, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 5.8

Функціональний стан ендотелію у вагітних КГ та І клінічної групи ( $M \pm m$ )

| Показники                   |                 | Терміни вагітності, тижні |                       |                 |                   |                 |                   |
|-----------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|
|                             |                 | 6-12                      |                       | 20-29           |                   | 30-38           |                   |
|                             |                 | КГ<br>(n=65)              | І група<br>(n=60)     | КГ<br>(n=65)    | І група<br>(n=60) | КГ<br>(n=65)    | І група<br>(n=60) |
| Ендотелін-1, пг/мл          |                 | $0,95 \pm 0,05$           | $1,24 \pm 1,11^\circ$ | $0,86 \pm 0,33$ | $0,98 \pm 0,12^*$ | $0,60 \pm 0,14$ | $0,72 \pm 0,16^*$ |
| Метаболіти<br>NO (мкмоль/л) | NO <sub>3</sub> | $15,6 \pm 5,2$            | $16,7 \pm 6,3$        | $23,5 \pm 2,4$  | $20,3 \pm 9,4$    | $21,0 \pm 1,9$  | $22,1 \pm 8,9$    |
|                             | NO <sub>2</sub> | $2,01 \pm 2,0$            | $3,4 \pm 1,5$         | $3,4 \pm 1,7$   | $3,7 \pm 1,7$     | $3,7 \pm 3,3$   | $4,0 \pm 2,0$     |

Примітка. \*–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів; °– $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з даними КГ.

Оцінка рівня метаболітів оксиду азоту показала, що вміст основних стабільних метаболітів знаходився на досить високому рівні та достовірно не відрізнявся від показників КГ. Достовірне збільшення ендотеліну-1 у вагітних з ДХДА двійнею в І триместрі, імовірно, слід трактувати як компенсаторно-приспосувальний механізм для більш сильної активації факторів росту судин у вагітних з багатопліддям, з метою трофічного забезпечення двох плодів.

Проведені дослідження показують, що у жінок І клінічної групи вміст вазоконстрикторів відрізняється від аналогічних показників контрольної групи

( $p < 0,05$ ), однак зазначені зміни ймовірно носять компенсаторно-приспосувальний характер.

Аналіз функціонального стану ендотелію у пацієнток I групи залежно від наявності чи відсутності СЗРП виявив тенденцію до збільшення вмісту ендотеліну-1 у вагітних із СЗРП, але ці відмінності не були достовірними ( $p > 0,05$ ). Кінцеві метаболіти оксиду азоту, а саме вміст  $\text{NO}_2$ , був достовірно нижчим при вагітності, що перебігала без ознак СЗРП у I та III триместрах вагітності ( $p < 0,05$ ). Ці дані свідчать про те, що прогнозування розвитку СЗРП може базуватися на визначенні серед інших маркерів і рівня  $\text{NO}_2$  в I триместрі вагітності та вимагає подальших досліджень у цьому напрямку (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Функціональний стан ендотелію у вагітних I клінічної групи з СЗРП і без СЗРП  
( $M \pm m$ )

| Показники                             |                 | Терміни вагітності, тижні |                    |                |               |                    |                |               |                    |                |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------|--------------------|----------------|---------------|--------------------|----------------|---------------|--------------------|----------------|
|                                       |                 | 6-12                      |                    |                | 20-29         |                    |                | 30-38         |                    |                |
|                                       |                 | КГ<br>(n=65)              | І клінічна група   |                | КГ<br>(n=65)  | І клінічна група   |                | КГ<br>(n=65)  | І клінічна група   |                |
|                                       |                 |                           | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24) |               | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24) |               | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24) |
| Ендотелін-1,<br>пг/мл                 |                 | 0,95<br>±0,05             | 1,22<br>±0,19      | 1,30<br>±0,20  | 0,86<br>±0,33 | 0,98<br>±0,36      | 1,1<br>±0,1    | 0,60<br>±0,14 | 0,72<br>±0,16      | 1,0<br>±0,2    |
| Мета-<br>боліти<br><br>NO<br>мкмоль/л | NO <sub>3</sub> | 15,6<br>±5,2              | 16,7<br>±6,3       | 14,4<br>±5,7   | 23,5<br>±2,4  | 20,3<br>±9,4       | 22,0<br>±9,3   | 21,0<br>±1,9  | 22,1<br>±8,9       | 18,0<br>±8,8   |
|                                       | NO <sub>2</sub> | 2,01<br>±2,0              | 3,3<br>±1,5        | 1,86<br>±1,1*  | 3,4<br>±1,7   | 3,7<br>±1,7        | 2,6<br>±0,4    | 3,7<br>±3,3   | 4,01<br>±2,0       | 2,9<br>±1,3*   |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з показниками вагітних без ознак СЗРП.

Виявлені особливості відображають дисбаланс у системі регуляції судинного тону. Дефіцит вазодилаторів і пов'язане із цим порушення співвідношення в системі регуляції судинного тону призводить до зниження

релаксації судин і вазоспазму, збільшення периферичного опору кровоплину, гіперперфузії тканин, що в сукупності є основою формування патології фетоплацентарного комплексу та реалізується в різні терміни вагітності. З іншого боку, підвищення рівня ET-1 особливо в I триместрі гестації сприяє активації вивільнення VEGF [151], що підтримує здатність ворсин плаценти до утворення великої кількості розгалужених судин, і в подальшому зможе компенсувати порушення процесів кровообігу в системі мати-плацента-плід.

Вивчення біохімічної перебудови в організмі вагітних дозволило простежити особливості метаболічних процесів при ДХДА двійні. Результати дослідження процесів ПОЛ і антиоксидантної системи в сироватці крові пацієнток I групи в різні терміни гестації представлені в таблиці 5.10.

Таблиця 5.10

Вміст продуктів ПОЛ, антиоксидантної системи у вагітних обстежених груп  
( $M \pm m$ )

| Показники                                                | Терміни вагітності, тижні |                   |               |                   |               |                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
|                                                          | 6-12                      |                   | 20-29         |                   | 30-38         |                   |
|                                                          | КГ<br>(n=65)              | I група<br>(n=60) | КГ<br>(n=65)  | I група<br>(n=60) | КГ<br>(n=65)  | I група<br>(n=60) |
| ДК, мкмоль/л                                             | 0,52<br>±0,02             | 0,84<br>±0,04     | 0,66<br>±0,03 | 0,97<br>±0,03*    | 0,54<br>±0,03 | 0,72<br>±0,05     |
| МДА, мкмоль/л                                            | 4,16<br>±0,6              | 4,5<br>±0,4       | 4,79<br>±0,6  | 5,6<br>±0,04*     | 4,21<br>±0,3  | 3,8<br>±0,03      |
| Каталаза, мкмоль<br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл·хв | 5,8<br>±0,6               | 6,1<br>±0,5       | 5,9<br>±0,5   | 6,2<br>±0,4       | 5,20<br>±0,4  | 5,6<br>±0,3       |
| Церулоплазмін ум. од.                                    | 39,52<br>±0,4             | 42,5<br>± 0,8     | 41,82<br>±0,3 | 44,7<br>±0,9      | 47,68<br>±0,5 | 50,1<br>±0,7      |

Примітка. \*–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з даними в 6-12 тижнів.

Як видно з даних таблиці 5.10, у вагітних I клінічної групи також, як і у вагітних контрольної групи, концентрація ДК і рівень МДА вірогідно зростають до II триместру вагітності ( $p < 0,05$ ). В III триместрі інтенсивність ПОЛ знижується, сягаючи своїх значень на початку гестації.

У пацієнток з ДХДА двійнями існувала тенденція до підвищення антиоксидантної активності порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ), що свідчить про збереження компенсаторно-приспосувальних процесів у цій клінічній групі та підвищення антиоксидантної активності паралельно із підвищенням ПОЛ.

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що з кінця першого триместру й до середини вагітності в плазматичних мембранах відбувається підвищення інтенсивності процесів ПОЛ. Саме в цей період і спостерігається найбільш швидкий ріст і диференціація клітинних структур плаценти. Такі результати узгоджуються з положенням про те, що процес ліпопероксидації є одним із значущих способів активної модифікації мембран у процесі фізіологічного розвитку тканин і органів у II триместрі вагітності. Зниження процесів ПОЛ у III триместрі вагітності імовірно пов'язане із завершенням диференціації та функціонального розвитку плаценти в цей період та зменшення інтенсивності багатьох біохімічних процесів. Визначення цих показників у пацієнток I групи з розвиненим СЗРП показало, що активність ПОЛ значно підвищується порівняно з неускладненим перебігом ДХДА двієнь та контрольною групою вагітних (табл. 5.11).

Так, у I триместрі вагітності концентрації ДК і МДА були на 25% вище, а у II триместрі вміст продуктів ПОЛ збільшувався вже на 35%, порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). Зокрема, рівень ДК демонстрував підвищення у 2 рази, а МДА на 35% ( $p < 0,05$ ). На підтримку гіпотези оксидативного стресу свідчить зниження в 1,2-1,3 рази ( $p < 0,05$ ) рівней каталази та церулоплазміну, ключових факторів антиоксидантного захисту. У III триместрі вагітності вміст ДК збільшується майже у 2 рази, а МДА на 50%, порівняно з контрольною групою.

Таблиця 5.11

Вміст продуктів ПОЛ, антиоксидантної системи у вагітних I групи з СЗРП і без СЗРП( $M \pm m$ )

| Показники                                                | Терміни вагітності, тижні |                    |                         |                    |                    |                         |                    |                    |                         |
|----------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
|                                                          | 6-12                      |                    |                         | 20-29              |                    |                         | 30-38              |                    |                         |
|                                                          | КГ<br>(n=65)              | I група            |                         | КГ<br>(n=65)       | I група            |                         | КГ<br>(n=65)       | I група            |                         |
|                                                          |                           | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)          |                    | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)          |                    | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)          |
| ДК, мкмоль/л                                             | 0,52<br>$\pm 0,02$        | 0,74<br>$\pm 0,03$ | 0,93<br>$\pm 0,05^{*o}$ | 0,66<br>$\pm 0,03$ | 0,82<br>$\pm 0,05$ | 1,12<br>$\pm 0,06^{*o}$ | 0,54<br>$\pm 0,03$ | 0,72<br>$\pm 0,04$ | 0,93<br>$\pm 0,02^{*o}$ |
| МДА, мкмоль/л                                            | 4,16<br>$\pm 0,6$         | 3,7<br>$\pm 0,4$   | 5,3<br>$\pm 0,3^{*o}$   | 4,79<br>$\pm 0,6$  | 4,8<br>$\pm 0,2$   | 6,5<br>$\pm 0,3^{*o}$   | 4,21<br>$\pm 0,3$  | 3,8<br>$\pm 0,5$   | 5,4<br>$\pm 0,4^{*o}$   |
| Каталаза, мкмоль<br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл·хв | 5,8<br>$\pm 0,6$          | 5,7<br>$\pm 0,5$   | 5,1<br>$\pm 0,6$        | 5,9<br>$\pm 0,5$   | 5,8<br>$\pm 0,3$   | 5,3<br>$\pm 0,5$        | 5,20<br>$\pm 0,4$  | 5,2<br>$\pm 0,5$   | 5,0<br>$\pm 0,3$        |
| Церулоплазмін,<br>ум. од.                                | 39,52<br>$\pm 0,4$        | 38,52<br>$\pm 0,6$ | 35,49<br>$\pm 0,9$      | 41,82<br>$\pm 0,3$ | 40,8<br>$\pm 0,8$  | 39,87<br>$\pm 0,7$      | 47,68<br>$\pm 0,5$ | 39,24<br>$\pm 0,8$ | 39,01<br>$\pm 0,9$      |

Примітка. \*– $p < 0,05$ –достовірність відмінностей порівняно з КГ; °–  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітними без ознак СЗРП.

Знижений рівень факторів антиоксидантної системи у вагітних I клінічної групи з наявністю СЗРП на тлі посилення ПОЛ асоціюється зі зниженням захисних функцій ендотелію, перш за все його вазодилатуючої та антиагрегантної здатності [51].

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що в клітинних мембранах у пацієнток з дихоріальною діамніотичною двійнею, ускладненою СЗРП на тлі порушення матково-плацентарного кровотоку, ішемізації плаценти, має місце інтенсифікація процесів ПОЛ і зниження факторів антиоксидантного захисту, що веде до порушення трофічних трансмембранних процесів у фетоплацентарній системі та сприяє ретардації одного з плодів. Хоча у зв'язку із цим виникає питання, чому при цьому другий плід страждає меншою мірою? Можливо, відповідь на це питання вимагає глибоких морфологічних і біохімічних досліджень кожної з плацент дихоріальної діамніотичної двійні.

Що ж до сучасних уявлень, що етапи імплантації, плацентації, ембріо-генезу та розвитку плодів є цитокін-залежними процесами [64, 90], нами досліджено цитокіновий статус в периферичній крові вагітних І клінічної групи.

Так, при визначенні сироваткового рівня цитокінів у І клінічній групі, середнє значення ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-12 та ФНПа достовірно не відрізнялося від показників І контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Вміст цитокінів у вагітних І клінічної групи ( $M \pm m$ )

| Цитокіни,<br>пг/мл | Терміни вагітності, тижні |                     |                     |                     |                     |                      |
|--------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
|                    | 6-12                      |                     | 20-29               |                     | 30-38               |                      |
|                    | КГ<br>(n=65)              | І група<br>(n=60)   | КГ<br>(n=65)        | І група<br>(n=60)   | КГ<br>(n=65)        | І група<br>(n=60)    |
| ІЛ-4               | 116,3<br>$\pm 43,6$       | 113,9<br>$\pm 10,5$ | 118,8<br>$\pm 51,3$ | 110,7<br>$\pm 10,8$ | 136,5<br>$\pm 48,4$ | 119,18<br>$\pm 10,8$ |
| ІЛ-8               | 36,3<br>$\pm 7,2$         | 36,6<br>$\pm 4,2$   | 56,3<br>$\pm 6,4$   | 48,4<br>$\pm 5,1$   | 97,6<br>$\pm 7,1$   | 95,6<br>$\pm 7,1$    |
| ІЛ-12              | 10,6<br>$\pm 4,7$         | 10,3<br>$\pm 4,8$   | 15,7<br>$\pm 8,4$   | 9,9<br>$\pm 1,0$    | 17,9<br>$\pm 3,2$   | 11,2<br>$\pm 1,2$    |
| ФНПа               | 13,7<br>$\pm 4,4$         | 13,9<br>$\pm 4,6$   | 14,2<br>$\pm 3,4$   | 12,3<br>$\pm 1,5$   | 16,2<br>$\pm 5,1$   | 16,5<br>$\pm 1,9$    |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

У той же час, при розвитку СЗРП, порівняно з неускладненим ретардацією плодів перебігом вагітності у І клінічній групі (табл. 5.13), відзначалася тенденція до зниження ФНПа та концентрації ІЛ-8 ( $p > 0,05$ ). Водночас, нами було відмічено достовірне підвищення концентрації ІЛ-12 і ІЛ-4 в 1,5-2 рази у вагітних із СЗРП порівняно з І контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Отже, на нашу думку, зміну рівня інтерлейкінів можна вважати однією з ознак ускладненого СЗРП перебігу вагітності, бо як відомо, зазначені цитокіни (ІЛ-4,

ІЛ-12) беруть участь в інгібуванні ангиогенезу, і таким чином можуть призводити до порушення функціонування плаценти і, як наслідок, розвитку СЗРП.

Таблиця 5.13

Вміст цитокінів у вагітних I клінічної групи з СЗРП і без СЗРП (M±m)

| Цитокіни,<br>пг/мл | Терміни вагітності, тижні |                    |                 |                |                    |                 |                |                    |                 |
|--------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|
|                    | 6-12                      |                    |                 | 20-29          |                    |                 | 30-38          |                    |                 |
|                    | КГ<br>(n=65)              | I група            |                 | КГ<br>(n=65)   | I група            |                 | КГ<br>(n=65)   | I група            |                 |
|                    |                           | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)  |                | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)  |                | без СЗРП<br>(n=36) | СЗРП<br>(n=24)  |
| ІЛ-4               | 116,3<br>±43,6            | 113,9<br>±12,1     | 221,1<br>±19,4* | 118,8<br>±51,3 | 110,7<br>±9,8      | 220,2<br>±21,4* | 136,5<br>±48,4 | 119,18<br>±12,4    | 231,3<br>±22,5* |
| ІЛ-8               | 36,3<br>±7,2              | 36,6<br>±6,3       | 34,1<br>±2,7    | 56,3<br>±6,4   | 48,4<br>±5,9       | 47,8<br>±6,3    | 97,6<br>±7,1   | 95,6<br>±7,1       | 94,7<br>±7,1    |
| ІЛ-12              | 10,6<br>±4,7              | 10,3<br>±4,8       | 18,6<br>±3,1*   | 15,7<br>±8,4   | 9,9<br>±2,7        | 22,1<br>±3,8*   | 17,9<br>±3,2   | 14,2<br>±3,9       | 29,8<br>±4,0    |
| ФНПа               | 13,7<br>±4,4              | 13,9<br>±4,6       | 11,9<br>±2,3    | 14,2<br>±3,4   | 12,3<br>±4,3       | 11,6<br>±2,9    | 16,2<br>±5,1   | 16,5 ±6,0          | 15,7<br>±1,5    |

Примітка. \*— $p > 0,05$ — відмінності недостовірні порівняно з КГ.

Відомо, що повноцінність цитотрофобластичної інвазії в спіральні маткові артерії багато в чому визначається механізмами імунологічної регуляції, зокрема недостатнім вивільненням регуляторних цитокінів, що беруть участь у формуванні прозапальної та протизапальної відповіді. Тенденція до зниження спонтанної клітинної продукції ІЛ-8, ФНПа та підвищення концентрації ІЛ-4, ІЛ-12, особливо в I триместрі вагітності, може обумовлювати недостатньо глибоку інвазію цитотрофобласту, що в свою чергу сприяє недостатньому проростанню та формуванню неповноцінного плацентарного кровообігу. Враховуючи зміни цитокінового профілю, ми припустили, що вони можуть призводити до певних зрушень в апоптозі і у зв'язку з цим, дослідили вміст розчинних регуляторів програмованої клітинної загибелі.

Основним критерієм, що визначає долю клітини, є співвідношення про- і антиапоптотичних білків. Найбільш вивченими регуляторами програмованої клітинної загибелі є мітохондріальні білки сімейства генів Bcl-2 і класичні рецептори плазматичної мембрани, що здатні проводити як проапоптотичний, так і антиапоптотичний сигнал [37, 38].

Результати дослідження розчинних форм рецептора TNF і Fas-ліганда, а також сироваткового білка сімейства Bcl-2 представлені в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

Вміст розчинних факторів, що беруть участь у регуляції процесів апоптозу у вагітних І клінічної групи ( $M \pm m$ )

| Показники        | Терміни вагітності, тижні |                      |                      |                      |                      |                      |
|------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                  | 6-12                      |                      | 20-29                |                      | 30-38                |                      |
|                  | КГ<br>(n=65)              | І група<br>(n=60)    | КГ<br>(n=65)         | І група<br>(n=60)    | КГ<br>(n=65)         | І група<br>(n=60)    |
| sTNF-R,<br>нг/мл | 1,10<br>$\pm 0,05$        | 1,52<br>$\pm 0,05^*$ | 1,25<br>$\pm 0,09$   | 1,62<br>$\pm 0,07^*$ | 1,53<br>$\pm 0,08$   | 1,78<br>$\pm 0,09^*$ |
| sFas-L,<br>пг/мл | 0,003<br>$\pm 0,001$      | 0,01<br>$\pm 0,005$  | 0,003<br>$\pm 0,001$ | 0,02<br>$\pm 0,009$  | 0,004<br>$\pm 0,001$ | 0,01<br>$\pm 0,06$   |
| Bcl-2,<br>пг/мл  | 0,02<br>$\pm 0,005$       | 0,4<br>$\pm 0,08$    | 0,12<br>$\pm 0,05$   | 0,34<br>$\pm 0,03$   | 0,21<br>$\pm 0,09$   | 0,35<br>$\pm 0,05$   |

Примітка. \*— $p > 0,05$ — відмінності недостовірні порівняно з КГ.

Вміст розчинного рецептора фактора некрозу пухлини (sTNF-R) у І клінічній групі, порівняно з контрольною групою, був підвищеним ( $p < 0,05$ ). Це може відображатися на зниженні кількості лімфоцитів, які виявляють готовність до апоптозу, оскільки зв'язування розчинного рецептора з одним з основних регуляторів програмованої клітинної загибелі TNF- $\alpha$  призводить до блокування передачі проапоптотичного сигналу. Таким чином, вже в І триместрі відмічалось зниження апоптозу по TNF- $\alpha$  залежному шляху. Достовірних

відмінностей у вмісті sFas-L і Bcl-2 між КГ і І групою нами виявлено не було. Отримані нами результати підтверджуються даними літератури [35].

Приймаючи до уваги, що цитокіни мають здатність посилювати експресію молекул з адгезивними властивостями й тим самим викликати ендотеліальну дисфункцію, нами визначався вміст розчинних молекул адгезії у І клінічній групі.

Підвищена концентрація розчинних форм молекул міжклітинної адгезії може бути одним з механізмів неефективної імунної відповіді, оскільки, зв'язуючись зі своїми лігандами, молекули перешкоджають активації лейкоцитів, призводячи до порушення нормальної передачі лейкоцитарних сигналів, необхідних для розпізнавання чужорідних антигенів плодового походження й тим самим послаблюючи формування адекватної трансформації материнської імунної відповіді [51, 83].

У І клінічній групі нами не було виявлено значущих відмінностей концентрації розчинних міжклітинних молекул адгезії sICAM-1, порівняно з групою контролю (табл. 5.15). Відзначена лише невелика тенденція до підвищення sICAM-1 та sVCAM-1 у всіх термінах гестації у жінок з двійнями ( $p>0,05$ ).

Таблиця 5.15

Вміст розчинних молекул адгезії у обстежених вагітних ( $M \pm m$ )

| Показник          | Терміни вагітності, тижні |                   |                 |                   |                |                   |
|-------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|                   | 6-12                      |                   | 20-29           |                   | 30-38          |                   |
|                   | КГ<br>(n=65)              | І група<br>(n=60) | КГ<br>(n=65)    | І група<br>(n=60) | КГ<br>(n=65)   | І група<br>(n=60) |
| sICAM-1,<br>нг/мл | 356,8<br>±23,5            | 376,2<br>±19,7    | 372,5<br>±38,5  | 389,4<br>±27,2    | 427,8<br>±53,6 | 506,7<br>±47,7    |
| sVCAM-1,<br>нг/мл | 532,4<br>±26,9            | 449,5<br>±31,3    | 671,3<br>± 20,3 | 531,2<br>±31,3    | 701,5<br>±38,9 | 638,3<br>±40,2    |

Примітка. \*– $p>0,05$ – відмінності недостовірні порівняно з КГ.

У той же час, аналізуючи ці параметри в порівняльному аспекті у вагітних з неускладненим перебігом гестації дихоріальними діамніотичними двійнями, тими з них, в кого мав місце розвитком СЗРП одного або обох плодів та пацієнтками з фізіологічним перебігом одноплідної вагітності, нами були встановлені певні відмінності наведені нижче в Таблиці 5.16.

Таблиця 5.16

Концентрація розчинних молекул адгезії у обстежених вагітних з СЗРП і без СЗРП ( $M \pm m$ )

| Показник          | Терміни вагітності, тижні |                     |                       |                     |                     |                       |                     |                     |                       |
|-------------------|---------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
|                   | 6-12                      |                     |                       | 20-29               |                     |                       | 30-38               |                     |                       |
|                   | КГ<br>(n=65)              | І група             |                       | КГ<br>(n=65)        | І група             |                       | КГ<br>(n=65)        | І група             |                       |
|                   |                           | без СЗРП<br>(n=36)  | СЗРП<br>(n=24)        |                     | без СЗРП<br>(n=36)  | СЗРП<br>(n=24)        |                     | без СЗРП<br>(n=36)  | СЗРП<br>(n=24)        |
| sICAM-1,<br>нг/мл | 356,8<br>$\pm 23,2$       | 376,2<br>$\pm 31,0$ | 451,4<br>$\pm 31,5^*$ | 372,5<br>$\pm 21,3$ | 389,4<br>$\pm 29,9$ | 428,3<br>$\pm 15,3^*$ | 427,8<br>$\pm 10,8$ | 506,7<br>$\pm 52,6$ | 582,7<br>$\pm 24,3^*$ |
| sVCAM-1,<br>нг/мл | 532,4<br>$\pm 19,7$       | 459,5<br>$\pm 27,3$ | 594,3<br>$\pm 17,3^*$ | 621,3<br>$\pm 31,2$ | 591,2<br>$\pm 38,6$ | 697,4<br>$\pm 27,7$   | 701,5<br>$\pm 59,9$ | 638,3<br>$\pm 27,5$ | 797,8<br>$\pm 21,7^*$ |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з КГ.

З даних таблиці 5.16 випливає, що в І клінічній групі у вагітних із СЗРП концентрація розчинної міжклітинної молекули адгезії sICAM-1 достовірно підвищена, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). В той же час, концентрація sVCAM-1 у вагітних з СЗРП достовірно не відрізнялася від показників контрольної групи, хоча і відзначалася тенденція до її підвищення порівняно з групою вагітних без ознак СЗРП і КГ.

Таким чином, дані, що були отримані, свідчать про підвищену експресію молекул з адгезивними властивостями у пацієнток І клінічної групи, особливо у тих з них, у кого протягом гестації було діагностовано СЗРП/МГВП одного

або обох плодів. Індукторами їх підвищеної експресії, цілком імовірно, можуть виступати прозапальні цитокіни. Підвищення сироваткової концентрації та посилення активності адгезивних молекул, як нам представляється, призводить до збільшення спорідненості лейкоцитів до ендотелію судин, що в свою чергу може приводити до гіперагрегації, порушення функції ендотелію та в кінцевому результаті до виникнення ендотеліальної дисфункції у всіх її проявах.

### **5.3. Морфофункціональний стан плаценти**

Для оцінки морфофункціональних змін у плаценті породіль І клінічної групи проведено дослідження 60 пар послідів, з них 36 (60%) пар з фізіологічним перебігом вагітності та у 24 (40%) пар мав місце СЗРП одного або обох плодів.

Отримані плаценти вивчалися відповідно приналежності плоду А або плоду Б, визначалися розміри та вага кожної з плацент, місце відходження пуповини, її довжина та товщина. Так, середній діаметр плацент становив  $18,2 \pm 1,23$  см., а середня маса плацент склала  $405,2 \pm 85,2$  г.

У 30% спостережень форма плацент з дихоріальної двійні була округлою, у 70% плаценти мали овальну форму. Плодова поверхня плаценти була вкрита блискучою прозорою оболонкою, що легко відшаровувалася від посліду. Під плодовою оболонкою розташовувалися кровоносні судини. При аналізі місць прикріплення пуповини в І клінічній групі у 23 (38,3%) пацієнток виявлені варіанти центрального прикріплення двох пуповин, у 13 (21,7%) – одночасно центрального та крайового/оболонкового прикріплення й у 24 (40,0%) – периферичного прикріплення двох пуповин.

Материнська поверхня плацент мала горбистий рельєф через дольчасту будову неправильної форми. При візуальному огляді плацент суттєвих відмінностей при нормальному та ускладненому СЗРП перебігу вагітності виявлено не було.

Під час гістологічного дослідження плацент породіль з I клінічної групи в більшості випадків відзначалось відставання (невідповідність) будови ворсинчастого дерева від гестаційного терміну, що співпадало з літературними даними та могло бути свідченням несприятливих умов формування та функціонування плаценти [365]. Так, дисоційований розвиток ворсинок з нерівномірним визріванням котиледонів зустрічався в 52 (43,3%) плацентах, хаотичне розташування гіповаскуляризованих ворсинок – у 40 (33,3%). Водночас, патологічна незрілість ворсин та як наслідок їх функціональна неспроможність частково компенсувалася ангіоматозом дрібних ворсин і збільшенням кількості термінальних ворсин і синцитіальних вузлів в 56 (46,7%) випадках.

Морфометричні показники плацент породіль I клінічної групи представлені в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Макроморфометричні параметри плацент у породіль КГ і I групи вагітних без ознак СЗРП ( $M \pm m$ )

| Параметри                        | КГ<br>(n=65) | I клінічна група без СЗРП<br>(n=36) |             |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------|
|                                  |              | Плацента А                          | Плацента Б  |
| Маса плацент (г)                 | 537,5±15,5   | 405,2±85,2*                         | 386,7±79,5* |
| Об'єм плацент (см <sup>3</sup> ) | 532,5±18,0   | 492,4±15,3                          | 458,1±29,7* |
| Площа плацент (см)               | 300,1±21,4   | 268,4±83,5                          | 273,2±96,5  |
| ППК                              | 0,15         | 0,16                                | 0,15        |
| Товщина плаценти (см)            | 2,28±0,15    | 2,21±1,9                            | 2,42±1,7    |
| Середні діаметри плацент         | 20,8±1,6     | 18,2±1,23                           | 19,8±1,54   |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з КГ

Як випливає з таблиці 5.17, середня вага плацент у I клінічній групі становила 395,9±85,3 г, середня площа – 270,8±84,5 см. Плодово-плацентарний

коефіцієнт в середньому відповідав 0,16. Звертало на себе увагу, що середній показник ваги плацент від дихоріальних двієнь виявився достовірно меншим середньої ваги плацент при одноплідних пологах. Отримані результати узгоджуються з даними Баєва І.Ю. (2005) [258] ( $p>0,05$ ). Аналогічна тенденція зареєстрована щодо площі плацент. Зокрема, площа кожної з плацент при ДХДА двійні була менша, за показники отримані в І клінічній групі, однак достовірних відмінностей ми не зареєстрували. Це ж стосувалося товщини та об'єму плацент.

Порівняльна характеристика макроморфометричних параметрів плацент при дихоріальних двійнях, ускладнених розвитком СЗРП в одного з плодів, представлена в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Макроморфометричні параметри плацент у породіль КГ та І клінічної групи вагітних з СЗРП одного з плодів ( $M \pm m$ )

| Параметри                        | КГ<br>(n=65) | І клінічна група вагітних з<br>СЗРП (n=24) |             |
|----------------------------------|--------------|--------------------------------------------|-------------|
|                                  |              | Плацента А                                 | Плацента Б  |
| Маса плацент (г)                 | 537,5±15,5   | 465,3±62,7                                 | 385,1±28,6* |
| Об'єм плацент (см <sup>3</sup> ) | 532,5±18,0   | 501,0±25,1                                 | 473,7±38,4  |
| Площа плацент (см)               | 300,1±21,4   | 273,0±23,8                                 | 282,1±34,3  |
| ППК                              | 0,15         | 0,16                                       | 0,16        |
| Товщина плаценти (см)            | 2,28±0,15    | 2,24±0,12                                  | 1,84±0,11*° |
| Середні діаметри плацент         | 20,8±1,6     | 18,8±2,05                                  | 18,6±1,7    |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з КГ.

° –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до І плаценти.

Таким чином, з даних табл. 5.18 випливає, що на відміну від можливих очікувань, достовірне зниження, порівняно з контрольною групою,

відзначалось лише в показниках маси та товщини плацент плодів із СЗРП (Плід Б) ( $p<0,05$ ). Наявні відмінності за цими показниками між плацентами плода А і плода Б в межах І клінічної групи статистичної достовірності не набували. Макроморфометричні параметри плацент плодів без СЗРП (Плід А) в свою чергу достовірно не відрізнялися від показників отриманих в контрольній групі вагітних ( $p>0,05$ ). Нами було відзначене також достовірне зниження товщини плацент плодів із СЗРП, порівняно з плацентами плодів без ретардації, при цьому наведені розбіжності виявлялись достовірними ( $p<0,05$ ) як по відношенню до плацент Плодів А, так і контрольної групи вагітних. Таким чином, з наведених параметрів лише товщина плаценти, виміряна під час ультразвукового дослідження може бути розглянута в якості прогностичного маркеру СЗРП.

Функціональні можливості плацент опосередковано визначалися за допомогою мікроморфометричного дослідження (табл. 5.19).

Таблиця 5.19

Мікроморфометричні параметри плацент у породіль КГ  
і І клінічної групи породіль без ознак СЗРП ( $M\pm m$ )

| Параметри                                                        | КГ<br>(n=65) | І клінічна група без СЗРП<br>(n=36) |            |
|------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|------------|
|                                                                  |              | Плацента А                          | Плацента Б |
| Питома вага безсудинних ворсин (%)                               | 3,28         | 3,31                                | 3,27       |
| Центральна зона                                                  |              |                                     |            |
| Периферична зона                                                 | 4,12         | 5,77                                | 4,68       |
| Загальний об'єм судин (см <sup>3</sup> )                         | 57,7±4,38    | 68,4±2,74                           | 60,1±3,1   |
| Питома вага поверхневих артеріо-<br>артеріальних анастомозів (%) | 2,9          | 2,7                                 | 3,1        |

Примітка. \* –  $p>0,05$  – відмінності недостовірні порівняно з КГ.

Визначення питомої ваги різних морфологічних ознак в структурі плацент у породіль І клінічної групи за відсутності ретардації плодів А і Б свідчать про те, що питома вага безсудинних ворсин, загальний об'єм судин, кількість анастомозів достовірно не відрізнялися від контрольної групи. Отримані дані свідчать про достатню функціональну спроможність плацент і були взяті нами за варіант норми при дихоріальній діамніотичній двійні.

В той же час при мікроморфометричному дослідженні 24 (40%) плацент від породіль з І клінічної групи, вагітність яких ускладнилась клінічними проявами СЗРП одного з плодів (плід Б), порівняно з плацентами плодів без ретардації (плід А) та плацентами від одноплідних пологів з неускладненим перебігом вагітності одним плодом, були виявлені певні відмінності в питомій вазі безсудинних ворсин і загальному об'ємі судин (табл. 5.20), ґрунтуючись на яких можна зробити висновок, що питома вага безсудинних ворсин у плацентах плодів із СЗРП є достовірно вищою як в центральній, так і периферичній зонах плацентарних площадок.

Таблиця 5.20

Мікроморфометричні параметри плацент у породіль КГ і І клінічної групи з СЗРП ( $M \pm m$ )

| Параметри                                                    | КГ<br>(n=65) | І клінічна група з СЗРП<br>(n=24) |            |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------|------------|
|                                                              |              | Плацента А                        | Плацента Б |
| Питома вага безсудинних ворсин (%)                           | 3,28         | 3,20                              | 5,6*°      |
| Центральна зона                                              |              |                                   |            |
| Периферична зона                                             | 4,12         | 3,98                              | 4,9*°      |
| Загальний об'єм судин (см <sup>3</sup> )                     | 57,7±4,38    | 60,3±5,9                          | 56,3±4,8   |
| Питома вага поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів (%) | 2,9          | 3,1                               | 3,5*°      |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з КГ;  
° –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до І плаценти.

Загальний об'єм судин достовірно не відрізнявся в усіх групах. У той же час відзначалося збільшення питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів порівняно з контрольною групою та плацентами плодів без ретардації (Плід А).

Таким чином, можна зробити висновок, що зниження питомої ваги безсудинних ворсин частково компенсується підвищенням питомої ваги анастомозів і тим самим зберігає загальний об'єм внутрішньоплацентарного судинного русла, що необхідно для розвитку плода, але можливо недостатньо для повноцінної трофіки, через що й розвивається СЗРП.

Окрему увагу було приділено пошуку взаємозв'язків між морфометричними особливостями плацент і статтю плодів з ДХДА двієнь, бо як відомо при різностатевих близнюках плід чоловічої статі зазвичай має більшу масу, отже ми припустили, що цей факт може відобразитись на розмірах його плаценти. Морфометричні показники плацент в залежності від статі новонароджених представлені в таблиці 5.21.

Згідно отриманих нами даних видно, що маса плаценти першого та другого новонароджених суттєво не відрізняється, як у одностатевих так і різностатевих парах.

Водночас, знайдена достовірна різниця в масі плацент перших плодів (А) чоловічої статі у дихоріальних двієнь із обома плодами чоловічої статі та у різностатевих двієнь порівняно з другими плодами (Б) від тих же самих матерів.

Відмінність в лінійних розмірах плацент натомість не мала системного характеру і достовірно не залежала від статі плода, якому належала певна плацента, так і від статі ко-близнюка в парі.

Сумарна маса плацент у дискордантних ДХДА парах близнюків ( $432,9 \pm 23,98$ ) виявилась досить певно очікувано статистично меншою ( $p=0,012$ ) порівняно з масою плацент недискордантних двієнь ( $498,2 \pm 11,85$ ), незалежно від їх статевих особливостей.

Таблиця 5.21

Розміри та вага плацент в залежності від статі ДХДА двієнь ( $M \pm m$ )

| №<br>з/п | Стать            | n  | Характеристика плацент |                       |                           |                 |                |
|----------|------------------|----|------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------|----------------|
|          |                  |    | А/Б                    | Маса<br>$M \pm m$ (г) | Розміри<br>$M \pm m$ (см) |                 |                |
|          |                  |    |                        |                       | довжина                   | ширина          | товщина        |
| 1        | д+д              | 16 | А                      | 467,5 $\pm$ 22,01     | 20,8 $\pm$ 0,63           | 14,6 $\pm$ 0,36 | 1,6 $\pm$ 0,12 |
| 2        |                  |    | Б                      | 520,0 $\pm$ 42,99     | 20,3 $\pm$ 1,16           | 15,1 $\pm$ 0,58 | 1,9 $\pm$ 0,12 |
| 3        | х+х              | 14 | А                      | 431,4 $\pm$ 23,08     | 19,6 $\pm$ 0,51           | 14,1 $\pm$ 0,67 | 1,9 $\pm$ 0,09 |
| 4        |                  |    | Б                      | 454,3 $\pm$ 30,77     | 20,1 $\pm$ 0,62           | 13,7 $\pm$ 0,86 | 1,8 $\pm$ 0,07 |
| 5        | д+х              | 30 | А                      | 510,0 $\pm$ 21,61     | 19,3 $\pm$ 0,59           | 13,0 $\pm$ 0,38 | 2,1 $\pm$ 0,07 |
| 6        |                  |    | Б                      | 482,4 $\pm$ 20,37     | 19,1 $\pm$ 0,30           | 12,9 $\pm$ 0,39 | 2,2 $\pm$ 0,08 |
|          | Всього           | 60 |                        | 474,5 $\pm$ 12,48     | 19,7 $\pm$ 0,25           | 13,6 $\pm$ 0,22 | 2,0 $\pm$ 0,04 |
|          | p <sub>1-2</sub> |    |                        | 0,2857                | 0,7086                    | 0,4111          | 0,1011         |
|          | p <sub>1-3</sub> |    |                        | 0,2683                | 0,1457                    | 0,5178          | 0,0212*        |
|          | p <sub>1-4</sub> |    |                        | 0,7248                | 0,4726                    | 0,3665          | 0,1228         |
|          | p <sub>1-5</sub> |    |                        | 0,2308                | 0,1288                    | 0,0157*         | 0,0002*        |
|          | p <sub>1-6</sub> |    |                        | 0,6583                | 0,0092*                   | 0,0110*         | <0,0001*       |
|          | p <sub>2-3</sub> |    |                        | 0,0925                | 0,5791                    | 0,2394          | 0,6399         |
|          | p <sub>2-4</sub> |    |                        | 0,2361                | 0,9146                    | 0,1810          | 0,6144         |
|          | p <sub>2-5</sub> |    |                        | 0,8172                | 0,3849                    | 0,0034*         | 0,0595         |
|          | p <sub>2-6</sub> |    |                        | 0,3714                | 0,1956                    | 0,0024*         | 0,0243*        |
|          | p <sub>3-4</sub> |    |                        | 0,5575                | 0,4826                    | 0,7464          | 0,2137         |
|          | p <sub>3-5</sub> |    |                        | 0,0386*               | 0,7401                    | 0,1476          | 0,1296         |
|          | p <sub>3-6</sub> |    |                        | 0,1537                | 0,4305                    | 0,1125          | 0,0536         |
|          | p <sub>4-5</sub> |    |                        | 0,1606                | 0,3719                    | 0,3807          | 0,0079*        |
|          | p <sub>4-6</sub> |    |                        | 0,4567                | 0,1000                    | 0,3102          | 0,0025*        |
|          | p <sub>5-6</sub> |    |                        | 0,3552                | 0,8513                    | 0,8196          | 0,5616         |

Примітка. p\* – статистично достовірна різниця.

У значної кількості плацент серед 60 обстежених ДХДА двієнь зафіксоване нецентральне відходження пуповини, що не завжди завчасно виявлялось під час УЗД на пренатальному етапі спостереження. У 20 (33,3%) випадках прикріплення було крайовим хоча б у однієї з двох плацент (рис. 5.2).

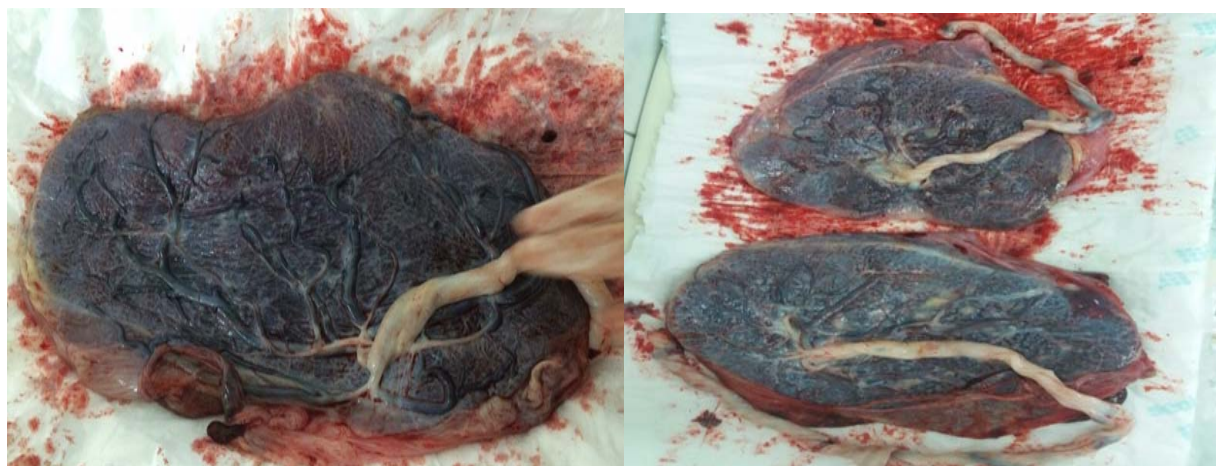


Рис. 5.2. Крайове прикріплення пуповини

У 4 (6,7%) випадках спостерігалось оболонкова фіксація пуповини. Одна з пуповин фіксувалася до оболонки на відстані 6 см від плаценти (рис. 5.3).

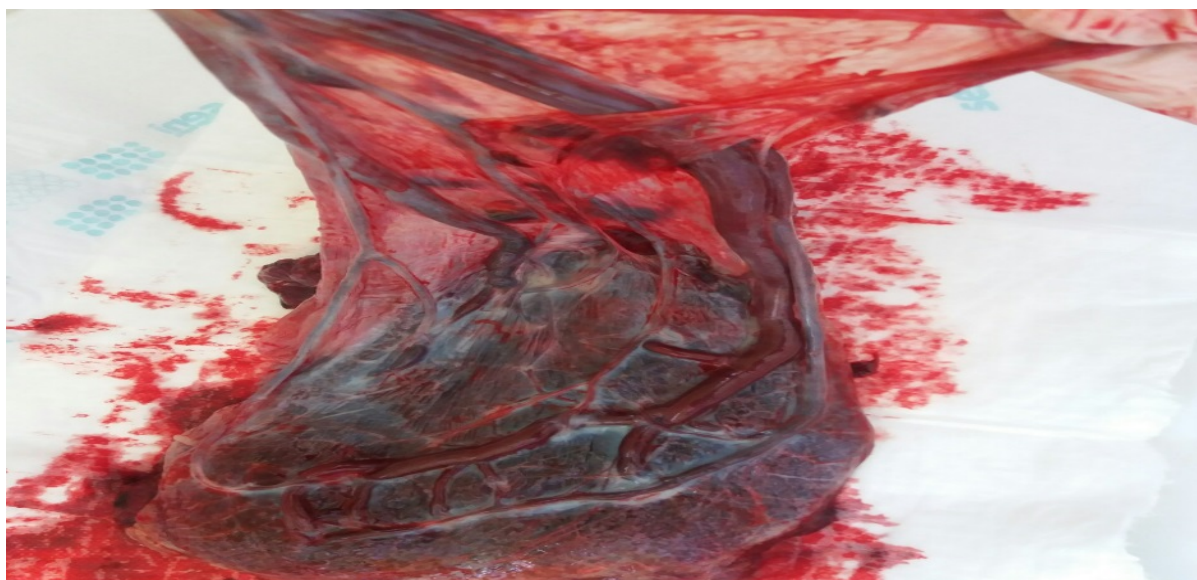


Рис. 5.3. Оболонкове відходження пуповини

Дана особливість не була виявлена при УЗД під час вагітності. Жінка була розроджена шляхом кесарева розтину у плановому порядку, тому не було можливості оцінити, як дане прикріплення пуповини могло б вплинути на перебіг вагінальних пологів. Звертає на себе увагу той факт, що судини діляться ще до впадіння в плаценту і мають більший діаметр. Серед досліджених плацент у одному випадку (1,7%) неможливо було чітко відділити плаценти одна від одної. Із материнського боку плаценти виглядали, як одна плацентарна маса (рис. 5.4),

що вказує на близьку імплантацію бластоцист у випадку різностатевої дизиготної двійні або межевий термін розподілу бастоцисти у випадку монозиготної.



Рис. 5.4. Зрощені ДХ плаценти, що виглядають як одна плацентарна маса

Оскільки в цьому випадку двійня була різностатевою, вона очевидно була дизиготною, а отже дихоріальною. Водночас, плаценти можна було відокремити одна від одної тільки з зусиллями тупим та гострим шляхом, проте було чітко виявлено 4-шарові оболонки міжамніотичної перетинки.



Рис. 5.5. Плацента з ДХДА двійні з додатковою долькою

Цікавим є факт виявлення у 4 (6,7%) дихоріальних двієнь додаткової дольки однієї з плацент, що переважно були “знахідкою” після народження двійні та майже ніколи не діагностувались на антенатальному етапі спостереження. Чітко видні судини, які йдуть від плаценти до додаткової

дольки (рис. 5.5). Дана категорія двієнь була розроджена через природні пологові шляхи.

Серед досліджених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було виявлено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки. Це може бути зумовлено високою прогестероною насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

### **Висновки.**

Маса плацент між плодами А і Б за відсутності ДРП/СЗРП як в одностатевих так і різностатевих ДХДА парах суттєво не відрізнялась. Знайдена достовірно менша маса плаценти у першого малюка з одностатевої двійні чоловічої статі порівняно із масою плаценти у хлопчика із різностатевої двійні.

Достовірно менша сумарна маса плацент у дискордантних двійнях порівняно із недискордантними (у 85,7% обстежених більшому плоду відповідає і більша плацента) дозволяє вважати, що різниця в масі плацент може грати провідну роль у розвитку ДРП/СЗРП при ДХДА двійнях.

Серед обстежених вагітних із дихоріальними двійнями після ДРТ не було визначено жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки, що може бути зумовлено високою прогестероною насиченістю внаслідок прийому екзогенного прогестерону у I триместрі.

Серед обстежених плацент виявлена значна кількість нецентрального відходження пуповини від плаценти, яке не було діагностовано до пологів. Можна припустити, що висока частота крайових та оболонкових фіксації пуповини у двієнь може призвести до ускладнень у разі вагінальних пологів.

За матеріалами розділу опубліковано:

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

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

3. 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.

4. Yuzko O, Tkachenko AV. Multiple pregnancy in ART-epoch. Arch Perinat Med. 2009;15(1):50–3.

5. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихорі-альних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінеко-логів України. 2017;2(40):264–71.

6. Ткаченко АВ, Сулименко ОН. Сравнительная оценка осложнений беременности и родов у женщин с дихориальными двойнями различного генеза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(2):163–8.

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ У ЖІНОК З МОНОХОРІАЛЬНОЮ ДІАМНІОТИЧНОЮ ДВІЙНЕЮ

Під нашим спостереженням перебувало 73 (36,9%) вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею, які склали II клінічну групу й були розподілені на дві групи, залежно від наявності або відсутності в них синдрому міжблизнюкового перетікання (IIA підгрупа з ознаками СМП n=21, IIB підгрупа без ознак СМП n=52).

У всіх пацієнток II групи вагітність напустила спонтанно. У 42 (57,5%) з 73 пацієнток була зазначена наявність у сім'ї багатопліддя по материнській лінії. Середній вік вагітних становив  $29,2 \pm 2,5$  років (від 18 до 35 років і старше). У віці 26-35 років було 46 (63,0%) пацієнток, у віці 18-25 років – 27 (37,0%) жінок.

Соціальний статус обстежених такий: 18 (24,6%) службовців, 39 (53,4%) – сільгоспробітниць, 16 (21,9%) – домогосподарок. Першороділь було 17 (23,3%), повторнороділь – 56 (76,7%). Вагітність у всіх пацієнток II клінічної групи перебігала з ускладненнями: гестоз I половини легкого ступеня, що не вимагав госпіталізації та лікування, відзначався у 12 (16,4%) вагітних, загроза передчасних пологів була виявлена в 30 (41,1%) пацієнток. Преєклампсія відзначена у 37 (50,6%) пацієнток. Найчастішим ускладненням при монохоріальній діамніотичній двійні була анемія, яка виявлена в 49 (67,1%) пацієнток, при цьому вперше відзначена в I триместрі в 17 (34,7%), у II триместрі – у 25 (51,0%), у III триместрі – у 7 (14,3%) пацієнтки.

При аналізі перебігу пологів (табл. 2.6) у II клінічній групі передчасні пологи відзначені у 54 (73,9%) пацієнток. При цьому в терміні у 28-32 тижнів відбулися у 11 (15,1%) пацієнток, у 33-36 тижнів у 43 (58,9%). У 19 (26,0%) жінок II клінічної групи пологи були через природні пологові шляхи в терміні 36-39 тижнів. У 39 (53,4%) – була проведена операція кесаревого розтину.

Плановий кесарів розтин було виконано 20 (51,3%) пацієнткам, решта 19 (48,7%) вагітних оперативно розроджені в ургентному порядку. Найбільш частими показаннями до кесарева розтину були: тазове передлежання першого плода у 6 (15,4%), дистрес і/або СЗРП у 10 (25,6%), передчасне вилиття оплідних вод і неготовність пологових шляхів у 3 (7,7%), рубець на матці у 5 (12,8%), СМП із прогресуючим погіршенням стану або ВЗОП одного з плодів у 7 (17,9%).

У всіх пацієнток, які народили через природні пологові шляхи (34), перший плід розташовувався в головному передлежанні. Другий плід народився в головному передлежанні у 25 (73,5%) пацієнток, у тазовому – у 9 (26,5%).

Отримані дані свідчать, що в II клінічній групі, порівняно з КГ та I клінічними групами, мала місце більша кількість ускладнень під час пологів, що спричинило за собою більший відсоток оперативного розродження.

Гінекологічні захворювання в анамнезі, виявлені (табл. 2.7) у 49 (67,1%) вагітних, у тому числі в 5 (6,8%) – патологія шийки матки, у 6 (8,2%) – хронічні запальні захворювання геніталій, у 6 (8,2%) – первинна неплідність, у 3 (4,1%) – виявлені вади розвитку матки (двурога матка), у 4 (5,5%) – ендометріоз, 9 (12,3%) – користувалися комбінованими оральними контрацептивами.

Екстрагенітальні захворювання в даній групі (табл.2.8) відзначені з високою питоною вагою, у тому числі в 31 (46,6%) пацієнтка страждала хронічними захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту та/або печінки, 40 (54,8%) – перенесли дитячі інфекції, у 22 (30,1%) – патологія серцево-судинної системи (у вигляді вегето-судинної дистонії, синусової тахіаритмії, міокардіодистрофії та ін.), у 11 (15,1%) – хронічний пієлонефрит в анамнезі, у 7 (9,6%) – відзначені обмінно-ендокринні порушення (надмірна вага, метаболічний синдром, хронічні захворювання щитоподібної залози), у 11 (15,1%) – анемія, 13 (17,8%) – проведена апендектомія.

### **6.1. Особливості ехографічних та доплерометричних показників при вагітності монохоріальними діамніотичними двійнями**

З метою дослідження розвитку плодів та оцінки стану фетоплацентарного комплексу виконувалась ультразвукова фетобіометрія та доплерометрія кровоплину в судинах системи мати-плацента-плоди в динаміці.

Діагноз МХДА двійні встановлено при ультразвуковому дослідженні в термінах 6-8 тижнів вагітності у 56 (76,7%), після 8 тижнів – у 17 (23,3%) пацієнток. В якості ранніх сонографічних критеріїв хоріальності використовували: кількість плодових яєць в порожнині матки, число ембріонів в плодовому яйці, локалізацію та розміри жовточних мішечків тощо. В усіх випадках виконували ультразвукове дослідження та біохімічний скринінг з розрахунком ризику анеуплоїдій в 11-13(+6) тижнів вагітності (відповідно рекомендацій FMF). В ці ж терміни додатково вивчали товщину та особливості відходження міжамніотичної мембрани, локалізацію хоріону/хоріонів, остаточно підтверджували хоріальність двійні, встановлювали діагноз МХДА двійні та повідомляли пацієнток про наявні особливості їх вагітності, можливі ризики та ускладнення. Серед вагітних II групи «Т-ознака» (T-sign) мала місце в 68 випадках (93,2%), в 5 випадках (6,8%) визначалась «негативна λ-ознака» (negative or false positive “λ-sign”). Товщина міжамніотичної перетинки коливалась в межах 0,8-1,8 мм, що було додатковою ознакою на підтвердження монохоріального типу розвитку двійні.

Вагітні з МХДА двійнями, які складали II клінічну групу спостерігались нами в динаміці гестації відповідно рекомендацій Фонду медицини плода (FMF) та Міжнародного товариства з ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG). Всі вони зокрема підлягали обов'язковому УЗД обстеженню в 11-13(+6) тижнів, 20-22 тижні та 32-34 тижні вагітності. В другій половині гестації усіх пацієнток II групи було розділено на дві підгрупи в залежності від наявності або відсутності клінічних ознак СМП.

Нормальну кількість оплідної рідини (спираючись на показники максимальної вертикальної кишені – MBK) у обох плодів виявлено в зазначені терміни у 39 (53,4%) пацієнток. Полігідрамніон в одного або обох плодів виявлений у 22 (30,1%) вагітної II групи, при цьому багатоводдя в обох плодів діагностовано в 2 випадках (2,7%), полігідрамніон у одного з плодів при нормальних показниках MBK у другого плода спостерігались у 4,1% випадках (3 вагітні), а олігогідрамніон в одного з плодів при фізіологічній кількості оплідної рідини у іншого близнюка – в 9,6% (7 вагітних). Поєднання маловоддя у одного плода з багатоводдям у іншого виявлено у 17 вагітних (23,3%), в 5 випадках (6,8%) мало місце зменшення MBK нижче порогових значень у обох плодів.

Серед вагітних II групи переважала локалізація МХ плаценти по передній і боковій стінках матки – 60,3% (44 жінки), в 39,7% випадків (29) плацента була розташована по задній стінці та у дна матки. Результати ультразвукової плацентометрії продемонстрували невідповідність очікуваним нормативним параметрам у 45 пацієнток (61,6%), при цьому: в 13 спостереженнях плацента була тоньше норми (28,9%), в 16 (35,6%) – товстіше, а в 16 (35,5%) випадках її ехогенність і ступень зрілості не відповідали гестаційному терміну. 6 пацієнток з плацентою тоньше норми (46,2%) розроджені шляхом планового кесарського розтину, а у 7 з них (53,8%) відбулись спонтанні вагінальні пологи. З 26 новонароджених від цих 13 матерів 15 (53,8%) виписані додому в задовільному стані на 6-8 добу після народження, в одному випадку (3,8%) мала місце неонатальна загибель (пневмонія, менінгоенцефаліт), в іншому випадку відбулась антенатальна загибель обох плодів в терміні 27-28 тижнів гестації (7,7%), 8 новонароджених переведені на другий етап виходжування (30,8%). Серед вагітних з потовщеною плацентою оперативне розродження мало місце у 7 (43,8%) пацієнток, а у 9 (56,4%) відбулись вагінальні пологи. 13 (40,6%) новонароджених виписані додому на 5-7 добу, 16 (50%) – переведені на другий етап постнатального догляду, в 3 (9,4%) випадках діти загинули в ранньому неонатальному періоді від прогресуючих дихальних розладів, геморагічного синдрому гіпоксичного генезу, поліорганної недостатності. З 16 вагітних у яких

при УЗД було виявлено невідповідність ступеню «зрілості» плаценти гестаційному віку в 10 випадках виконаний кесарський розтин (62,5%), 6 (37,5%) народили через природні статеві шляхи. 10 (31,3%) новонароджених виписані додому на 8-14 добу, в 3 випадках (9,4%) відбулась внутрішньоутробна загибель одного з плодів (ВЗОП), в 1 випадку – рання неонатальна загибель обох плодів, які народились на 31 тижні вагітності, 1 дитина при ВЗОП іншого близнюка в 29 тижнів загинула на 3 добу після народження, 1 дитина загинула в неонатальному періоді (3,1%), 15 новонароджених (46,9%) для подальшого виходжування переведені у відділення постнатального догляду дитячої лікарні. Серед 28 вагітних (38,4%) без патологічних знахідок під час УЗ-плацентометрії у 17 (60,7%) відбулись вагінальні пологи, 11 (39,3%) підлягали оперативному розродженню. 33 (58,9%) дитини виписані додому на 5-7 добу, 22 (39,3%) переведені на другий етап виходжування, 1 новонароджений (1,8%) загинув на 12 добу неонатального періода (поліорганна недостатність на тлі глибокої недоношеності та СМП, «донор»). Отримані нами дані можуть свідчити, що порушення товщини та ступеню «зрілості» плаценти виявлені під час УЗД у вагітних з МХДА двійнями можуть корелювати з негативними перинатальними наслідками, зокрема бути пов'язаними із ризиком антенатальної загибелі плоду/плодів (34,2‰), ранньої та пізньої та неонатальної смертності (61,6‰).

Патологія пуповини була виявлена у 32 (43,8%) вагітних з МХДА двійнями. Зокрема крайове відходження пуповини мало місце в 10 (71,4%) спостереженнях, в тому числі в 1 випадку (7,1%) у обох плодів, оболонкове – в 5,7%, в 2 (2,7%) випадках пренатально діагностовано *vasa praevia*. В 2 випадках (14,3%) діагностовано єдину артерію пуповини, в 1 (7,1%) випадку – тромбоз вени пуповини (випадок супроводжувався ВЗОП). В 23 (71,9%) спостереженнях аномальне кріплення пуповини супроводжувалось дискордантним розвитком плодів (ДРП) на тлі МГВП/ЗРП, що можна пояснити порушеннями плодово-плацентарної гемодинаміки внаслідок порушення внутрішньоплацентарної гемоперфузії під час формування внутрішньоплацентарного кола кровообігу.

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 встановити діагноз СМП антенатально у 21 пацієнтки (28,8%) з III 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 мало-багатоводдя, прогресивного погіршення доплерометричних показників в артеріях пуповини обох плодів, зростанням пікової швидкості кровоплину в середньомозковій артерії 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 пологам в термінах 24(+2) і 25(+4) тижні та супроводжувалась ВЗОП меншого плода (в 1 випадку) та ранньою неонатальною загибеллю більшого плода (в іншому випадку).

Під час УЗД також виявлено більшу частоту неправильного положення одного з плодів (поперечне, косе) у вагітних з МХДА двійнями, що зустрічалось в 56,2% випадків (41 пацієнтка).

Середні фетометричні показники отримані при УЗ-морфометрії обох плодів серед вагітних II-A і II-B підгруп в термінах 22-26 тижнів гестації наведені в табл. 6.1.

Таким чином, з даних табл. 6.1 стає очевидним, що при МХДА двійнях не обтяжених СМП середні значення антропометричних параметрів обох плодів достовірно не відрізнялись. Водночас, за наявності СМП біометричні показники плода донора були ймовірно меншими по відношенню як до плода А (цієї ж підгрупи), так і при порівнянні з аналогічними анатомічними

показниками плодів у вагітних II-Б підгрупи, що наочно підтверджує ймовірність впливу прогресуючого СМП на темпи росту плодів та збільшення ризику синдрому ЗРП і хронічного дистресу (особливо у плодів донорів).

Таблиця 6.1

Фетометрія плодів у жінок II групи в термінах 22-26 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники | II група (n=73)                              |                  |                                             |                 |
|-----------|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|-----------------|
|           | Вагітність, ускладнена СМП<br>(II-A), (n=21) |                  | Вагітність, без ознак СМП<br>(II-B), (n=52) |                 |
|           | Плід А                                       | Плід Б           | Плід А                                      | Плід Б          |
| БПД       | 65,8 $\pm$ 1,5                               | 62,1 $\pm$ 1,2*  | 64,8 $\pm$ 1,3                              | 63,9 $\pm$ 1,2  |
| ДС        | 47,7 $\pm$ 1,7                               | 44,3 $\pm$ 1,3*  | 46,3 $\pm$ 1,4                              | 47,1 $\pm$ 1,5  |
| ОГ        | 230,6 $\pm$ 5,6                              | 219 $\pm$ 5,6*   | 230,4 $\pm$ 5,3                             | 229,3 $\pm$ 5,0 |
| ОЖ        | 195,7 $\pm$ 2,2                              | 190,1 $\pm$ 2,3* | 198,5 $\pm$ 5,7                             | 197 $\pm$ 5,3   |

Примітка. \*-p<0,05—у порівнянні з плодом А з II-Б підгрупи та з показниками плодів Б з II-A підгрупи.

З плином гестації патологічна дискордантність МХДА близнюків із СМП зростала, що підтверджується серією подальших вимірювань наведених в табл.6.2.

Таблиця 6.2

Біометричні показники плодів у жінок II групи в термінах 32-36 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники | II клінічна група (n=71)                     |                  |                                             |                 |
|-----------|----------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|-----------------|
|           | Вагітність, ускладнена СМП<br>(II-A), (n=19) |                  | Вагітність, без ознак СМП<br>(II-B), (n=52) |                 |
|           | Плід А                                       | Плід Б           | Плід А                                      | Плід Б          |
| БПД       | 85,3 $\pm$ 0,02                              | 83,1 $\pm$ 0,03* | 87,2 $\pm$ 0,05                             | 88,7 $\pm$ 0,09 |
| ДС        | 61,2 $\pm$ 0,09                              | 58,3 $\pm$ 0,07* | 63,1 $\pm$ 0,07                             | 62,7 $\pm$ 0,08 |
| ОГ        | 303,6 $\pm$ 5,1                              | 298,3 $\pm$ 4,2  | 302,8 $\pm$ 5,7                             | 303,9 $\pm$ 6,3 |
| ОЖ        | 283 $\pm$ 4,6                                | 280,7 $\pm$ 3,3  | 291,3 $\pm$ 4,2                             | 290,7 $\pm$ 5,8 |

Примітка. \*- p<0,05 – при порівнянні з плодом А (підгрупи II-A)

Звертало на себе увагу достовірне зниження показників та уповільнення темпів росту БПД і ДС у плодів Б з II-A підгрупи порівняно з плодами А. Показники ОГ та ОЖ також були дещо меншими, але ці відмінності в наших спостереженнях не набували достатнього рівня достовірності, що клінічно підтверджувалось фомуванням асиметричної форми СЗРП у плодів Б у вагітних з II-A підгрупи. Водночас, в II-B підгрупі достовірних розбіжностей антропометричних показників між плодами А і Б виявлено не було ( $p > 0,05$ ).

В зв'язку з тим, що вагітні з монохоріальним типом плацентації становлять групу високого ризику щодо розвитку порушень плодово-плацентарної, внутрішньоплацентарної та плодової гемодинаміки, особливо важливого значення у таких пацієнток набуває доплерометрична оцінка кровоплину в судинах системи «мати-плацента-плоди» з метою раннього виявлення дисбалансу і гемодинамічних порушень та своєчасного вирішення питання щодо термінів та методів їх розродження. Загальновизнано, що доплерометричне дослідження є «золотим стандартом» діагностики та антенатального спостереження МХДА двієнь з підозрою та/або наявним СМП.

З метою забезпечення комплексного підходу до вирішення постевлених в даній роботі задач нами виконувалось УЗД в динаміці пацієнткам усіх клінічних груп, а також доплерометрична оцінка показників в маткових артеріях і плодово-плацентарного кровоплину в термінах 20-28 тижнів гестації, під час яких було виявлено ознаки, встановлено та підтверджено наявність СМП у 21 вагітної (28,8%) з МХДА двійнями. В таблиці 6.3 наведені дані доплерометричного дослідження виконаного у вагітних II клінічної групи.

Таким чином, показники плодово-плацентарного кровоплину у вагітних з МХДА двійнями без ознак СМП в 22-26 тижнів гестації суттєво не відрізнялись від нормативних референтних значень. Клінічно у цих 52 пацієнток (71,2% від загальної кількості вагітних з МХДА двійнями, які знаходились під нашим спостереженням) не було очевидних клінічних ознак вираженої плацентарної дисфункції чи прееклампсії середнього та/або важкого ступеню, що могло би вплинути на вимірювані доплерометричні показники.

Таблиця 6.3

Показники матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних II групи в термінах 22-26 тижнів гестації ( $M \pm m$ )

| Показники               |     |   | II група (n=73)                           |            |                                          |           |
|-------------------------|-----|---|-------------------------------------------|------------|------------------------------------------|-----------|
|                         |     |   | Вагітність, ускладнена СМП (II-A), (n=21) |            | Вагітність, без ознак СМП (II-B), (n=52) |           |
|                         |     |   | Плід А                                    | Плід Б     | Плід А                                   | Плід Б    |
| Маткова артерія         | СДВ | S | 2,40±0,12                                 | 2,40±0,12  | 2,26±0,32                                | 2,28±0,29 |
|                         |     | D | 2,81±0,10                                 | 2,81±0,10  | 2,29±0,18                                | 2,31±0,23 |
|                         | ІР  | S | 0,58±0,09                                 | 0,58±0,09  | 0,56±0,06                                | 0,57±0,05 |
|                         |     | D | 0,72±0,07                                 | 0,72±0,07  | 0,60±0,08                                | 0,59±0,09 |
|                         | ПІ  | S | 0,96±0,08                                 | 0,96±0,08  | 0,81±0,07                                | 0,82±0,05 |
|                         |     | D | 4,01±0,30                                 | 4,01±0,30  | 0,83±0,08                                | 0,82±0,05 |
| Артерії пуповини        | СДВ |   | 2,89±0,13                                 | 3,0±0,21   | 4,34±0,21                                | 4,01±0,37 |
|                         | ІР  |   | 0,63±0,02                                 | 0,70±0,04  | 0,63±0,05                                | 0,75±0,07 |
|                         | ПІ  |   | 1,04±0,03                                 | 1,04±0,08  | 1,04±0,17                                | 1,36±0,13 |
| Середня мозкова артерія | СДВ |   | 2,44±0,17                                 | 1,21±0,09* | 5,89±0,18                                | 6,45±0,38 |
|                         | ІР  |   | 0,60±0,03                                 | 0,31±0,05* | 0,86±0,01                                | 0,85±0,08 |
|                         | ПІ  |   | 1,2±0,07                                  | 0,41±0,04* | 1,84±0,16                                | 1,82±0,12 |
| Аорта плода             | СДВ |   | 6,59±0,23                                 | 7,14±0,31  | 6,41±1,01                                | 6,39±1,05 |
|                         | ІР  |   | 0,68±0,20                                 | 0,68±0,20  | 0,63±0,19                                | 0,72±0,09 |
|                         | ПІ  |   | 2,0±0,9                                   | 1,13±1,03  | 1,9±1,02                                 | 2,0±1,01  |

Примітка. \*- $p < 0,05$ —при порівнянні з плодом А (підгрупа II-A) і II-B підгрупою

У 8,2% пацієток з цієї підгрупи були клінічні та лабораторні прояви легкої преєклампсії, у 5 (9,6%) – помірні гемодинамічні розлади у плодово-плацентарному басейні, а у 7 (13,5%) підвищення резистентності в маткових артеріях, проте їх доплерометричні показники суттєво не впливали на отримані середні значення.

Таблиця 6.4

Допплерометричні показники у вагітних II групи в термінах 32-36 тижнів  
( $M \pm m$ )

| Показники                     |     |   | II група (n=73)                             |            |                                             |           |
|-------------------------------|-----|---|---------------------------------------------|------------|---------------------------------------------|-----------|
|                               |     |   | Вагітність ускладнена СМП<br>(II-A), (n=19) |            | Вагітність, без ознак<br>СМП (II-B), (n=52) |           |
|                               |     |   | Плід А                                      | Плід Б     | Плід А                                      | Плід Б    |
| Маткова<br>артерія            | СДВ | S | 2,77±0,13                                   | 2,77±0,13* | 1,87±0,12                                   | 1,87±0,12 |
|                               |     | D | 2,11±0,14                                   | 2,11±0,14* | 1,96±0,11                                   | 1,96±0,11 |
|                               | ІР  | S | 0,63±0,08                                   | 0,63±0,08* | 0,48±0,02                                   | 0,48±0,02 |
|                               |     | D | 0,91±0,05                                   | 0,91±0,05* | 0,52±0,05                                   | 0,52±0,05 |
|                               | ПІ  | S | 0,97±0,03                                   | 0,97±0,03* | 0,67±0,02                                   | 0,67±0,02 |
|                               |     | D | 1,04±0,08                                   | 1,04±0,08* | 0,69±0,05                                   | 0,69±0,05 |
| Артерії<br>пуповини           | СДВ |   | 2,48±0,11                                   | 2,0±0,13   | 2,81±0,16                                   | 2,79±0,11 |
|                               | ІР  |   | 0,58±0,03                                   | 0,61±0,05  | 0,64±0,03                                   | 0,67±0,03 |
|                               | ПІ  |   | 0,69±0,03                                   | 0,17±0,07  | 1,06±0,04                                   | 1,02±0,04 |
| Середня<br>мозкова<br>артерія | СДВ |   | 4,48±0,12                                   | 2,84±0,13* | 6,12±0,12                                   | 6,21±0,15 |
|                               | ІР  |   | 0,82±0,04                                   | 0,63±0,03* | 0,91±0,05                                   | 0,95±0,06 |
|                               | ПІ  |   | 1,36±0,08                                   | 0,92±0,09* | 1,69±0,09                                   | 1,72±0,07 |
| Аорта<br>плода                | СДВ |   | 6,72±0,11                                   | 6,37±0,12  | 6,48±0,07                                   | 6,57±0,09 |
|                               | ІР  |   | 0,75±0,03                                   | 0,8±0,05   | 0,83±0,03                                   | 0,79±0,06 |
|                               | ПІ  |   | 2,02±0,12                                   | 1,95±0,08  | 2,06±0,04                                   | 2,08±0,06 |

Примітка. \*-  $p < 0,05$  – при порівнянні з II-B підгрупою.

Водночас, заслуговувало на увагу значне зниження показників судинного опору в басейні середньої мозкової артерії (СМА) серед ряду плодів II-A підгрупи, в той час як у 11 пацієнток (52,4%) в одного з плодів реєструвався «0»-кровоплин в середньомозковій артерії, що свідчило про наявність вираженої внутрішньоутробної гіпоксії одного з близнюків у вагітних з МХДА двійнями та клінічними ознаками СМП.

Допплерометричні показники у вагітних II клінічної групи в термінах 32-36 тижнів гестації наведені в табл. 6.4. Аналізуючи отримані дані, привертало до себе увагу зростання СДВ, ІР та ІР в маткових артеріях у вагітних з МХДА двійнями, які мали клінічні та ультразвукові прояви СМП у порівнянні з аналогічними показниками в підгрупі пацієнток без проявів СМП.

Також, як свідчить вище наведені дані, між II-A та II-B підгрупами існували достовірні розбіжності в показниках СДВ, ІР та ІР в середньомозковій артерії плодів, що вказувало на наявність гіпоксії різного ступеню важкості у низки плодів з II-A підгрупи. Цілком ймовірно, виявлені нами зміни є підтвердженням прогресуючих зі зростанням гестаційного терміну порушень матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з МХДА двійнями та клінічними проявами СМП.

Проведений аналіз перинатальних наслідків у 73 пацієнток II клінічної групи виявив, що у 1 (1,4%) вагітної з СМП тяжкого ступеня стався викидень на пізньому терміні, оскільки пацієнтка відмовилася від хірургічного втручання та спроби лазерної коагуляції артеріовенозних анастомозів у плаценті.

Усього в 73 пацієнток з монохоріальною двійнею народилися живими 141 (96,6%) дітей – хлопчиків і дівчаток. З них у ранньому неонатальному періоді померли 6 (41,0%) протягом перших 7 діб життя у зв'язку з глибокою недоношеністю, вираженою дихальною та поліорганною недостатністю. Перинатальні втрати в II клінічній групі становили 75,3%. На другий етап виходжування було переведено 49 (33,5%) дітей.

У задовільному стані народилася 41 (28,1%) дитина, у стані легкої асфіксії – 87 (59,6%). Після передчасних пологів народилося 108 (73,9%) дітей, після кесаревого розтину – 78 (53,4%). Перебіг раннього неонатального періоду ускладнився синдромом дихальних розладів у 41 (38,0%) дітей народжених передчасно, причому частота асфіксії в другого плода з двійнят була в 3 рази більше. У 15 (13,9%) з цих дітей асфіксія мала легкий характер. Дихальна

недостатність різного ступеню була виявлена в 78 (72,2%) з новонароджених після передчасних пологів, 12 (17,6%) – після вагінальних пологів, після кесаревого розтину – 38 (48,7%). Різниці в частоті синдрому дихальних розладів між першим і другим плодами не виявлено.

Після пологів проводилося ретельний огляд і дослідження плацент для верифікації діагнозу монохоріальної двійні. У всіх спостереженнях міжплодова перегородка складалася з двох оболонок, у 51 (69,9%) спостережень виявлена різна товщина пуповини, особливо при СЗРП одного з близнюків. Огляд плацент у 19 (90,5%) випадках візуально підтверджував наявність поверхневих односпрямованих артеріо-венозних судинних анастомозів при СМП. Макроскопічно звертала увагу різна структура плаценти, наявність петрифікатів, при наповненні артерій еозином, а вен гематоксиліном, розведеним у молоці, виявлені анастомози між частками плаценти в усіх випадках.

### **Висновки**

Комплексна ультразвукова та доплерометрична оцінка матково-плацентарно-плодового кровоплину при вагітності МХДА двійнями є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків. 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 данаміці II і III триместрів ( $p < 0,05$ ). Поєднання значного підвищення периферичного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляються порушеннями гемодинамічних показників в середньомозковій артерії плодів є характерним проявом при розвитку СМП у плодів з МХДА двієнь. Для такої форми плацентації багатоплідної вагітності характерна висока частота передчасних пологів, анемій, СЗРП, перинатальних

втрат, що дозволяє віднести монохоріальну вагітність до фактору високого ризику перинатальних ускладнень, частота яких значно збільшується при виникненні СМП.

## 6.2. Результати дослідження гормонів, специфічних білків, ангіогенних та антиангіогенних факторів росту, маркерів ендотеліальної дисфункції, ПОЛ і АОС, експресії активаційних імунологічних маркерів у динаміці вагітності

Усім вагітним II групи були проведені додаткові гормональні та імунологічні дослідження: у термінах 6-12 тижнів, 20-29 тижнів, 30-38 тижнів. Дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу при монохоріальній двійні представлені в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

Показники гормональної активності під час формування фетоплацентарного комплексу у вагітних II групи в I триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники          | II група (n=73)         |                           |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л | 68200 $\pm$ 3350*       | 125500 $\pm$ 6800         |
| ТБГ, нг/мл         | 57,6 $\pm$ 4,5          | 53,1 $\pm$ 3,8            |
| ПАМГ, нг/мл        | 25,4 $\pm$ 3,2          | 27,0 $\pm$ 6,3            |
| АМГФ, нг/мл        | 453,15*                 | 499,2 $\pm$ 12,6          |
| ФСГ, нг/мл         | 5,3 $\pm$ 0,72          | 4,9 $\pm$ 0,67            |
| Естрадіол, пг/мл   | 1430 $\pm$ 270          | 2110 $\pm$ 360*           |
| Інгібін В, пг/мл   | 34,8 $\pm$ 7,1          | 29,9 $\pm$ 6,9            |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Однак, з огляду на те, що як відомо з 10 тижнів вагітності концентрація ХГЛ поступово знижується, рівень цього гормону у всіх вагітних визначався в більш вузькому інтервалі 6-9 тижнів. З наведених даних видно, що у вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею, у яких в подальшому СМП не розвинувся, відзначене достовірне підвищення  $\beta$ -ХГЛ, що ймовірно вказує на його певну роль у розвитку СМП. Що ж до естрадіолу, то достовірних відмінностей в обох клінічних групах нами не було зареєстровано. Однак відзначена тенденція до збільшення рівня естрадіолу при вагітності без СМП порівняно з вагітністю з наявністю СМП.

Що стосується ФСТ, інгібіну В, ТБГ, ПАМГ, то достовірних відмінностей у досліджуваних підгрупах нами виявлено не було. Відзначено достовірне зниження АМГФ у групі вагітних з розвиненим в подальшому СМП, що може свідчити про порушення інвазії трофобласта.

Так саме як і в групі вагітних з ДХДА двійнями, ми проводили дослідження в динаміці гестації рівней проангіогенних та антиангіогенних факторів в сироватці крові пацієнток з монохоріальними діамніотичними близнюками.

Таблиця 6.6

Вміст проангіогенних та антиангіогенних факторів у вагітних II групи  
в I триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники    | II група (n=73)         |                           |
|--------------|-------------------------|---------------------------|
|              | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| VEGF, пг/мл  | 31,7 $\pm$ 4,9*         | 41,8 $\pm$ 3,2            |
| PIGF, пг/мл  | 248,7 $\pm$ 63,2        | 263,5 $\pm$ 57,5          |
| sVEGF, пг/мл | 1212 $\pm$ 389*         | 912 $\pm$ 321             |
| sEng, пг/мл  | 7246 $\pm$ 487*         | 5458 $\pm$ 590            |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Отримані дані про їх концентрацію у вагітних II клінічної групи (в залежності від розвитку в подальшому СМП) в терміні 6-12 тижнів представлено в табл. 6.6. У вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, уже в першому триместрі вагітності було відзначено достовірне зниження VEGF і достовірне підвищення розчинного ендогліну порівняно з вагітними, у яких дана патологія не розвинулася, це вказує на те, що вже в ранні терміни вагітності у вагітних з наявністю СМП відзначалися порушення про- і антиангіогенних факторів росту в бік зменшення перших і збільшення останніх.

Враховуючи відомі дані про те, що гіпоксія посилює ангіонеогенез і залежить від балансу ендотеліальних факторів, що контролюють тонус судин [63], нами була проведена оцінка функціонального стану ендотелію за вмістом вазоконстрикторних факторів (ендотелін-1) і вазодилаторних (метаболіти оксиду азоту) (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Показники функціонального стану ендотелію у вагітних II групи в I триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники               |                                               | II група (n=73)          |                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
|                         |                                               | Вагітність з СМП, (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| Ендотелін-1, пг/мл      |                                               | 0,79±0,11*               | 1,15±0,08                 |
| Метаболіти NO, мкмоль/л | NO <sub>3</sub> (після зворотної конвертації) | 14,1±1,1*                | 18,9±2,2                  |
|                         | NO <sub>2</sub>                               | 2,7±0,3                  | 2,9±0,4                   |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Порівнюючи ендотеліальні фактори, які беруть участь у розвитку гіпоксії, нами було відзначено достовірне зниження ендотеліну-1 і зниження NO<sub>3</sub> у вагітних з наявністю СМП, що вказувало на те, що в цих пацієнток у

ранні терміни вагітності за рахунок зниження ендотеліну-1 не спостерігається активації VEGF, що забезпечує достатній ангиогенез артеріо-артеріальних анастомозів, покликаних компенсувати СМП. В той же час, у вагітних без СМП у 6-12 тижнів визначається підвищення концентрації ендотеліну-1, і стан гіпоксії в цьому терміні вагітності сприяє активації ангиогенних факторів росту, отже, у подальшому не розвивається СМП. Як відомо, гіпоксія сприяє активації судинно-ендотеліальних факторів росту, цим можна пояснити підвищення у вагітних без СМП VEGF порівняно з вагітністю, що ускладнилася СМП.

Таким чином, можна зробити висновок, що стан тканинної гіпоксії під час диференціювання хоріону та формування фетоплацентарного комплексу в І триместрі вагітності відіграє важливу роль щодо активації VEGF і посилення неоангиогенезу, що в подальшому, імовірно, можуть мати ключове значення у підтримці збалансованого внутрішньоплацентарного кровообігу між судинними системами монохоріальних близнюків та у певній мірі сприяти компенсації порушень гемодинаміки, зменшуючи ризик розвитку СМП.

Нами так само було досліджено вміст цитокінів у вагітних з МХДА двійнею (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Рівень сироваткових цитокінів у вагітних II групи в І триместрі вагітності  
( $M \pm m$ )

| Цитокіни,<br>пг/мл | II група (n=73)         |                           |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| ІЛ-4               | 176,3 $\pm$ 19,7*       | 119,7 $\pm$               |
| ІЛ-8               | 21,1 $\pm$ 3,8*         | 32,7 $\pm$ 4,7            |
| ІЛ-12              | 19,6 $\pm$ 3,1*         | 11,6 $\pm$ 3,9            |
| ФНПа               | 12,8 $\pm$ 3,5          | 13,0 $\pm$ 2,9            |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Вагітність, ускладнена синдромом міжблизнюкового перетікання як найбільш несприятливого варіанту перебігу монокоріальної багатоплідної вагітності, асоціюється з максимальною кількістю порушень на рівні клітинної продукції окремих цитокінів.

Як свідчать наведені показники, в цій групі встановлені односпрямовані зміни спонтанної та індукованої продукції регуляторних цитокінів: зниження рівня ІЛ-8, ФНПа та підвищення рівня ІЛ-4, ІЛ-12. Порушення цитокін-продукуючої активності імунокомпетентних клітин може бути причиною слабого ангіогенезу, що в свою чергу веде до розвитку гіпоксії, або підсилює її.

З даних таблиці 6.8 видно, що у вагітних II клінічної групи є достовірні відмінності вмісту інтерлейкінів. У вагітних з розвиненим СМП відзначено достовірне збільшення ІЛ-4 і ІЛ-12 ( $p < 0,05$ ), а також достовірне зниження ІЛ-8 ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою вагітних без ознак СМП.

Приймаючи до уваги той факт, що за існуючими в літературних джерелах даними [267], ІЛ-4 і ІЛ-12 є інгібіторами ангіогенезу, а ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  індукторами ангіогенезу, а також інтерпретуючи результати наших досліджень, стає очевидним, що у вагітних з монокоріальною діамніотичною двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, порівняно з вагітними, у яких СМП не розвинувся, вже в I триместрі вагітності були достовірно підвищені ІЛ-4 і ІЛ-12 і достовірно знижений ІЛ-8, і це, імовірно, так само відіграє патогенетичну роль у виникненні СМП.

Таким чином, порушення цитокінового балансу може призводити до порушення неоангіогенезу в ембріональному періоді та, можливо, приводити в подальшому до розвитку СМП.

Наступним етапом було визначення вмісту розчинних регуляторів програмованої клітинної загибелі. У таблиці 6.9 представлені дані вмісту розчинних факторів, що беруть участь у регуляції процесів апоптозу в ранні терміни вагітності.

Таблиця 6.9

Вміст розчинних факторів, регуляторів апоптозу у вагітних II групи  
в I триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники     | II група (n=73)         |                           |
|---------------|-------------------------|---------------------------|
|               | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| sTNF-R, нг/мл | 1,61 $\pm$ 0,03*        | 1,42 $\pm$ 0,05           |
| sFas-L, пг/мл | 0,02 $\pm$ 0,01         | 0,01 $\pm$ 0,005          |
| Bcl-2, пг/мл  | 0,5 $\pm$ 0,03          | 0,3 $\pm$ 0,04            |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Як наочно свідчать отримані дані, вміст розчинного рецептора (sTNF-R) в підгрупі пацієнток, друга половина вагітності яких ускладнилася СМП, був підвищений ( $p < 0,05$ ) порівняно з вагітними без ознак СМП. Також відзначена тенденція до підвищення рівня антиапоптотичного сироваткового білка сімейства Bcl-2 ( $p > 0,05$ ) порівняно з групою вагітних, у яких вагітність перебігала без ознак СМП і групою контролю, що свідчить про збережені механізми компенсації посиленого апоптозу в цій когорті пацієнток. Враховуючи літературні дані [151], що VEGF та естрогени є інгібіторами апоптозу, стає очевидним, що серед вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею та розвиненим СМП явища апоптозу активізовані, вміст VEGF та естрогенів знижений, що співпадає з результатами наших досліджень.

Про порушення механізмів сигнальної клітинної передачі може свідчити не тільки зміна рівня експресії розчинних форм мембранних рецепторів, але й розчинних міжклітинних молекул, які так само є посередниками лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії. Розчинні форми молекул адгезії, що належать до сімейства імуноглобулінів, здатні конкурувати з мембранними антигенами на ендотеліальних клітинах, збільшуючи адгезивність внутрішньої вистилки судин. Чинячи вплив на ефекторні функції імунокомпетентних клітин sICAM-1 діє як прозапальний медіатор, активуючи лейкоцити та посилюючи їх засіб з

ендотелієм. Таким чином, концентрація циркулюючих форм молекул міжклітинної адгезії є показником активації клітин і ступеня порушення міжклітинних сигналів.

Оскільки молекули адгезії експресовані на клітинній мембрані обох учасників взаємодії як лейкоцитів, так і ендотеліоцитів, збільшення концентрації циркулюючих у крові їх розчинних форм може свідчити про порушення функціонального стану ендотелію [65, 110].

За даними низки авторів, підвищений рівень розчинних рецепторів міжклітинної взаємодії позитивно співвідноситься з вмістом у плазмі крові як первинних (TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-6), так і вторинних медіаторів запалення [83, 84, 95]. Поверхневі частинки, які злущуються з мембран лейкоцитів та інших клітин, здатні індукувати запальні зміни судин і модулювати васкулярний тонус. Посилення протеолітичного шединга інтегринів (перш за все ICAM-1) свідчить про активацію клітин-учасників реалізації імунної відповіді, яка призводить до посилення спорідненості лейкоцитів та ендотелію судин, обумовлюючи зниження кровотоку у фетоплацентарній системі [95].

В результаті дослідження в групі вагітних з розвиненим СМП виявлено статистично достовірне підвищення концентрації sICAM-1 в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), що підтверджує порушення лейкоцитарно-ендотеліальних взаємин у ранні терміни вагітності.

Поряд з підвищенням рівня sICAM-1 в цій же групі зареєстровано достовірне зниження вмісту sVCAM-1 в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). У процесі фізіологічного розвитку плаценти та нормального ангіогенезу відбувається перемикання експресії трофобластом інтегринів, що забезпечують взаємодію з компонентами базальної мембрани на молекули адгезії, характерні для ендотеліальних клітин (VCAM-1 і ін.) і сприяють взаємодії з материнським колагеном. Знижений рівень sVCAM-1 в циркуляції може свідчити про порушення процесів набуття трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин, що обумовлює неповноцінний ангіогенез і ремоделювання судинної стінки (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Вміст розчинних молекул адгезії в периферичній крові вагітних  
II групи в I триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показник       | II група (n=73)         |                           |
|----------------|-------------------------|---------------------------|
|                | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| sICAM-1, нг/мл | 493,6 $\pm$ 33,5*       | 379,5 $\pm$ 29,7          |
| sVCAM-1, нг/мл | 398,5 $\pm$ 28,3*       | 478,3 $\pm$ 19,9          |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак ФФТС.

Таким чином, проведена оцінка рівня мембранних рецепторів і сигнальних молекул у крові має велике значення з точки зору оцінки можливості використання цих факторів у якості додаткових предикторів формування патологічного СМП при багатоплідній вагітності.

Більшість досліджень присвячено доказу ролі розчинних форм молекули адгезії в патогенезі преєклампсії, невиношування вагітності, у формуванні затримки внутрішньоутробного росту плода та низки інших перинатальних ускладнень [33, 75, 82, 159]. У той же час залишаються невирішеними питання, чи є ефект блокування міжклітинних взаємодій значущим для розвитку неоваскулогенезу в плаценті при двійнях? Чи впливають локальні зміни вмісту розчинних молекул клітинної адгезії на загальні процеси в організмі вагітних? Які їх порогові концентрації, можуть свідчити про ризик виникнення патологічних станів при вагітності? Відповіді на ці питання вимагають подальших досліджень у цьому напрямку.

Поряд з показниками імунологічної регуляції, відомими маркерами прогнозування гестаційних ускладнень є активні форми кисню, що зумовлюють розвиток оксидативного стресу – порушення балансу між продукцією вільних радикалів і факторів антиоксидантного захисту та можуть самостійно чи разом з іншими факторами впливати на розвиток та

функціональний стан фетоплацентарної системи. Отримані дані представлені в табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантної системи у вагітних II групи в I триместрі ( $M \pm m$ )

| Показники                                             | II група (n=73)         |                           |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                       | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| ДК, мкмоль/л                                          | 0,95±0,07*              | 0,73±0,09                 |
| МДА, мкмоль/л                                         | 4,5±0,12*               | 3,8±0,17                  |
| Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл·хв | 5,9±0,9*                | 4,2±0,4                   |
| Церулоплазмін, ум. од.                                | 42,1±2,1*               | 36,5±1,9                  |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

З даних таблиці 6.11 випливає, що у вагітних II клінічної групи з розвиненим СМП у ранні гестаційні терміни, концентрація ДК і рівень МДА вірогідно підвищені порівняно з пацієнтками без СМП ( $p < 0,05$ ). Концентрація каталази та церулоплазміну виявились також достовірно підвищені в групі вагітних з СМП ( $p < 0,05$ ).

Враховуючи той факт, що в ранні терміни вагітності відбувається швидке зростання та диференціювання всіх клітинних структур плаценти, при підвищених показниках оксидативного стресу антиоксидантна система напружена та посилено працює, отже фетоплацентарний комплекс в групі вагітних з розвиненим СМП може “відчувати стан гіпоксії” вже на ранніх етапах свого формування. Однак, за рахунок підвищення активності антиоксидантної системи продукти ПОЛ не чинять вираженого токсичного впливу на плід і процес розвитку ембріона перебігає без ускладнень, оскільки оксидативний стрес компенсований. В групі вагітних без розвиненого СМП в I триместрі вагітності процеси ПОЛ і антиоксидантного захисту дещо знижені та

відповідають значенням в контрольній групі вагітних, що вказує на відсутність у них виражених метаболічних порушень у фетоплацентарному комплексі.

Таким чином, аналізуючи всі отримані результати, можна зробити висновок, що вже на ранніх термінах гестації є достовірні відмінності вмісту  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, sEng, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-12, ендотеліну-1 і  $\text{NO}_3$  у вагітних з розвитком СМП. Патогенетичні механізми розвитку СМП пов'язані з цитокіновим дисбалансом, порушенням у гормональному фоні, підвищенням рівнем процесів ПОЛ, факторів антиоксидантної системи захисту, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом проангіо- і протиангіогенних факторів. Отримані показники в сукупності можуть мати предикторну значимість в оцінці ризику формування патологічних станів, зокрема СМП, і можуть бути використані для прогнозування гестаційних ускладнень, пов'язаних із процесами розвитку плаценти та неоваскулогенезом.

Функціональні показники фетоплацентарного комплексу у вагітних II клінічної групи в терміні 20-29 тижнів представлені в табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Показники функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних II групи в терміні 20-29 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники          | II група (n=73)         |                           |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л | 38760 $\pm$ 1390        | 42170 $\pm$ 2015          |
| ТБГ, нг/мл         | 178,0 $\pm$ 23,6*       | 279,0 $\pm$ 31,3          |
| ПАМГ, нг/мл        | 48,9 $\pm$ 4,0*         | 32,6 $\pm$ 11,0           |
| АМГФ, нг/мл        | 243,1 $\pm$ 28,0*       | 350,2 $\pm$ 19,7          |
| Естрадіол, пг/мл   | 1594 $\pm$ 189*         | 9249 $\pm$ 105            |

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

З даних табл. 6.12 видно, що достовірних відмінностей у вмісті  $\beta$ -ХГЛ у вагітних обох підгруп виявлено не було, що вказує на те, що у II триместрі вагітності вказаний гормон, імовірно, не відіграє патогенетичної ролі у розвитку СМП. У той же час вміст естрадіолу залишався достовірно нижче в групі вагітних з розвиненим СМП, що вказує на те, що при розвитку цього синдрому синтез плацентою естрогенів знижений. Звертало на себе увагу достовірне зниження білка АМГФ і ТБГ у вагітних з розвиненим СМП, а також достовірне підвищення концентрації ПАМГ ( $p<0,05$ ), що вказує на ймовірну участь цих білків у патогенезі СМП.

Зміна рівнів білків «зони вагітності» відображає стан фетоплацентарного комплексу і є необхідною з метою діагностики розвитку патологічних станів при монохоріальній двійні.

Дані про вміст про- і антиангіогенних факторів росту у вагітних II клінічної групи в терміні 20-29 тижнів представлено в табл. 6.13.

Таблиця 6.13

Вміст про- і антиангіогенних факторів росту у вагітних II групи в терміні 20-29 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники    | II група (n=73)            |                              |
|--------------|----------------------------|------------------------------|
|              | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| VEGF, пг/мл  | 270,5 $\pm$ 49,7*          | 143,2 $\pm$ 31,5             |
| PlGF, пг/мл  | 339,7 $\pm$ 79,1*          | 193,5 $\pm$ 49,6             |
| sVEGF, пг/мл | 2368 $\pm$ 408*            | 1362 $\pm$ 387               |
| sEng, пг/мл  | 10412 $\pm$ 727*           | 7837 $\pm$ 507               |

Примітка. \*  $p<0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

З даних табл. 6.13 видно, що у вагітних з розвиненим СМП вміст PlGF, VEGF, sEng і sVEGF достовірно вище ( $p<0,05$ ) порівняно з групою вагітних без

СМП. Отримані результати, імовірно, необхідно трактувати наступним чином: у зв'язку з явищами гемодинамічних і трофічних розладів в одного з плодів МХДА двійні в нього розвивається хронічна гіпоксія та СЗРП, внаслідок чого розвивається активація продукції сімейства ангіогенних факторів VEGF і PlGF. Однак, у цих вагітних відбувається так само активація й розчинного рецептора sVEGF-R1 (антиангіогенного фактора), що блокує VEGF і PlGF. Блокада розчинним рецептором sVEGF-R1 ангіогенних факторів – VEGF і PlGF підтверджена в роботах Т. С. Дівакової (2014) [26], де зазначено, що sVEGF-R1 є рецептором-«пасткою» для VEGF і PlGF. Таким чином, судинно-ендотеліальний і плацентарний фактори росту не забезпечують достатній ангіогенез поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів, які, імовірно, могли би компенсувати прогресуючі порушення гемодинаміки між судинними басейнами плода-донора та плода-реципієнта, внаслідок односпрямованого шунтування крові через глибокі артеріовенозні анастомози.

Рівень розчинного ендогліна, виявився достовірно вищим в групі вагітних з розвиненим СМП. Оскільки sEng відноситься до антиангіогенних факторів росту, він здатний гальмувати проростання судинних анастомозів, необхідних для компенсації гемодинаміки.

Таблиця 6.14

Вміст ендотелін-1 і метаболітів азоту у вагітних II групи  
в терміні вагітності 20-29 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники            |                 | II група (n=73)            |                              |
|----------------------|-----------------|----------------------------|------------------------------|
|                      |                 | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| Ендотелін-1, (пг/мл) |                 | 1,42±0,07*                 | 1,1±0,09                     |
| Метаболіти           | NO <sub>3</sub> | 17,6±3,5*                  | 30,9±4,9                     |
|                      | NO <sub>2</sub> | 1,4±0,4*                   | 3,7±0,6                      |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Дані про вміст ендотелін-1 і метаболітів азоту у вагітних II клінічної групи в терміні вагітності 20-29 тижнів подано в табл. 6.14. З наведених даних видно, що в групі вагітних з розвиненим СМП є достовірне підвищення в 1,3 рази ендотеліну-1 і зниження метаболітів NO (у 2,6 рази  $\text{NO}_2$  і в 1,8 рази  $\text{NO}_3$ ), що свідчить про ендотеліальну дисфункцію та про стан тканьової гіпоксії в плацентарному комплексі цих вагітних. Виявлені зміни узгоджуються з даними Орлова В. І. і співавт. (2008) [63], у яких показано, що гіпоксія посилює ангиогенез і залежить від балансу ендотеліальних факторів, що контролюють тонус судин. Цим, імовірно, пояснюється й достовірне підвищення VEGF у групі вагітних з розвиненим СМП у другій половині вагітності.

З метою вивчення особливостей регуляторної функції імунної системи у другому триместрі вагітності, нами досліджено цитокіновий статус у периферичній крові жінок II клінічної групи (табл.6.15).

Таблиця 6.15

Вміст основних регуляторних цитокінів у периферичній крові вагітних II групи в терміні 20-29 тижнів ( $M \pm m$ )

| Цитокіни,<br>пг/мл | II група (n=73)            |                              |
|--------------------|----------------------------|------------------------------|
|                    | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| ІЛ-4               | 139 $\pm$ 23,1             | 103,1 $\pm$ 18,4             |
| ІЛ-8               | 78,3 $\pm$ 6,7*            | 59,8 $\pm$ 5,2               |
| ІЛ-12              | 13,3 $\pm$ 2,8             | 7,9 $\pm$ 1,6                |
| ФНП- $\alpha$      | 13,1 $\pm$ 3,5*            | 6,8 $\pm$ 2,9                |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Аналізуючи показники цитокінового статусу у вагітних II групи, достовірних відмінностей у вмісті ІЛ-4 і ІЛ-12 нами не було виявлено. У той же час відзначене достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , що беруть участь

у формуванні прозапального мікрооточення трофобластичних клітин плаценти і, як наслідок, можуть призводити до передчасного переривання вагітності.

Інтенсивність перикисного окислення ліпідів і стан антиоксидантної системи у вагітних II клінічної групи в терміні вагітності 20-29 тижнів представлена в табл. 6.16.

Таблиця 6.16

Вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантної системи у вагітних II групи в термінах 20-29 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники                                             | II група (n=73)            |                              |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                                                       | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| ДК, мкмоль/л                                          | 1,25±0,17*                 | 0,83±0,08                    |
| МДА, мкмоль/л                                         | 6,7±0,9*                   | 4,9±0,7                      |
| Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл·хв | 5,3±1,1                    | 5,2±0,9                      |
| Церулоплазмін, ум. од.                                | 35,6±2,4                   | 39,3±1,8                     |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП у терміні 20-29 тижнів.

З даних табл. 6.16 випливає, що вміст продуктів ПОЛ у вагітних з розвиненим СМП у терміні 20-29 тижнів вагітності достовірно зростає порівняно з показниками вагітних без ознак СМП і порівняно з показниками в I триместрі вагітності. Якщо в терміні 6-12 тижнів рівень ДК і МДА становив відповідно 0,95±0,07 мкмоль/л і 4,5±0,12 мкмоль/л, то до 20-29 тижнів ці показники збільшувалися в 1,3-2,2 рази ( $p < 0,05$ ), досягаючи 1,25±0,07; 6,7±0,9 мкмоль/л. Дані, що отримали, свідчать про метаболічні порушення в організмі вагітних що підсилюються зі збільшенням терміну гестації. У той же час на тлі прогресивного підвищення інтенсивності процесів ПОЛ, достовірного збільшення вмісту каталази та церулоплазміну в сироватці крові пацієнток із маніфестацією у II триместрі СМП, порівняно з I триместром і показниками

вагітних без ознак СМП зареєстровано небуло, що ймовірно, може вказувати на часткове виснаження антиоксидатних резервів до даного терміну гестації. Зниження факторів антиоксидантного захисту, асоціюючись з ендотеліопатіями, може також призводити до гіпоксії та ретардації плода за рахунок порушення трансмембранних процесів переносу кисню та поживних речовин в фетоплацентарній системі.

Результати вивчення рівня експресії та предикторної можливості маркерів апоптозу в реалізації СМП у вагітних II клінічної групи подано в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Вміст розчинних факторів, що беруть участь у регуляції процесів апоптозу у вагітних II групи в II триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники     | II група (n=73)            |                              |
|---------------|----------------------------|------------------------------|
|               | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| sTNF-R, нг/мл | 1,65±0,02*                 | 1,53±0,03                    |
| sFas-L, пг/мл | 0,04±0,01*                 | 0,01±0,05                    |
| Bcl-2, пг/мл  | 0,5±0,03                   | 0,3±0,04                     |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

У вагітних з розвиненим СМП встановлено достовірне збільшення рівня всіх вивчених апоптотичних показників, порівняно з відповідними значеннями групи вагітних без ознак СМП. Так, апоптотичного ліганда sFas-L у пацієнток з вагітністю, що перебігала без ознак СМП, практично не виявлено, оскільки згідно отриманих даних цей показник в групі вагітних з розвиненим СМП в середньому становив  $0,04 \pm 0,01$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Підвищений рівень sTNF-R може свідчити про тривалі порушення процесів апоптозу за TNF- $\alpha$ -залежному шляху, що зазначене нами в I триместрі вагітності. Отримані результати узгоджуються з даними [45], які підтверджують участь розчинного регулятора

активаційно-індукованої клітинної загибелі в патогенезі фетоплацентарної недостатності.

Розчинні форми молекул адгезії, що належать до сімейства імунoglobulinів, збільшуючи адгезивність внутрішньої вистилки судин в умовах порушеного ангіогенезу, можуть відзеркалювати порушення функціонального стану ендотелію, обумовлюючи збільшення коагуляційного потенціалу крові. Результати дослідження вмісту розчинних факторів, молекул адгезії наведено в табл. 6.18.

Таблиця 6.18

Вміст розчинних молекул адгезії у вагітних II групи в II триместрі вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники      | II група (n=73)            |                              |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
|                | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| sICAM-1, нг/мл | 452,1 $\pm$ 28,6*          | 396,4 $\pm$ 22,6             |
| sVCAM-1, нг/мл | 531,2 $\pm$ 54,3           | 563,4 $\pm$ 49,9             |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Дані, які отримали, свідчать про те, що поряд з підвищенням рівня sICAM-1 в групі вагітних з розвитком СМП ( $p < 0,05$ ) відзначена тенденція до зниження вмісту sVCAM-1 ( $p > 0,05$ ). Поява в кровоплинні надмірної кількості розчинних форм антигенів відображає як процеси зміни фенотипу клітин, так і неефективність роботи регулюючих систем, що призводять до посилення коагуляційного потенціалу крові, який, у свою чергу, відіграє важливу роль у порушенні гемодинаміки харчування плода. Таким чином, зміна рівня експресії розчинних (sICAM-1, sVCAM-1) молекул адгезії може свідчити про порушення механізмів імунологічної регуляції в процесі розвитку та реалізації СМП, а також про завершення процесів ремодулювання й неоваскуляризації до даного терміну гестації.

Отже, аналіз отриманих результатів у II триместрі вагітності дозволяє зробити висновок, що у вагітних з монохоріальною діамніотичною двійнею та наявністю СМП, має місце дисбаланс ендотеліну-1 (його збільшення) і метаболітів NO (їх зниження), що вочевидь призводить до стану метаболічної гіпоксії плаценти. Гіпоксія активує VEGF, однак, у зв'язку з достовірним збільшенням розчинного рецептора VEGF (sVEGF), відбувається його часткова блокада, і таким чином нівелюється адекватний неоангіогенез артеріо-артеріальних анастомозів в плаценті, які здатні компенсувати порушення внутрішньоплацентарної гемодинаміки між плодом-донором і плодом-реципієнтом, і тим самим сприяти маніфестації клінічної симптоматики СМП.

Необхідно відзначити, що при обстеженні групи вагітних з МХДА двійнями у III триместрі, у зв'язку з погіршенням стану плодів і збільшенням тяжкості перебігу СМП у 3 (14,3%) пацієнток була проведена коагуляція плацентарних анастомозів у термінах 22-26 тижнів, що частково призупинило прогресування порушень гемодинаміки, але ці вагітні в подальшому були виключені з наших досліджень і наразі не увійшли до II клінічної групи.

У таблиці 6.19 подано показники метаболічної активності фетоплацентарного комплексу у жінок II групи в терміні 30-36 тижнів вагітності.

Таблиця 6.19

Показники функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних II групи в терміні 30-36 тижнів вагітності ( $M \pm m$ )

| Показники          | II група (n=73)         |                           |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л | 42380 $\pm$ 1415        | 47970 $\pm$ 3320          |
| ТБГ, нг/мл         | 638,7 $\pm$ 39,2*       | 474,6 $\pm$ 41,5          |
| ПАМГ, нг/мл        | 49,7 $\pm$ 4,6*         | 33,2 $\pm$ 9,7            |
| АМГФ, нг/мл        | 759 $\pm$ 188           | 987 $\pm$ 193             |
| Естрадіол, нг/мл   | 13660 $\pm$ 2830        | 19673 $\pm$ 3967          |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

З даних табл. 6.19 видно, що достовірних відмінностей у вмісті  $\beta$ -ХГЛ, АМГФ і естрадіолу в терміні вагітності 30-36 тижнів нами не зареєстровано, але відзначена тенденція до зниження  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу та АМГФ у вагітних з розвиненим СМП ( $p < 0,05$ ). У той же час вміст ТБГ і ПАМГ у цих пацієнток виявився достовірно вищим ( $p < 0,05$ ). Імовірно, підвищення ТБГ і ПАМГ у цій групі вагітних пояснюється зв'язком цих білків із загрозою передчасних пологів, що клінічно відзначались в 95,2% цієї групи вагітних. Наші дані узгоджуються також з даними Панової О. В. (2008) [65].

Дані про вміст проангіогенних і антиангіогенних факторів росту у вагітних II клінічної групи в терміні 30-36 тижнів вагітності представлено в табл. 6.20.

Таблиця 6.20

Вміст про- і антиангіогенних факторів росту у вагітних II групи в терміні 30-36 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники    | II група (n=73)            |                              |
|--------------|----------------------------|------------------------------|
|              | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| VEGF, пг/мл  | 263,8 $\pm$ 56,7           | 179,6 $\pm$ 63,4             |
| PIGF, пг/мл  | 296,9 $\pm$ 84,7           | 201,8 $\pm$ 71,8             |
| sVEGF, пг/мл | 1998 $\pm$ 531             | 1433 $\pm$ 405               |
| sEng, пг/мл  | 9873 $\pm$ 863             | 6547 $\pm$ 631               |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Результати даних, що отримали, свідчать про те, що достовірних відмінностей у вмісті проангіогенних (VEGF, PIGF) і антиангіогенних факторів росту (sVEGF, sEng) в III триместрі вагітності у пацієнток з монохоріальними діамніотичними двійнями нами не відзначалось. Імовірно, зазначені анти- і проангіогенні фактори відіграють основну свою патогенетичну роль на більш

ранніх термінах вагітності, на етапі інвазії трофобласту, формуванні хоріону, утворення хоріальних ворсин і їх васкуляризації, формування внутрішньоплацентарного кола кровообігу та судинних систем плодів. У терміні 30-36 тижнів уся судинна система фетоплацентарного комплексу вже сформована, активація ангіогенних факторів у відповідь на гіпоксію вже сталася, в подальшому, імовірно, відбувається виснаження продукції цих факторів і достовірного їх збільшення порівняно з даними в 20-29 тижнів не відбувається, що підтверджують дані наведені в табл. 6.21.

Таблиця 6.21

Порівняльна характеристика вмісту про- і антиангіогенних факторів росту в різні терміни вагітності в пацієток II групи ( $M \pm m$ )

| Показники    | II група (n=73)            |                   |                  |                                    |                  |                  |
|--------------|----------------------------|-------------------|------------------|------------------------------------|------------------|------------------|
|              | Вагітність з СМП<br>(n=21) |                   |                  | Вагітність без ознак СМП<br>(n=52) |                  |                  |
|              | 6-12<br>тижнів             | 20-29<br>тижнів   | 30-36<br>тижнів  | 6-12<br>тижнів                     | 20-29<br>тижнів  | 30-36<br>тижнів  |
| VEGF, пг/мл  | 31,7 $\pm$ 4,9*            | 270,5 $\pm$ 49,7° | 263,8 $\pm$ 56,7 | 41,8 $\pm$ 3,2                     | 143,2 $\pm$ 31,5 | 179,6 $\pm$ 63,4 |
| PlGF, пг/мл  | 248,7 $\pm$ 63,2           | 339,7 $\pm$ 79,1  | 296,9 $\pm$ 84,7 | 263,5 $\pm$ 57,5                   | 193,5 $\pm$ 49,6 | 201,8 $\pm$ 71,8 |
| sVEGF, пг/мл | 1212 $\pm$ 389             | 2368 $\pm$ 408°   | 1998 $\pm$ 531   | 912 $\pm$ 321                      | 1362 $\pm$ 387   | 1433 $\pm$ 405   |
| sEng, пг/мл  | 7246 $\pm$ 487*            | 10412 $\pm$ 727°  | 9873 $\pm$ 863   | 5458 $\pm$ 590                     | 7837 $\pm$ 507   | 6547 $\pm$ 631   |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП у терміні 6-12 тижнів;

°  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП в терміні 20-29 тижнів.

Оцінюючи ендотеліальні фактори в терміні вагітності 30-36 тижнів у вагітних II клінічної групи, нами був відмічений дисбаланс ендотеліну-1 і показників метаболітів NO в залежності від наявності чи відсутності в них клінічних проявів СМП. Дані про вміст ендотеліну-1 і метаболітів азоту у вагітних II клінічної групи подано в табл. 6.22, що підтверджує існування у

вагітних з МХДА двійними ендотеліальною дисфункції на фоні ультразвукових та доплерометричних ознак прогресуючого СМП.

Таким чином, дослідження, які проведені, показують, що вміст ендотеліна-1 в групі вагітних з розвиненим СМП достовірно в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) перевищує аналогічні показники отримані серед пацієнток з відносно благоприємним перебігом гестації, а рівні метаболітів NO виявляються в 1,6 разів ( $\text{NO}_3$ ) та у 3,3 рази ( $\text{NO}_2$ ) нижчими ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про стан тканинної гіпоксії фетоплацентарного комплексу в даній групі вагітних.

Таблиця 6.22

Показники функціонального стану ендотелію у вагітних II групи  
в 30-36 тижнів гестації ( $M \pm m$ )

| Показники                  |                 | II група (n=73)            |                              |
|----------------------------|-----------------|----------------------------|------------------------------|
|                            |                 | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| Ендотелін-1, (пг/мл)       |                 | 1,59±0,09*                 | 1,03±0,07                    |
| Метаболіти NO,<br>мкмоль/л | NO <sub>3</sub> | 18,7±4,3*                  | 29,8±5,2                     |
|                            | NO <sub>2</sub> | 1,2±0,3*                   | 4,0±0,5                      |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Дані про регуляторну функцію цитокінів у вагітних II клінічної групи в 30-36 тижнів подано в табл. 6.23. Результати свідчать про відсутність у них достовірних відмінностей вмісту інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-12 та ФНП- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ), що також можна пояснити завершенням ангіогенезу. Між тим, збільшення в 1,2 рази ІЛ-8 в групі вагітних з розвиненим СМП ( $p < 0,05$ ) і тенденція до збільшення ФНП- $\alpha$  можуть бути асоційовані з передчасним перериванням вагітності в даній когорті вагітних, а також активацією апоптозу. Отримані дані узгоджуються з результатами інших дослідників Е. Н. Кравченко та співавт. (2014) [45].

Таблиця 6.23

Вміст основних регуляторних цитокінів у вагітних II групи в терміні 30-36 тижнів ( $M \pm m$ )

| Цитокіни,<br>пг/мл | II група (n=73)         |                           |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
|                    | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| ІЛ-4               | 129,5±13,3              | 123,3±12,3                |
| ІЛ-8               | 89,8±5,3*               | 73,4±1,2                  |
| ІЛ-12              | 9,6±1,1                 | 10,9±1,2                  |
| ФНП-α              | 19,1±1,8                | 15,7±1,3                  |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП

Визначення вмісту розчинних регуляторів програмованої клітинної загибелі в III триместрі у вагітних з МХДА двійнями представлено в табл.6.24.

Таблиця 6.24

Вміст розчинних факторів регуляторів апоптозу у вагітних II групи в 30-36 тижнів гестації ( $M \pm m$ )

| Показники     | II група (n=73)         |                           |
|---------------|-------------------------|---------------------------|
|               | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| sTNF-R, нг/мл | 1,73±0,09*              | 1,68±0,07                 |
| sFas-L, пг/мл | 0,01±0,05               | 0,01±0,006                |
| Bcl-2, пг/мл  | 0,2±0,08                | 0,2±0,06                  |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Так, дані, що ми отримали, свідчать про підвищення рівня розчинного рецептора (sTNF-R) у групі вагітних з розвиненим СМП ( $p < 0,05$ ), тоді як вміст інших факторів при прогресуванні вагітності суттєво не змінювався, що свідчить про прогресування апоптозу в цій групі вагітних у III триместрі вагітності.

При вивченні динаміки концентрації розчинних форм молекул адгезії, що як відомо є посередниками ендотеліальних взаємовідносин, були також виявлені цікаві тенденції, які не набували достовірності при порівнянні між підгрупами вагітних з розвинутим СМП та без нього. Їх вміст наведено в табл. 6.25.

Таблиця 6.25

Вміст розчинних молекул адгезії у вагітних II групи  
в 30-36 тижнів гестації ( $M \pm m$ )

| Показник       | II група (n=73)            |                              |
|----------------|----------------------------|------------------------------|
|                | Вагітність з СМП<br>(n=21) | Вагітність без СМП<br>(n=52) |
| sICAM-1, нг/мл | 538,7 $\pm$ 19,9           | 495,2 $\pm$ 20,6             |
| sVCAM-1, нг/мл | 739,2 $\pm$ 63,1           | 719,5 $\pm$ 72,8             |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Проведені дослідження показують, що в групі вагітних з розвиненим СМП має місце тенденція до підвищення рівня sICAM-1, що свідчить про існування на молекулярному і судинному рівнях метаболічного підґрунтя для формування та підтримки наявної клінічної картини. Однак, достовірних відмінностей між sICAM-1 і sVCAM-1 в II групі в цьому дослідженні нами зареєстровано не було.

Дані про стан ПОЛ і антиоксидантного захисту в сироватці крові у вагітних з МХДА двійнями в 30-36 тижнів вагітності подано в табл. 6.26.

Отримані результати свідчать про те, що у пацієток з розвиненим СМП мало місце достовірне збільшення ДК і МДА ( $p < 0,05$ ), у той же час достовірного підвищення концентрацій каталази та церулоплазміну в цій групі не відзначено, що вказує, імовірно, на виснаження механізмів антиоксидантного захисту в III триместрі у цих вагітних і разом з іншими патогенетичними факторами може сприяти прогресивному погіршенню

клінічного перебігу СМП у цього контингенту пацієнток, що й було нами зареєстровано при ультразвуковому та доплерометричному спостереженні.

Таблиця 6.26

Вміст продуктів ПОЛ та антиоксидантної системи захисту у вагітних II групи в 30-36 тижнів гестації ( $M \pm m$ )

| Показники                        | II група (n=73)         |                           |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                  | Вагітність з СМП (n=21) | Вагітність без СМП (n=52) |
| ДК, мкмоль/л                     | $0,99 \pm 0,02^*$       | $0,79 \pm 0,07$           |
| МДА, мкмоль/л                    | $4,8 \pm 0,03^*$        | $3,9 \pm 0,05$            |
| Каталаза, мкмоль $H_2O_2$ /мл·хв | $4,0 \pm 1,2$           | $5,3 \pm 1,1$             |
| Церулоплазмін, ум. од.           | $39,0 \pm 3,3$          | $40,3 \pm 2,9$            |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Крім цього, збільшення продуктів перекисного окислення ліпідів у цих жінок може бути пов'язано зі змінами напередодні очікуваних пологів. На збільшення продуктів ПОЛ перед пологами вказують також багато авторів в сучасних наукових джерелах [63, 65].

Достовірного збільшення продуктів ПОЛ у пацієнток з розвитком СМП у терміні 30-36 тижнів порівняно з даними в терміні 20-29 тижнів нами не було відзначено, що може свідчити про зростання ймовірності настання пологів як у II, так і в III триместрі вагітності. З іншого боку, достовірне підвищення процесів ПОЛ у вагітних з розвитком СМП свідчить про те, що при СМП зазначені зміни відіграють певну патогенетичну роль. Інтенсифікація процесів ПОЛ свідчить про порушення співвідношення прооксидантів і факторів антиоксидантного захисту, обумовлюючи збереження та прогресування ендотеліопатії та порушення метаболічних процесів у клітинних мембранах фетоплацентарного комплексу, що було виявлено нами у вагітних з розвитком СМП.

## Висновки

У вагітних з наявністю СМП у термінах 30-36 тижнів відзначене достовірне збільшення ТБГ і ПАМГ порівняно з вагітними без СМП, а також достовірне збільшення ІЛ-8 і тенденція до збільшення ФНП- $\alpha$ , які, на нашу думку, пояснюються ступенем фізіологічної готовності вагітних цієї підгрупи до пологів. Достовірних відмінностей у вмісті судинно-ендотеліальних факторів росту, а також антиангіогенних факторів відзначено не було, що, можливо, пояснюється завершеністю процесів неоангіогенезу в III триместрі вагітності. Що ж стосується показників ендотеліальної дисфункції, то вміст ендотеліну-1 у вагітних з розвиненим СМП у термінах 30-36 тижнів виявився достовірно вищим, ніж у вагітних без ознак СМП, а концентрація метаболітів азоту достовірно нижчою ( $p < 0,05$ ), що підтверджувало існування стану тканинної гіпоксії у фетоплацентарному комплексі в цих вагітних.

### 6.3. Морфофункціональний стан плаценти

Проведено дослідження 35 плацент у породіль II клінічної групи, з них 20 плацент з монохоріальною діамніотичною двійнею без СМП і 15 плацент з монохоріальною діамніотичною двійнею та наявністю СМП.

Плаценти при монохоріальному типі мали овальну форму. Плодова поверхня розділена по середині амніотичною оболонкою, уздовж якої й проходила лінія розрізу для дослідження. Під плодовою оболонкою різко контурували кровоносні судини. Варіантами прикріплення пуповини були: у 10 (28,6%) крайове прикріплення двох пуповин, у 7 (20,0%) оболонкове, у 18 (51,4%) центральне прикріплення однієї з пуповин, і периферичне іншої, в 2 випадках верифіковано пренатально діагностоване vasa praevia. Таким чином, при монохоріальному типі плацентації спостерігалася тенденція до асиметричного розподілу спільної плаценти між близнюками та віддалення відходження пуповин одна від одної, тоді як при дихоріальній двійні пуповини частіше розташовувалися центрально та парацентрально. При

макроскопічному огляді звертала на себе увагу часточкова будова плаценти за рахунок великих часточок при монохоріальній двійні, на відміну від дихоріального типу плацентації, для якого характерні більш дрібні часточки (рис. 6.1).

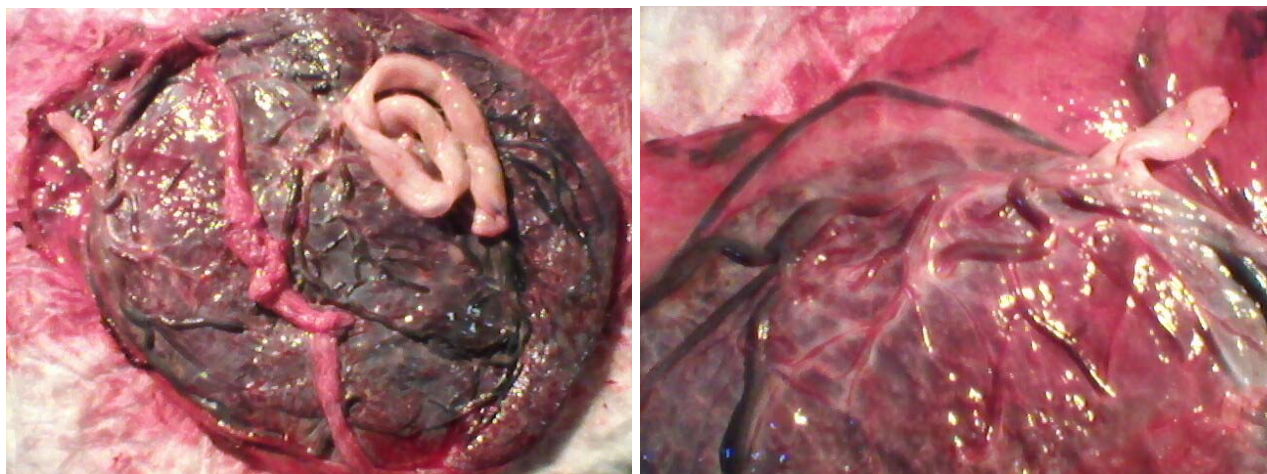


Рис. 6.1. Крайове та оболонкове відходження пуповин при МХ плаценті.

Ознаками порушення кровообігу в материнській частині плаценти переважно були: розширення міжворсинчастого простору суббазальної зони, складж формених елементів крові (переважно еритроцитів) з самотніми фібриновими нитками та ділянками масивного відкладення фібриногену, що знаходило своє підтвердження і в наявних літературних джерелах [59].

За рахунок зближення ворсин міжворсинчастий простір істотно зменшувався, що супроводжувалося розладами регуляції тонусу маткових судин, їх паретичним розширенням і/або звуженням отвору на тлі потоншення судинної стінки, склерозу м'язової оболонки та компенсаторною проліферацією ендотелію.

Ці зміни призводили до збільшення кількості афункціональних зон і порушення метаболізму плацентарної тканини. Отже, при монохоріальній плацентації частіше зустрічалися прояви вираженої плацентарної недостатності з істотним збільшенням афункціональних зон, зменшенням

отвору плацентарних судин, масивним відкладенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі, інфарктами тощо.

Макроморфометрична характеристика плацент у породіль II клінічної групи представлена в табл. 6.27.

Таблиця 6.27

Макроморфометричні параметри плацент у породіль II групи ( $M \pm m$ )

| Параметри                        | II клінічна група<br>(n=35) |                              |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                  | Вагітність з СМП<br>(n=15)  | Вагітність без СМП<br>(n=20) |
| Маса плацент (г)                 | 552,1±89,7*                 | 787,3±106,8                  |
| Об'єм плацент (см <sup>3</sup> ) | 492,4±15,3                  | 534±0,17                     |
| Площа плацент (см)               | 305,3±80,4                  | 410,8±140,6                  |
| ППК                              | 0,12                        | 0,14                         |
| Товщина плаценти (см)            | 1,93±0,4*                   | 2,68±0,5                     |
| Середні діаметри плацент         | 18,4±1,6                    | 21,9±1,7                     |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

Таким чином, середня вага плаценти при монохоріальній двійні без розвиненого СМП становила 787,3±106,8 г, середня площа плаценти дорівнювала 410,8±140,6 см, середня товщина плаценти 2,68±0,5 см. При розгляді морфометричних показників у пацієнток II клінічній групі з розвиненим СМП виявилось, що середні показники нижче й становили для ваги плаценти – менше на 30%, для площі – менше на 27% і для товщини – на 28% від показника породіль без ознак СМП. Плодово-плацентарний коефіцієнт виявився достовірно зниженим, особливо в підгрупі породіль з СМП ( $p < 0,05$ ).

Дані мікрморфометричного дослідження плацент породіль II клінічної групи з та без СМП наведені в табл. 6.28. Аналіз отриманих

мікроморфометричних показників плацент в досліджуваній групі свідчить про те, що у вагітних з МХ двійнею та наявністю СМП, порівняно з вагітними без розвитку СМП, відзначене достовірне зниження питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів у 3,5 рази, а також зниження загального об'єму судин.

Таблиця 6.28

## Мікроморфометричні параметри плацент у II групі

| Параметри                                                    | II група<br>(n=35)         |                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                                                              | Вагітність з СМП<br>(n=15) | Вагітність без СМП<br>(n=20) |
| Питома вага безсудинних ворсин (%)                           | 27,9                       | 3,97                         |
| Центральна зона                                              |                            |                              |
| Периферична зона                                             | 3,96                       | 4,36                         |
| Загальний об'єм судин (см <sup>3</sup> )                     | 61,9±1,19*                 | 85,8±3,97                    |
| Питома вага поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів (%) | 10,8*                      | 39,4                         |

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з вагітністю, що перебігала без ознак СМП.

У той же час вага безсудинних ворсин істотно не відрізнялася, що свідчить про відсутність достовірних змін у формуванні судинної мережі ворсин на дуже ранніх стадіях ембріогенезу, коли судини проростають у ворсини хоріона у вагітних з СМП порівняно з аналогічними вагітними без СМП.

**Висновки.** Таким чином, на підставі гістоморфологічних і морфометричних досліджень можна стверджувати, що розвинений СМП при монохоріальній діамніотичній двійні, імовірно, пов'язаний з недостатністю

неоангіогенезу в цього контингенту пацієнток, який відбувається переважно у I та II триместрах вагітності, що проявилось морфометричними змінами в плаценті, значним зниженням загального об'єму судин, а також питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів, покликаних компенсувати наявні порушення та гемодинамічний дисбаланс при СМП.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Ткаченко АВ. Можливості ультразвукового моніторингу двієнь при різних типах плацентації. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2005;4(410):85–91.
2. 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.
3. Ткаченко АВ. Роль функціональних методів діагностики при багатоплідній вагітності. Здоров'є жінщини. 2018;1(127):37–9.
4. Ткаченко АВ. Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їх прогностичне значення. Здоров'є жінщини. 2018;2(128):65–8.
5. 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.
6. Ткаченко АВ. Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентації. Здоров'є жінщини. 2019;4(140):46–9.

## РОЗДІЛ 7

### МОЖЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ МІЖБЛИЗНЮКОВОГО ПЕРЕТІКАННЯ

На підставі проведених досліджень, описаних у попередніх розділах, нами був розроблений комплекс профілактичних заходів, що, на нашу думку, при своєчасному застосуванні в ряді випадків може зменшити ризик розвитку важких форм СМП та/або уповільнити його перебіг в разі виникнення.

Виходячи з існуючої та доповненої нами концепції патогенезу СМП, необхідно зупинитися на таких моментах:

1) Розвиток СМП пов'язаний з порушенням процесів ангиогенезу та васкулогенезу починаючи вже з ранніх стадій формування хоріону та розвитку ембріона [270].

2) Розвиток СМП, згідно наших спостережень, частіше асоціюється з достовірно більш низьким вмістом  $\beta$ -ХГЛ у термінах 6-9 тижнів гестації порівняно з вагітними з МХДА двійнею в яких даний синдром не розвинувся. Виходячи із цього, ми припустили, що до комплексу профілактичних заходів необхідно включати ін'єкції препаратів хоріонічного гонадотропіну людини у терміні починаючи з 6-7 тижнів, але не пізніше 8 тижнів.

3) Нами було також зареєстровано достовірне зниження VEGF в термінах 6-12 тижнів у вагітних з подальшим розвитком СМП разом із підвищенням концентрації розчинного ендогліна, що є антиангіогенним фактором роста. Виходячи з цього, вважали за доцільне до комплексу профілактичних заходів включити препарати естрогенів в дозі 1 мг x 2 рази на день (при перерахунку на естрадіол) з моменту діагностики монохоріальної діамніотичної двійні до терміну 8-9 тижнів гестації, оскільки як відомо естрогени сприяють активації VEGF, на що також вказують роботи деяких авторів, продукція VEGF експресується у відповідь на естрадіол [24]. Крім цього, на підтвердження цієї гіпотези, нами зареєстрована тенденція до

зниження естрадіолу в терміні 6-8 тижнів у вагітних з подальшим розвитком СМП.

4) При аналізі ендотеліальних факторів, що можуть впливати на виникнення тканинної гіпоксії, наявність якої підтверджено в результаті наших досліджень, було відзначено достовірне збільшення ендотеліну-1 і зниження продуктів метаболізму оксиду азоту, що вказувало на недостатню продукцію NO клітинами ендотелію у вагітних з подальшим розвитком СМП. Виходячи із цього, вважали доцільним включити до комплексу заходів призначення препаратів L-аргініну, в якості можливого донатору NO. L-аргінін призначався в I триместрі вагітності пацієнткам групи ризику в/в крапельно по 100 мл через день №5.

5) Виявлені в результаті проведеного дослідження порушення в цитокіновому балансі в терміні 6-12 тижнів у пацієток з подальшою ранньою маніфестацією СМП, порівняно з вагітними, у яких цей синдром не розвинувся або носив уповільнений та відносно благоприємний перебіг, а також достовірне збільшення IL-4 і IL-12 на тлі зниження IL-8 у вагітних з подальшим розвитком СМП, дало нам додаткові теоретичні підстави використовувати ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100-150 мг/добу у таких пацієток з моменту ультразвукової верифікації МХДА двійні та впродовж усього періоду плацентації принаймні. Вибір ацетилсаліцилової кислоти пояснюється з одного боку тим, що вона як відомо, може нормалізувати цитокіновий баланс при запальних реакціях різного генезу шляхом інгібування ферментів циклооксигенази, що є універсально необхідним для синтезу простагландинів, а з іншого боку – інвазію трофобласту можна розглядати з позиції альтерації як своєрідний асептичний запальний процес [3, 23, 104].

Таким чином, комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зменшення ризику виникнення важких форм СМП, на нашу думку, повинен проводитися за наступною схемою: з моменту постановки діагнозу/підозрі на МХДА двійню всім пацієнткам необхідно за можливості проводити визначення в сироватці крові  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, розчинного

ендогліна, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-12, а також ендотеліну та метаболітів азоту. При зниженні вмісту  $\beta$ -ХГЛ до  $68200 \pm 3350$  МО/л, естрадіолу –  $1430 \pm 270$  пг/мл, VEGF –  $31,7 \pm 4,9$  пг/мл, зменшенні рівня ендотеліну-1 до  $0,79 \pm 0,11$  пг/мл,  $\text{NO}_3$  –  $14,1 \pm 1,1$  мкмоль/л, ІЛ-8 до  $21,1 \pm 3,8$ , а також підвищенні концентрації розчинного ендогліна до  $7246 \pm 487$  пг/мл, ІЛ-4 –  $176,3 \pm 19,7$ , ІЛ-12 –  $19,6 \pm 3,1$ , вагітних слід відносити до групи ризику виникнення СМП і призначати їм запропонований нами медикаментозний комплекс.

Перелік лікувально-профілактичних заходів включає: ін'єкції препаратів ХГЛ по 1500 МО в/м через 3 дні на курс 2-3 ін'єкції, L-аргінін в/в крапельно по 100 мл (4 г.) через день №5, ацетилсаліцилову кислоту по 100 мг х 1 раз на день протягом усієї гестації за показами (але не менш ніж до 16-18 тижнів вагітності) та естрогени (таблетовані або трансдермальні препарати естрадіолу по 1 мг х 2 рази на день) до 8-9 тижнів вагітності.

Таблиця 7.1

Вміст гормонів і біологічно-активних речовин ( $M \pm m$ )

| Показники                                   | Група ризику щодо виникнення СМП (n=7) | Група порівняння, без підвищеного ризику виникнення СМП (n=11) |
|---------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л                          | $64900 \pm 2180$                       | $112600 \pm 5400$                                              |
| Естрадіол, пг/мл                            | $32,2 \pm 8,9$                         | $30,2 \pm 5,6$                                                 |
| VEGF, пг/мл                                 | $29,9 \pm 3,8$                         | $42,7 \pm 6,3$                                                 |
| sEng, пг/мл                                 | $6878 \pm 537$                         | $6002 \pm 620$                                                 |
| Ендотелін-1, пг/мл                          | $0,99 \pm 0,1$                         | $0,63 \pm 0,12$                                                |
| $\text{NO}_3$ (після зворотної конвертації) | $13,1 \pm 1,5$                         | $18,6 \pm 2,5$                                                 |

З метою клінічної верифікації вищевикладеного теоретичного обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів нами було додатково обстежено 18 (24,7%) пацієнток у терміні 6-8 тижнів вагітності, у

яких при першому УЗД була діагностована МХДА двійня. Групу ризику щодо виникнення СМП становили 7 (38,9%) з них, група порівняння, без зазначених факторів підвищеного ризику виникнення СМП – 11 (61,1%) вагітних. Усім жінкам, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, проведено визначення в сироватці крові  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, розчинної фракції ендотеліну-1 і метаболітів NO.

Таблиця 7.2

Допплерометричні показники обстежених вагітних  
в терміні 24-26 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники               |     |   | Група ризику щодо виникнення СМП (n=7) |                 | Група порівняння, без підвищеного ризику виникнення СМП (n=11) |                 |
|-------------------------|-----|---|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|
|                         |     |   | Плід А                                 | Плід Б          | Плід А                                                         | Плід Б          |
| 1                       |     |   | 2                                      | 3               | 4                                                              | 5               |
| Маткова артерія         | СДВ | S | 1,7 $\pm$ 0,05                         | 1,7 $\pm$ 0,05  | 1,9 $\pm$ 0,03                                                 | 1,9 $\pm$ 0,03  |
|                         |     | D | 1,6 $\pm$ 0,03                         | 1,6 $\pm$ 0,03  | 1,9 $\pm$ 0,04                                                 | 1,9 $\pm$ 0,04  |
|                         | ІР  | S | 0,5 $\pm$ 0,05                         | 0,5 $\pm$ 0,05  | 0,58 $\pm$ 0,03                                                | 0,58 $\pm$ 0,03 |
|                         |     | D | 0,4 $\pm$ 0,02                         | 0,4 $\pm$ 0,02  | 0,57 $\pm$ 0,03                                                | 0,57 $\pm$ 0,03 |
|                         | ПІ  | S | 0,6 $\pm$ 0,05                         | 0,6 $\pm$ 0,05  | 0,57 $\pm$ 0,06                                                | 0,57 $\pm$ 0,06 |
|                         |     | D | 0,6 $\pm$ 0,07                         | 0,6 $\pm$ 0,07  | 0,57 $\pm$ 0,06                                                | 0,57 $\pm$ 0,06 |
| Артерії пуповини        | СДВ |   | 3,4 $\pm$ 0,07                         | 3,8 $\pm$ 0,03  | 4,02 $\pm$ 0,37                                                | 3,96 $\pm$ 0,43 |
|                         | ІР  |   | 0,7 $\pm$ 0,05                         | 0,72 $\pm$ 0,05 | 0,72 $\pm$ 0,27                                                | 0,69 $\pm$ 0,32 |
|                         | ПІ  |   | 1,1 $\pm$ 0,08                         | 1,12 $\pm$ 0,07 | 1,28 $\pm$ 0,11                                                | 1,19 $\pm$ 0,23 |
| Аорта плода             | СДВ |   | 6,2 $\pm$ 0,09                         | 5,8 $\pm$ 0,07  | 6,37 $\pm$ 1,05                                                | 6,1 $\pm$ 0,09  |
|                         | ІР  |   | 0,84 $\pm$ 0,05                        | 0,8 $\pm$ 0,05  | 0,79 $\pm$ 0,09                                                | 0,81 $\pm$ 0,07 |
|                         | ПІ  |   | 2,1 $\pm$ 0,09                         | 2,0 $\pm$ 0,07  | 1,9 $\pm$ 1,05                                                 | 2,0 $\pm$ 0,03  |
| Середня мозкова артерія | СДВ |   | 6,1 $\pm$ 0,12                         | 6,4 $\pm$ 0,11  | 5,96 $\pm$ 0,18                                                | 6,4 $\pm$ 0,23  |
|                         | ІР  |   | 0,8 $\pm$ 0,07                         | 0,9 $\pm$ 0,03  | 0,9 $\pm$ 0,04                                                 | 0,87 $\pm$ 0,03 |
|                         | ПІ  |   | 2,1 $\pm$ 0,02                         | 2,3 $\pm$ 0,01  | 1,98 $\pm$ 0,13                                                | 2,07 $\pm$ 0,09 |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Розподіл пацієнток за групами ґрунтувався на вище описаних цифрових параметрах, дані про вміст зазначених гормонів і біологічно-активних речовин представлені в табл. 7.1. Дані доплерометричного дослідження у вагітних обох груп представлені в табл. 7.2.

Усім вагітним з групи підвищеного ризику виникнення СМП було призначено профілактичне лікування. Слід зазначити, що у всіх пацієнток з групи ризику були відсутні важкі соматичні, хронічні, автоімунні та інфекційні захворювання, а також загроза переривання вагітності, що могли б вплинути в якості незалежних чинників на перераховані вище імуно-біохімічні показники та їх інтерпретацію. При проведенні розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу заходів жодних суттєвих ускладнень в даній когорті пацієнток зареєстровано не було. Вагітним з групи порівняння призначалася стандартна терапія. Надалі пацієнтки знаходилися під ретельним наглядом до терміну розродження. З даних табл.7.2. випливає, що показники кровотоку в обох плодів групи ризику та групи порівняння відповідають референтним значенням для цього терміну вагітності.

Дані біометричних показників плодів обох груп представлені в табл.7.3.

Таблиця 7.3

Біометричні показники плодів у терміні 24-26 тижнів ( $M \pm m$ )

| Показники | Група ризику щодо виникнення СМП (n=7) |                 | Група порівняння, без підвищеного ризику виникнення СМП (n=11) |                 |
|-----------|----------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|
|           | Плід А                                 | Плід Б          | Плід А                                                         | Плід Б          |
| БПД       | 62,3 $\pm$ 2,1                         | 61,9 $\pm$ 2,2  | 63,4 $\pm$ 2,8                                                 | 62,7 $\pm$ 2,0  |
| ДС        | 48,7 $\pm$ 1,2                         | 49,3 $\pm$ 1,6  | 49,7 $\pm$ 1,3                                                 | 48,7 $\pm$ 1,5  |
| ОГ        | 226,3 $\pm$ 5,1                        | 228,4 $\pm$ 4,8 | 227,8 $\pm$ 4,9                                                | 225,5 $\pm$ 5,3 |
| ОЖ        | 190,3 $\pm$ 2,9                        | 192,1 $\pm$ 3,4 | 192,7 $\pm$ 2,5                                                | 194,3 $\pm$ 2,7 |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

Дані табл. 7.3. свідчать про те, що достовірних відмінностей основних фетометричних показників – БПД, ДС, ОГ і ОЖ в обох клінічних групах, а також між плодами А і Б виявлено не було.

Дані про вміст  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, sEng, ендотеліну-1 і метаболітів NO, а також ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12 у вагітних після проведених лікувально-профілактичних заходів у групі підвищеного ризику розвитку СМП представлені в табл. 7.4.

Таблиця 7.4

Гормональні та імунно-біохімічні показники у вагітних в терміні 24-26 тижнів після здійснених лікувально-профілактичних заходів ( $M \pm m$ )

| Показники               |                 | Група ризику щодо виникнення СМП (n=7) | Група порівняння, без факторів ризику виникнення СМП (n=11) |
|-------------------------|-----------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| $\beta$ -ХГЛ, МО/л      |                 | 43270 $\pm$ 2120                       | 44360 $\pm$ 2317                                            |
| Естрадіол, пг/мл        |                 | 1613 $\pm$ 123                         | 1561 $\pm$ 174                                              |
| VEGF, пг/мл             |                 | 267 $\pm$ 51,3                         | 276 $\pm$ 67,4                                              |
| sEng, пг/мл             |                 | 6397 $\pm$ 643                         | 5989 $\pm$ 787                                              |
| Ендотелін-1, пг/мл      |                 | 0,91 $\pm$ 0,07                        | 0,92 $\pm$ 0,08                                             |
| Метаболіти NO, мкмоль/л | NO <sub>2</sub> | 3,3 $\pm$ 0,5                          | 3,7 $\pm$ 0,4                                               |
|                         | NO <sub>3</sub> | 29,7 $\pm$ 5,1                         | 30,2 $\pm$ 3,9                                              |
| ІЛ-4, пг/мл             |                 | 98,7 $\pm$ 19,8                        | 99,3 $\pm$ 20,7                                             |
| ІЛ-8, пг/мл             |                 | 54,7 $\pm$ 6,3                         | 52,6 $\pm$ 7,1                                              |
| ІЛ-12, пг/мл            |                 | 6,7 $\pm$ 1,9                          | 7,2 $\pm$ 1,5                                               |

Примітка.  $p > 0,05$  – відмінності недостовірні.

З даних табл. 7.4. видно, що достовірних відмінностей у гормональних і імунно-біохімічних показниках у пацієнток обох груп нами не було зареєстровано. Клінічно в жодної пацієнтки не відзначено розвиток важких форм СМП.

У подальшому в обох групах пологи в терміні 36 тижнів зареєстровані в 5 (71,4%) пацієнток групи ризику та у 8 (72,7%) – групи порівняння, у терміні 34-35 тижнів, у 2-х пацієнток групи ризику і в 1 (9,1%) групи порівняння, у терміні 30-33 тижні у 2 (18,2%) групи порівняння.

У 6 (85,7%) пацієнток групи ризику пологи завершені операцією кесаревого розтину: у зв'язку з тазовим передлежанням 1-го плода в 3 (42,9%), у зв'язку з первинною слабкістю пологової діяльності у 2 (28,6%), у зв'язку з косим положенням одного плода в 1 (14,3%). В 1 (14,3%) вагітної пологи пройшли через природні пологові шляхи в терміні 36 тижнів.

У групі порівняння кесарів розтин був у 5 (45,5%) пацієнток у зв'язку з тазовим або косим положенням одного з плодів, у 2 (18,2%) у зв'язку з аномаліями пологової діяльності, у 2 (18,2%) у зв'язку з гострим дистресом плода. У 2 (18,2%) жінок пологи пройшли через природні пологові шляхи в терміні 35-36 тижнів вагітності.

Стан усіх новонароджених та їх зрілість відповідали гестаційному терміну, у подальшому всі новонароджені були виписані зі стаціонару або переведені на другий етап виходжування в задовільному стані.

Таким чином, запропонований нами комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів хоча і не набув доведеної достовірності враховуючи обмежений статистичний ансамбль, все ж продемонстрував позитивну динаміку в зазначених гормональних та імунно-біохімічних показниках, а також опосередковано підтверджений клінічними даними щодо відсутності раннього розвитку важких форм СМП у пацієнток з МХДА двійнями групи підвищеного ризику.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Ткаченко АВ. Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентації. Здоровье женщины. 2019;4(140):46–9.

2. Ткаченко АВ. Синдром близнюкового перетікання – диференційна діагнос-тика. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1(43):107–12.

3. Ткаченко АВ. Особливості ехографічних та доплерометричних показників при спонтанній вагітності монохоріальною біамніотичною двійнею. Репродуктивное здоровье женщины. 2020;5(45):53–9.

## РОЗДІЛ 8

# **КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДИКО-ОРГАНІЗАЦІЙНОГО АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ДВОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ**

(Клінічний перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки  
розродження)

З метою оцінки клінічної ефективності запропонованого нами медико-організаційного алгоритму ведення вагітності у жінок з двійнями нами була сформована ІІІ група (100 пацієнток), що в свою чергу була розділена на дві підгрупи: до ІІІА підгрупи увійшли 50 вагітних з ДХДА двійнями, до ІІІБ підгрупи – 50 вагітних з МХДА двійнями. При цьому ми дотримувались тих самих критеріїв включення і виключення. Науковий і практичний інтерес полягав у динамічному спостереженні за клінічним перебігом вагітності, наявністю та ступенем вираженості акушерських ускладнень, станом плодів та перинатальними результатами розродження при застосуванні розроблених лікувально-профілактичних заходів, алгоритму антенатального догляду та дотримання рекомендацій щодо методу і терміну розродження таких пацієнток і порівнянні наявних результатів з показниками отриманими в І та ІІ групах, а також відповідними даними виявленими на ретроспективному етапі наших досліджень. Розподіл обстежених жінок за віком представлено на рис. 8.1.

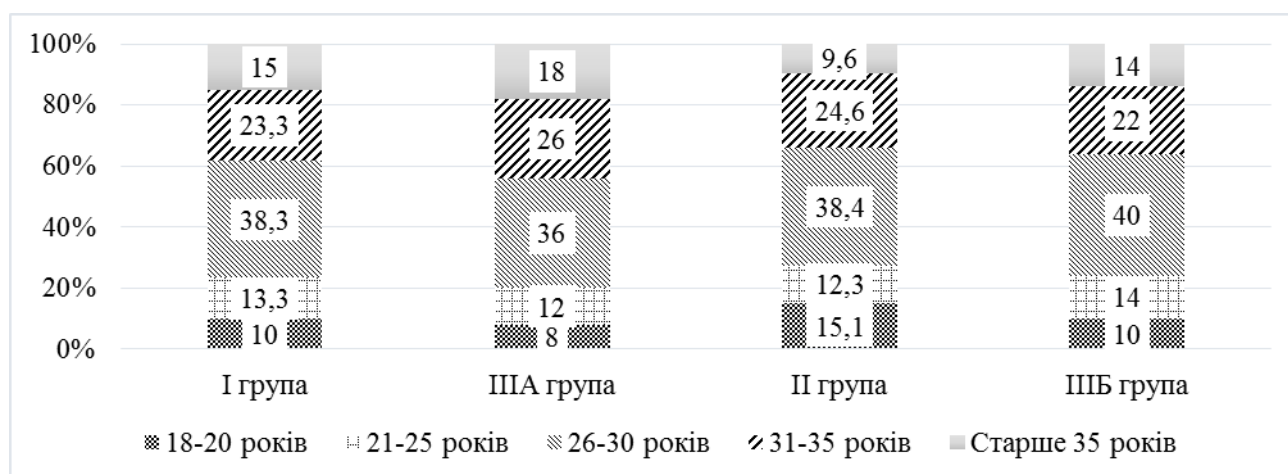


Рис. 8.1. Розподіл за віком вагітних з двійнями

Так в III Б групі була дещо більша ніж в II групі кількість вагітних старших за 35 років, але менша кількість жінок у віці 31-35 років. Відсоток пацієнток чий вік становив від 26 до 30 років також виявився найвищим серед пацієнток з МХДА двійнями з III групи вагітних. Проте наявні розбіжності в жодному з випадків не набували статистичної достовірності. Спираючись на отримані нами дані, можна стверджувати, що вікові характеристики вагітних в I, II і III групах демонстрували схожі тенденції і в цілому можуть порівнюватись між собою. Про що свідчить відсутність достовірних розбіжностей у середньому віці обстежених жінок, представленому в таблиці 8.1.

Таблиця 8.1

Середній вік обстежених пацієнток ( $M \pm m$ )

| Клінічні групи           | Середній вік (років) |
|--------------------------|----------------------|
| I група (ДХДА) (n=60)    | 27,5 $\pm$ 2,7       |
| II група (МХДА) (n=73)   | 29,2 $\pm$ 2,5       |
| IIIA група (ДХДА) (n=50) | 28,3 $\pm$ 2,1       |
| IIIB група (МХДА) (n=50) | 30,4 $\pm$ 2,2       |

Примітка. відмінності між групами не достовірні ( $p > 0,05$ )

Так саме не було суттєвих розбіжностей і в соціальному статусі, житлових умовах, сімейному анамнезі чи наявності додаткових факторів ризику пов'язаних з дією екзогенних шкідливих факторів на організм вагітних та перебіг гестації доведеної доказовості (важка праця, робота стоячи, тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю, вплив токсичних речовин та ін.).

Розподіл обстежених жінок за кількістю попередніх вагітностей і паритетом, що спостерігалися, наведений в таблиці 8.2. Як свідчать, отримані дані, в III клінічній групі не було суттєвих розбіжностей між обома підгрупами IIIA і IIIB по кількості повторновагітних і повторнороділь. У II клінічній групі

частота першовагітних і першороділь була у 2,2 рази більше, ніж повторнонароджуючих.

Таблиця 8.2

Розподіл пацієнток з двійнями за кількістю перенесених вагітностей і пологів  
(абс.ч.,%)

| Групи вагітних             |             | Вагітність    |      |                  |      | Пологи           |      |                     |        |
|----------------------------|-------------|---------------|------|------------------|------|------------------|------|---------------------|--------|
|                            |             | Першо-вагітні |      | Повторно-вагітні |      | Першо-народжуючі |      | Повторно-народжуючі |        |
|                            |             | абс.          | %    | абс.             | %    | абс.             | %    | абс.                | %      |
| І клінічна група (n=60)    |             | 41            | 68,3 | 19               | 31,7 | 41               | 68,3 | 19                  | 31,7   |
| II клінічна група (n=73)   |             | 17            | 23,3 | 56*              | 76,7 | 17               | 23,3 | 56                  | 76,7** |
| III клінічна група (n=100) | IIIA (n=50) | 22            | 44,0 | 28               | 56,0 | 27               | 54,0 | 23                  | 46,0   |
|                            | IIIB (n=50) | 29            | 58,0 | 21               | 42,0 | 32               | 64,0 | 18                  | 36,0   |

Примітка. \* - відмінності достовірні по відношенню до першовагітних ( $p<0,05$ ); \*\* - відмінності достовірні по відношенню до першороділь ( $p<0,05$ )

Особливу зацікавленість викликав порівняльний аналіз частоти виникнення та ступеню важкості найбільш поширених акушерських ускладнень серед жінок, ведення яких здійснювалось згідно впровадженого медико-організаційного алгоритму по відношенню до аналогічних показників серед вагітних I та II груп, представлений на рис. 8.2.

При аналізі особливостей перебігу вагітності та частоти акушерських ускладнень найбільш характерних для жінок з багатопліддям, підтверджених літературними даними і власними результатами досліджень, ми зосередились на порівнянні показників в III групі у співставленні з попередньо отриманими даними під час проспективного спостереження за вагітними з ДХДА двійнями (I група) та МХДА двійнями (II група). Враховуючи доведену більш високу

частоту ускладнень та встановлені особливості формування та функціонування фетоплацентарного комплексу серед вагітних з монохоріальним типом плацентації з метою отримання достовірних результатів аналізу, вважали доцільним і більш коректним з патогенетичної та методологічної точки зору досліджувати зміни частоти та ступеню важкості певної акушерської і перинатальної патології в залежності від типу плацентації, співставляючи вагітних IIIA групи з пацієнтками групи I, а вагітних з IIIB групи з відповідними даними в групі II.

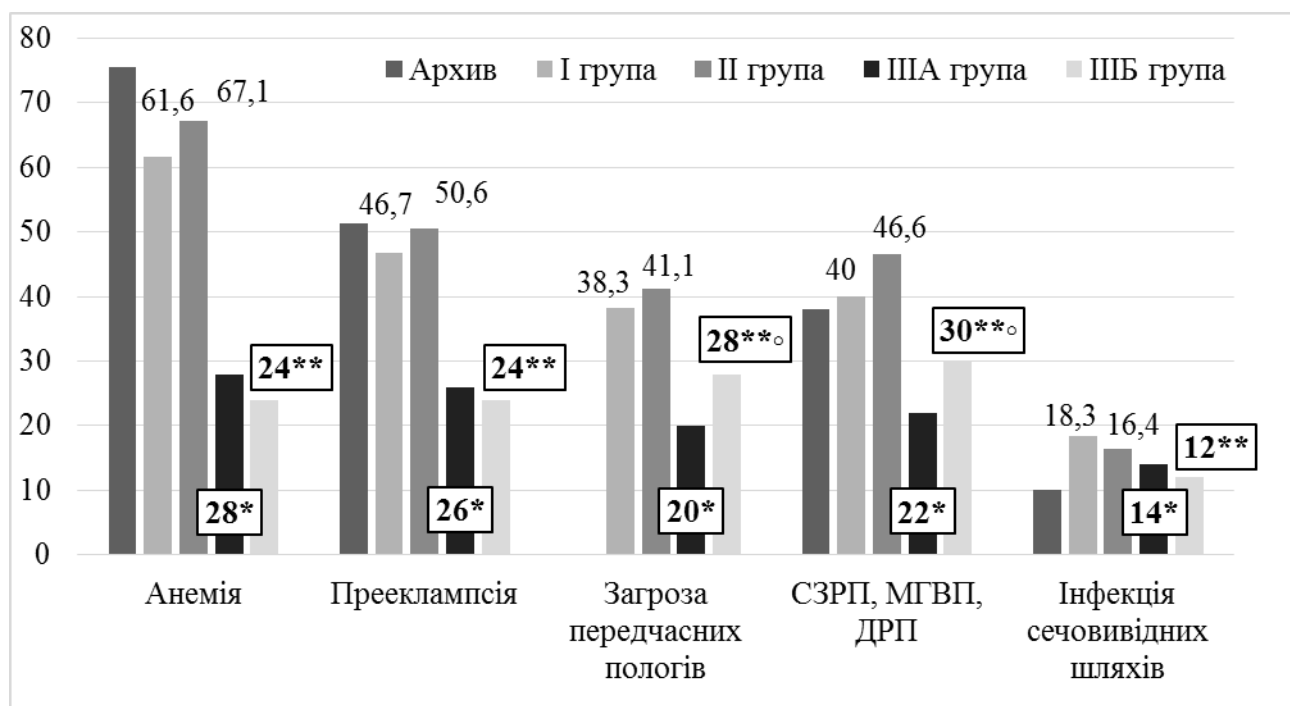


Рис. 8.2. Особливості перебігу вагітності на фоні застосування медико-організаційного алгоритму

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у I клінічній групі; \*\*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у II клінічній групі; ° –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у IIIA клінічній групі.

Як свідчать отримані нами дані, застосування розробленого медико-організаційного алгоритму, діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволило суттєво знизити частоту гестаційної анемії – в 2,2 рази та 2,8 рази серед вагітних з ДХДА та МХДА двійнями відповідно ( $p < 0,05$ ), частоту преєклампсії – в 1,8 (46,7% в I групі проти 26% в IIIA групі) та 2,1 (50,6% в II групі проти 24% в IIIB групі) разів, верифіковану частоту загрози передчасних пологів з 38,3% до 20% (ДХДА двійні) та з 41,1% до 28% (МХДА двійні) що становило в 1,9 і 1,5 разів відповідно. Корекція виявлених розладів ангиогенезу в матково-плацентарному та плацентарно-плодовому басейнах, імунних механізмів забезпечення інвазії хоріону та зменшення схильності до прозапальних і апоптотичних реакцій з боку материнського організму вочевидь призводили до покращення метаболічної та транспортно-трофічної функції плаценти, збільшували толерантність материнських систем життєзабезпечення і підтримки гомеостазу до зростаючого антигенного, метаболічного та гемодинамічного навантаження декількома плодами під час прогресування багатоплідної вагітності, що супроводжувалось зменшенням частоти порушень росту плодів на 18% та 16,6% при порівнянні частоти СЗРП, МГВП, ДРП в групах вагітних з однаковим типом хоріальності до та після застосування розроблених комплексних лікувально-профілактичних заходів. Водночас, слід зауважити, що на ці показники могла також вплинути оптимізація антенатального догляду за такими жінками, своєчасність та більша інформативність ультразвукової діагностики, кратність візитів, профілактичне застосування медикаментозних засобів, своєчасне виявлення ризиків розвитку тих чи інших ускладнень вагітності та наявної патології з боку внутрішньоутробних пацієнтів, що раніше скоріше за все могли лишитись поза межами уваги лікаря, чи діагностувались запізно, не завжди коректно трактувалась і не супроводжувалась обранням раціональної тактики ведення, терміну і методу розродження вагітних з двійнями. При цьому, зберігались розбіжності між клінічними проявами гестаційних ускладнень та станом плодів в залежності від хоріальності, зокрема навіть на фоні застосування

оптимізованих схем ведення вагітності у пацієнток III групи, мали місце 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 та зменшення частоти акушерської патології при чіткому дотриманні розроблених критеріїв антенатального супроводження багатоплідних вагітностей й обрання раціональних термінів розродження стали в свою чергу позитивні зрушення в структурі пологів двійнями серед жінок III групи, наведені на Рис. 8.3.

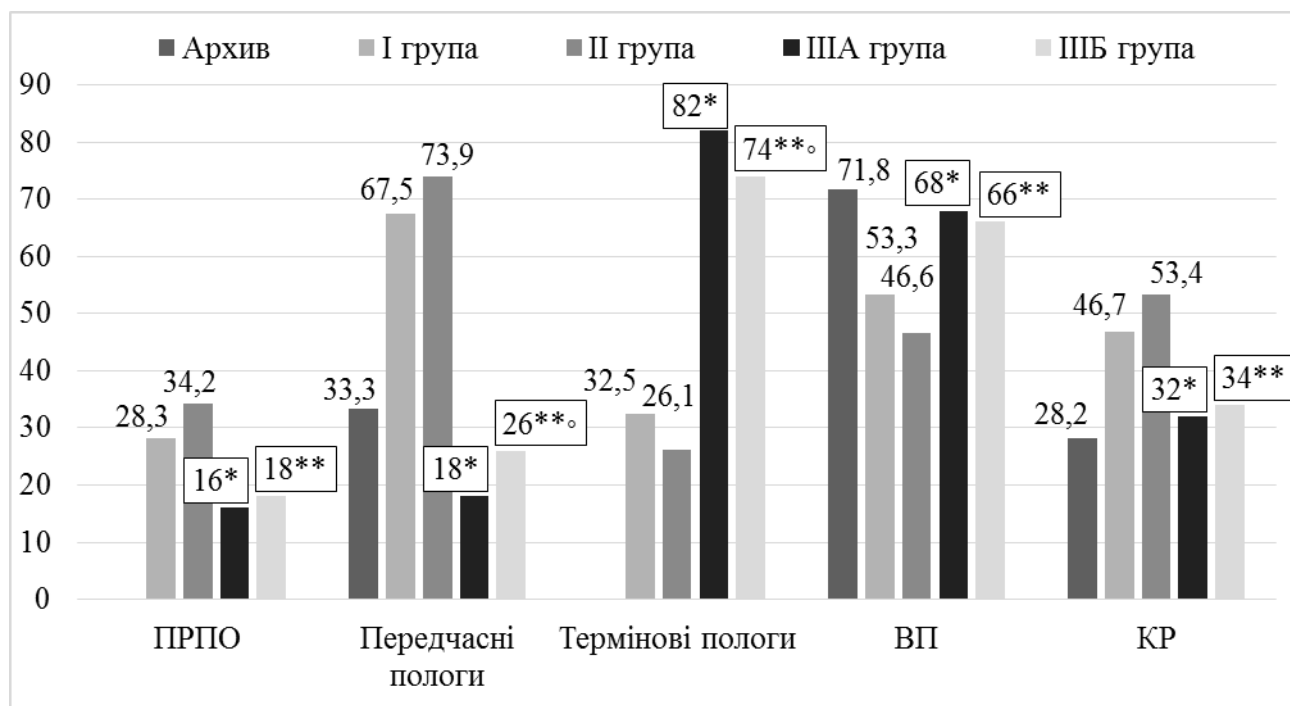


Рис. 8.3. Особливості перебігу пологів на фоні застосування медико-організаційного алгоритму

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у I клінічній групі; \*\*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у II клінічній групі; ° –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних у IIIA клінічній групі.

Як свідчать отримані дані, найбільші зміни відбулись в частоті передчасних та термінових пологів, що мали місце в обох підгрупах з ДХДА та МХДА двійнями пацієнток з III клінічної групи. Слід зауважити, що одним з факторів впливу на наведену позитивну динаміку міг бути запропонований нами перегляд терміну “своєчасні пологи” для вагітних з двійнями, що згідно впровадженого медико-організаційного алгоритму залежить від хоріальності та особливостей перебігу гестації та становить 36-37 тижнів для неускладненої МХДА двійні та 37-38 тижнів для неускладненого перебігу ДХДА двійні. Водночас, найбільш впливовим механізмом наявної оптимізації показників розродження слід вважати більш ретельний антенатальний моніторинг стану вагітних і плодів, поліпшення функціонального стану фетоплацентарної системи, своєчасну діагностику, профілактику та корекцію ускладнень гестаційного періоду, як неспецифічних так і характерних для багатоплодової вагітності. Таким чином нам вдалось знизити частоту передчасних пологів в цілому з 70,7% до 22%, що серед вагітних з ДХДА двійнями склало 3,75 рази (18% в IIIA групі проти 67,5% в I групі), а серед вагітних з МХДА двійнями – в 2,8 рази (26% в IIIB групі проти 73,9% в II групі). При цьому передчасні пологи в 1,4 рази частіше відбувались серед вагітних з монохоріальними двійнями (26% в IIIB групі проти 18% в IIIA групі), що було пов’язано переважно з прогресуванням СМП та/або погіршенням стану одного з плодів при МХ двійні та потребувало дострокового розродження таких пацієнток. Оптимізація ведення вагітності, своєчасне виявлення факторів ризику та обрання найбільш раціональної лікувально-профілактичної тактики дозволило зменшити частоту передчасного розриву плодових оболонок серед вагітних з ДХДА і МХДА двійнями на 12,3% і 16,2% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Практичним результатом впровадження розробленого нами медико-організаційного алгоритму стало також значне зменшення частоти оперативного розродження при двоплідній вагітності. Так, серед пацієнток з дихоріальними двійнями частота вагінальних пологів склала 68% (IIIA клінічна група), а серед вагітних з монохоріальними – 66% (IIIB клінічна група), таким

чином розродження шляхом операції кесарева розтину зменшилась в 1,5 та 1,6 разів відповідно ( $p < 0,05$ ) та в середньому серед пацієнток з двійнями мало місце в 33% випадків, з деяким переважанням в групі з монохоріальним типом плацентації (34% в ІІБ групі проти 33% в ІІА групі), що в нашому дослідженні не мало статистичної достовірності ( $p > 0,05$ ). В структурі показань до кесарева розтину в обох групах переважали неголовне передлежання плода А та рубець на матці після попереднього оперативного розродження, що разом складало 75% в групі ІІА і 47% в групі ІІБ. Структура показань до оперативного розродження в порівняльному аспекті представлена на Рис. 8.4.

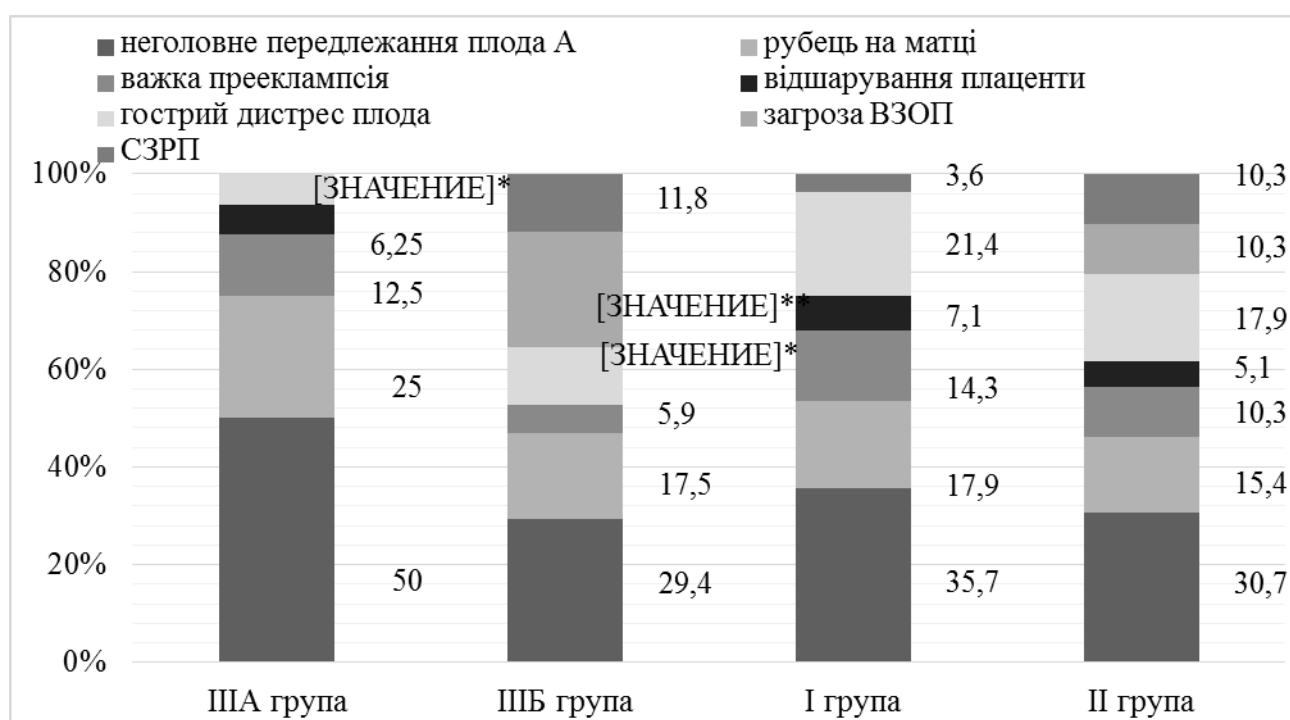


Рис. 8.4. Структура показань до кесарева розтину при вагітності двійнею

Примітка. \*–  $p < 0,05$ – достовірність відмінностей по відношенню до даних у І клінічній групі; \*\*–  $p < 0,05$ –достовірність відмінностей по відношенню до даних у ІІ клінічній групі.

Серед розбіжностей, що привертали до себе увагу – достовірне зниження частоти ургентного оперативного розродження в ІІІ 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 прогресуючому СМП у вагітних з монохоріальним типом плацентації ( $p<0,05$ ). Це на нашу думку може свідчити про ефективність антенатального догляду за такими пацієнтками та своєчасність діагностики порушень стану плодів, в тому числі пов'язаних з декомпенсацією плодово-плацентарного та внутрішньо-плацентарного кровоплину при специфічних ускладненнях багатоплодової вагітності.

Наслідком вищезазначених змін є покращення стану новонароджених в III клінічній групі, що знайшло своє відображення в збільшенні оцінки по Апгар на 1-й та 5-й хвиликах (Таблиця 8.3).

Таблиця 8.3

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар (абс.ч., %)

| Бали          | Групи дослідження |                    |                     |                     |                |
|---------------|-------------------|--------------------|---------------------|---------------------|----------------|
|               | Архів             | I група<br>(n=120) | II група<br>(n=146) | IIIА група<br>n=100 | IIIБ<br>n=100  |
| $\geq 7-8$ б. | 36,2%             | 46 (38,3%)         | 41 (28,1%)          | 66 (66,0%)*°        | 53 (53,0%)***° |
| 5-6 б.        | 57,8%             | 66 (55,0%)         | 87 (59,6%)          | 30 (30,0%)          | 41 (41,0%)     |
| $< 5$ б.      | 6,0%              | 8 (6,7%)           | 18 (12,3%)          | 4 (4,0%)            | 6 (6,0%)       |

Примітка. \*  $p<0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з I групою;

\*\*  $p<0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з II групою; ° –  $p<0,05$  – достовірність відмінностей по відношенню до даних архіву.

Отже, в задовільному стані (Апгар  $\geq 7-8$  б.) народилися 119 новонароджених від матерів з III групи, що становило 66% та 53% в групах IIIА і IIIБ відповідно та достовірно відрізнялось від аналогічних показників в I (38,3%) і II (28,1%) клінічних групах ( $p<0,05$ ), а також даних отриманих нами на ретроспективному етапі дослідження (36,2%). При цьому кращі показники в

III клінічній групі цілком передбачувано відмічені серед новонароджених з дихоріальних двієнь, хоча ці відмінності й не набували порогу достовірності ( $p>0,05$ ).

Таблиця 8.4

Перинатальні наслідки розродження в порівняльному аспекті (абс.ч., %)

| Показник                     | Групи дослідження |            |                         |              |
|------------------------------|-------------------|------------|-------------------------|--------------|
|                              | I n=120           | II n=146   | IIIА n=100              | IIIБ n=100   |
| СДР                          | 17 (14,1%)        | 41 (28,1%) | 8 (8,0%)* <sup>o</sup>  | 18 (18,0)**  |
| Гіпоксичне ураження ЦНС      | 9 (7,5%)          | 17 (17,6%) | 6 (6,0%)                | 6 (6,0%) **  |
| ВУІ                          | 5 (4,2%)          | 12 (8,2%)  | 3 (3,0%)                | 7 (7,0%)     |
| Переведені на II етап        | 20 (16,7%)        | 49 (33,5%) | 8 (8,0%)* <sup>o</sup>  | 15 (15,0%)** |
| Перинатальні ускладнення     | 48 (40,0%)        | 74 (50,7%) | 22 (22,0%)*             | 36 (36,0%)** |
| Перинатальні втрати          | 4 (33,3‰)         | 11 (75,3‰) | 1 (10,0)‰* <sup>o</sup> | 5 (50,0‰)**  |
| Мертвонародженість           | 2 (16,7‰)         | 5 (34,2‰)  | 1 (10,0‰)               | 2 (20,0‰)    |
| Рання неонатальна смертність | 2 (16,7‰)         | 6 (41,1‰)  | —                       | 3 (30,0‰)    |
| Неонатальна летальність      | 1 (8,3‰)          | 3 (20,5‰)  | 1 (10,0‰)               | 1 (10,0‰)    |

Примітка. \*  $p<0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з I групою; \*\*  $p<0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з II групою; <sup>o</sup>–  $p<0,05$ – достовірність відмінностей по відношенню до групи IIIБ.

Водночас, остаточні висновки щодо клінічної ефективності розробленого нами медико-організаційного алгоритму ведення вагітних з двійнями можна зробити лише проаналізувавши перинатальні наслідки в цілому (Таб. 8.4).

Обрання раціональної тактики ведення вагітних з двійнями в залежності від хоріальності, прогнозування, профілактика та діагностика акушерських ускладнень і порушень стану плодів, вибір оптимального терміну і способу розродження, як видно з наведених даних, мали суттєвий вплив на показники ранньої неонатальної захворюваності і смертності та позитивно відобразились на структурі перинатальної патології, як в кількісній так і в якісній її складових.

Зокрема синдром дихальних розладів серед немовлят від матерів III клінічної групи зустрічався достовірно рідше ніж у пацієток, спостереження, лікування та розродження яких здійснювались за загальноновживаними раніше підходами. Так, частота СДР в IIIA групі була в 1,8 рази, а в IIIB групі – в 1,6 рази менша ніж у пацієток з двійнями відповідної хоріальності до впровадження розробленого нами медико-організаційного алгоритму (14,1% в I групі та 28,1% в II групі).

Частота гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС плодів з МХДА двієнь суттєво відрізнялась до та після імплементації запропонованого комплексу заходів, становлячи 6,0% в групі IIIB проти 17,6% в групі II, що демонструє її зменшення майже в 3 рази ( $p < 0,05$ ).

Позитивна динаміка була відмічена також в зниженні частоти внутрішньоутробного інфікування плодів і зменшенні клінічних випадків маніфестації ВУІ у немовлят з IIIA і IIIB груп, а також загальній частоті мертвонародження, що з нашої точки зору є наслідком застосування більш оптимальних лікувально-профілактичних схем, своєчасного розродження з урахуванням стану матері та інтересів плодів.

В усіх випадках передчасного розродження двієнь рішення приймалось перинатальним консіліумом у складі акушерів-гінекологів, фахівців ультразвукової діагностики, неонатологів та анестезіологів і базувалось на

ретельному аналізі стану вагітної, особливостей репродуктивного анамнезу і перебігу даної гестації, існування та можливого впливу факторів ризику при подальшому пролонгуванні вагітності, комплексній оцінці стану плодів (УЗД, Допплерометрія в артеріях і вені пуповини, середньомозковій артерії, венозній протоці, КТГ і біофізичний профіль за потреби), оцінці внутрішньоутробного середовища (особливості плацентації та ультразвукова морфо- і плацентометрія, особливості відходження пуповини, розподілу плацентарного масиву між монохоріальними близнюками, ультразвукової ехогенності плацентарної тканини, кількості оплідної рідини тощо), готовності пологових шляхів і ризику спонтанних передчасних пологів (ультразвукова цервікометрія), організаційних можливостей надання неонатальної допомоги (наявність сурфактанту, апаратів ШВЛ і кювезів, готовність усіх служб до інтенсивної терапії передчасно народженим пацієнтам), забезпеченість усіма необхідними лікувальними засобами та діагностичним обладнанням, препаратами крові зокрема.

Тільки в разі коли ризик перинатальних уражень та/або антенатальної смерті плода/плодів при подальшому пролонгуванні вагітності перевищував ризики неонатальних ускладнень у зв'язку з важкою недоношеністю або різкому погіршенні стану внутрішньоутробного пацієнта/пацієнтів в динаміці спостереження приймали рішення про дострокове розродження, обираючи в кожному випадку найбільш щадний для плодів спосіб і спираючись на розроблені рекомендації.

Підтвердженням дієвості зазначених вище підходів до ретельного спостереження за пацієнтками з багатопліддям, своєчасної діагностики ускладнень і вибору раціонального метода і терміну розродження з метою зменшення перинатальних втрат при двійнях може слугувати випадок антенатальної діагностики у вагітної з МХДА двійнею передлежання судин (*vasa praevia*) плода А, що є достатньо рідкісною патологією для одноплідних гестацій, проте достовірно частіше зустрічається у разі багатопліддя (рис. 8.5).

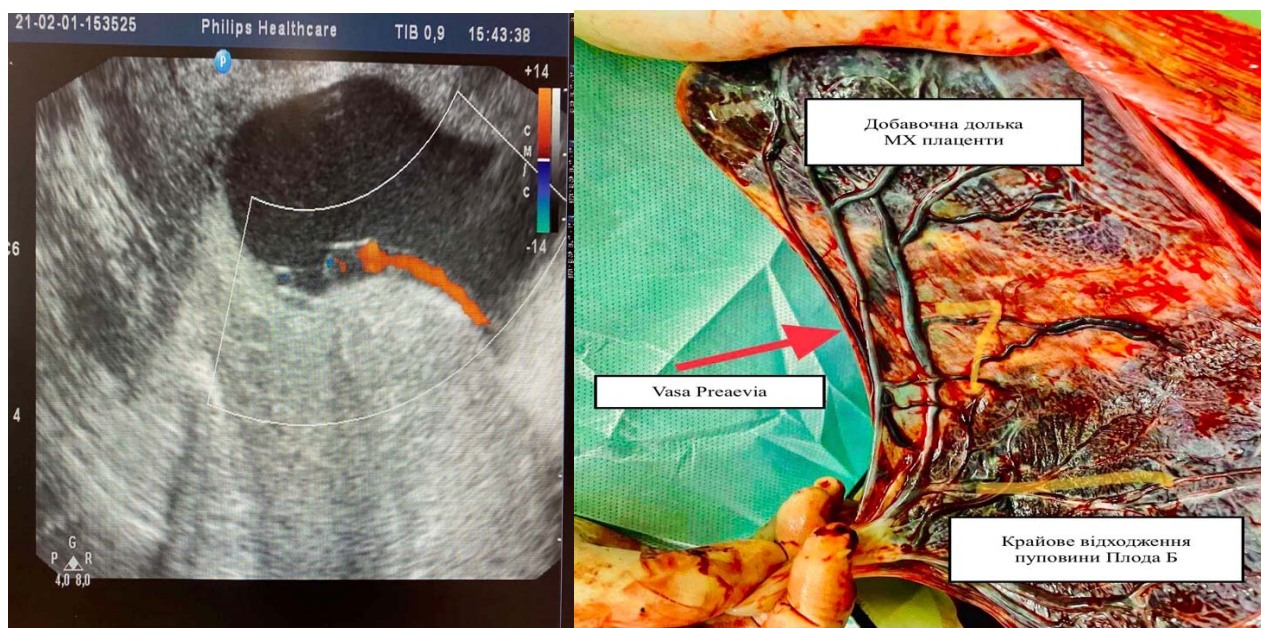


Рис. 8.6. Випадок передлежання судин при МХДА двійні діагностований пренатально

Передлежання судин було діагностовано в терміні 26 тижнів (+3 дні) при плановому УЗД після чого пацієнтка була консультована консіліумом фахівців і прийнято рішення про пролонгування вагітності, індивідуалізована кратність спостережень, проведена профілактика СДР. В 34 тижні вагітності відбулось розродження шляхом планового кесарева розтину і народились 2 плода жіночої статі в задовільному стані. 2 тижні потому породілля була виписана додому.

Такий підхід за рахунок комплексності організаційно-діагностичних дій та обґрунтованості медикаментозних лікувальних і ятрогенних втручань призводив в цілому до зменшення рівня перинатальних ускладнень і перинатальних втрат. Отже, різного рода перинатальні ускладнення зустрічались у 22% і 36% новонароджених замість 40% і 50,7%, а перинатальна летальність становила 10‰ і 50‰ проти 33,3‰ і 75,3‰ при порівнянні наслідків розродження двієнь серед вагітних ІІА і ІІБ груп відносно І і ІІ клінічних груп. Водночас, зберігались достовірні розбіжності частоти та ступеню вираженості деяких форм перинатальної патології в залежності від типу хоріальності не зважаючи на загальну ефективність здійснених заходів.

Так, синдром дихальних розладів серед новонароджених з МХДА двієнь зустрічався в 2,3 разів частіше (8% в ІІА групі проти 18% в ІІБ групі), а необхідність переведення на другий етап виходжування – в 1,9 разів частіше (8% і 15% в ІІА і ІІБ групах відповідно). Випадків ранньої неонатальної летальності серед новонароджених від матерів з ДХДА двійнями в нашій когорті пацієнтів не було (ІІА група) в той час як в групі з монохоріальним типом плацентації (ІІБ група) 3 дитини померли на протязі перших 7 діб (внаслідок поліорганної недостатності та важких дихальних розладів на тлі глибокої недоношеності, анемії та декомпенсації вітальних функцій, в тому числі пов'язаних з важким перебігом синдрому міжблизнюкового перетікання).

Загальні перинатальні втрати в групі з МХДА двійнями виявились в 5 разів вищими ніж при дихоріальних двійнях (50‰ в ІІБ і 10‰ в ІІА групах). Ці результати цілком узгоджуються з наявними даними світової літератури та нашими власними висновками щодо “портрету ідеальної мами” для близнюків і менш благоприємним перебігом вагітності та наслідками розродження при монохоріальних двійнях.

Підсумовуючи клінічну ефективність розробленого медико-організаційного алгоритму щодо перинатальної охорони плодів з двієнь в цілому, слід відзначити достовірне 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 30,3‰, або в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Вже більше 5 років минуло з того часу, як в практичну охорону здоров'я нашої країни впроваджено національний регуляторний документ, що регламентує порядок надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю (Наказ МОЗ України №205 від 08.04.2015 р.), в основі якого знаходяться результати I і II етапу нашої дисертаційної роботи та розроблений нами медико-організаційний алгоритм акушерського догляду та

перинатальної охорони плодів при двоплідних гестаціях, водночас досі не були здійснені спроби довести клінічну ефективність розробленого комплексу лікувально-діагностичних заходів та обґрунтувати доцільність його використання зокрема у вагітних з двійнями, що спонукало нас до проведення цього етапу досліджень.

Аналізуючи отримані та висвітлені в цьому розділі клінічні результати, слід звернути увагу, що 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 застосування запропонованих медикаментозних схем.

При цьому, зберігались розбіжності між клінічними проявами гестаційних ускладнень та станом плодів в залежності від хоріальності – достовірні відмінності між вагітними ІІА і ІІБ 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, що було пов'язано переважно з прогресуванням СМП та/або погіршенням стану одного з плодів та потребувало дострокового розродження таких пацієнток ( $p < 0,05$ ).

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 ІІА і ІІБ відповідно ( $p < 0,05$ ), при загальній частоті серед пацієнток з двійнями 33%. В той же час, частота вагінальних пологів серед пацієнток 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 ІІ 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 прогресуючому 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 ІІА і 47% в групі ІІБ, 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  $\geq 7-8$  б.) – на 27,7% та 24,9% в групах ІІА і ІІБ відповідно, що достовірно відрізнялось від аналогічних показників в І і ІІ клінічних групах ( $p < 0,05$ ), а також даних отриманих нами на ретроспективному етапі дослідження; зменшенням частоти СДР – в ІІА групі в 1,8 рази, а в ІІБ 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 ІІБ проти 17,6% в групі ІІ) ( $p < 0,05$ ); зниженням частоти внутрішньоутробного інфікування та маніфестації ВУІ у немовлят з ІІА і ІІБ 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 ІІБ і 10% в ІІА групах).

Аналіз клінічної ефективності розробленого медико-організаційного алгоритму продемонстрував достовірне 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 дозволяє рекомендувати нашу методику до подальшого широкого застосування в пологодопомічних закладах відповідного рівня на всій території нашої країни.

За матеріалами розділу опубліковано:

1. Романенко ТГ, Ткаченко АВ, Чайка ОІ. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд. *Здоров'є жінки*. 2015;6(102):11–5.
2. Ткаченко АВ. Профілактика передчасних пологів при багатоплідній вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(1):126–32.
3. Ткаченко АВ. До питання невиношування вагітності при багатоплідді. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018;2(42):184–90.
4. 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.

## РОЗДІЛ 9

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналітичний огляд наукових літературних джерел дозволив обґрунтувати актуальність проблеми перинатальних втрат і акушерських ускладнень при вагітності двійнею.

З огляду на вищевикладене, метою нашого дослідження стало - 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. плодів.

Відповідно до мети та завдань дослідження було проведено в чотири етапи.

*Перший етап дослідження.* 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 ЕТ [5, 9]. Так, наприклад, у США 32% пологів після IVF і ЕТ припадає на пологи двійнею, а 7% – трійнею та більше [8]. Аналогічні показники наводяться й більшістю європейських центрів ДРТ. В Україні подібний аналіз дотепер не проводився. Отже, починаючи з 2000р. відбувалось прогресивне зростання, як кількості процедур, що здійснювались існуючими на Україні центрами ДРТ, так і якісних показників їх роботи. Так, загальний відсоток отриманих при цьому “клінічних вагітностей” за останні 4 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 2000р. доля пологів двома живими плодами відносно загальної кількості багатоплідних пологів складала 89,6%, то в 2003р. – вже 92,1%. Так, якщо за період з 1995 по 2005 рр. питома вага багатоплідних пологів збільшилась на 7,3%, то за наступні 5 років (з 2005 по 2010 рік) відбулось зростання цього показника на 28%, а за період з 2010 по 2018 рр. приріст багатопліддя склав вже 39%. Таким чином, як свідчать наведені 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 їх акушерські та перинатальні наслідки.

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. Кількість жіночого населення репродуктивного віку за останні 5 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 приймають рішення про народження дитини. Таким чином народжуваність в Україні тільки за останні 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 питомою вагою багатоплідних пологів досі не знайшла однозначного наукового обґрунтування, але цілком очевидно, що якщо означена тенденція буде продовжуватись, практична медицина чим далі тим більше 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 важливим, як з медичної так і соціально-демографічної точок зору.

Ретроспективний аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що загальна частота багатоплідних пологів за досліджувані роки склала 2,2% з переконливою тенденцією до її зростання ( $p < 0,05$ ). Лише з 2001 р. по 2010 р. питома вага багатоплідних пологів 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 багатоплідних пологів 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. 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 ступеню акушерського і перинатального ризику, зокрема з двоплідними гестаціями. Аналогічна динаміка була відмічена і в КМЦРПМ, де частота багатоплідних пологів за 10 років зросла з 0,48% до 1,89%.

Хоча результати дійсного клініко-статистичного спостереження не дозволяють зробити загальнопопуляційні статистично значущі висновки, щодо структури перинатальної патології та причин несприятливих репродуктивних наслідків при багатоплідній вагітності, 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 ступеню 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 в цілому (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 народженням першої дитини через природні пологові шляхи та ургентним виконанням кесарева розтину для народження другої дитини (2,9% оперативних розроджень та 13,6% від загальної кількості ургентних кесаревих розтинів).

Обтяжений прегравідарний фон та ускладнений перебіг гестації мали наслідком неспроможність компенсаторно-пристосувальних 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% 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 2-й етап виходжування.

Мертвонароджуваність відносно загальної кількості дітей від матерів з багатопліддям дорівнювала 13,3‰, а загибель в ранньому неонатальному періоді – 15,0‰, отже рівень перинатальної смертності при багатоплідді склав 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, вважаємо 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/м<sup>2</sup>, які мали в анамнезі благоприємне завершення 1 чи більше одноплідних вагітностей та виношували дихоріальну діамніотичну двійню з плодами різної статі. І хоча отримані нами 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 60 (30,3%) вагітних з ДХДА двійнею. 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%), преєклампсія у 28 (46,7%) переважно середньої важкості, плацентарна дисфункція та СЗРП – у 24 (40,0%) пацієнток. Пологи шляхом операції кесарів розтин відбулись у 28 (46,7%), 32 (53,3%) пацієнток народили через природні пологові шляхи. В структурі гінекологічної захворюваності переважали фонова патологія шийки матки, запальні захворюваннями геніталій, первинна неплідність у 12 (20%), вторинна – у 6 (10%), пацієнток користувалися гормональними протизаплідними засобами. 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 I 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  $\lambda$ -ознаки при ультразвуковому дослідженні місця відходження амніотичної перетинки. На початку II 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 одна до одної та виявлення “спільної” плацентарної площадки (fused placenta), діагностіку дихоріальності проводили на підставі виявлення різностатевої двійні, товщини амніотичної перетинки  $>2$  мм, наявності 4 шарів в ній та  $\lambda$ -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 I 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% 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 свідчить 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.

Комплексне дослідження формування та динамічного стану кровотоку у функціональній системі мати-плацента-плід дозволило виявити особливості становлення артеріальної гемодинаміки в плодів при ДХДА двійнях. Так, відмінністю становлення гемодинаміки при БВ була більш рання (з 13 тижнів) візуалізація постійного діастолічного компоненту 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 І, спостерігалися до 32 тижнів вагітності, при цьому в І групі мало місце уповільнення динаміки з відносним відставанням змін величини ПІ в СМА плодів в середньому на два тижні, порівняно з аналогічними показниками при одноплідній вагітності. Достовірні відмінності між показниками кровотоку в маткових артеріях в КГ та І групах були відсутні ( $p > 0,05$ ).

Подальші результати нашого дослідження продемонстрували, що у 10 (16,7%) з 60 пацієток І групи мала місце дисоціація маси новонароджених. У 9 (15,0%) відмінність маси між плодами становила від 10 до 20% (фізіологічна дискордантність при БВ), у 1 (1,7%) – більше 20% (ДРП). У решти 50 (83,3%) пацієток дискордантного розвитку плодів не виявлено, або вона не перевищувала 10%. 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 наявні достовірні відмінності між величинами гемодинамічних показників в артеріях пуповини та аорті плодів. Середні значення пульсаційного індексу (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 периферичного судинного опору в плодів, які мали меншу масу. Індекс резистентності (ІР) в аорті більших плодів ( $0,909 \pm 0,004$ ) достовірно не відрізнявся протягом вагітності, порівняно з меншими ( $0,915 \pm 0,008$ ) ( $p < 0,05$ ).

З 60 (30,3%) пацієнток І клінічної групи, у 24 (40,0%) відзначалися ознаки МГВП/СЗРП плодів. У 10 (41,7%) виявлені ознаки затримки росту в одного з пари близнюків, у 14 (58,3%) – у обох. У 36 (60,0%) пацієнток І групи, діти на момент народження мали росто-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/СЗРП 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/СЗРП. 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 пацієнток І групи також достовірно не розрізнялися, незалежно від наявності або відсутності ознак МГВП/СЗРП плодів та гіпотрофії новонароджених.

Таким чином, ультразвукові методи дослідження є досить інформативними для визначення стану плодів, допомагають диференційовано підходити до тактики ведення вагітності та пологів, можуть використовуватись в комплексі з іншими методами оцінки розвитку та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, сприяючи зниженню перинатальної захворюваності та смертності, але тим не менш мають певні обмеження не завжди корелюючи зі ступенем плацентарної недостатності та неонатальними показниками.

Проаналізувавши та співставивши кількість вагінальних і оперативних пологів, а також частоту ускладнень під час розродження, ми отримали такі дані: 32 (53,3%) пацієнток народили через природні пологові шляхи, 28 (46,7%) проведено оперативне розродження, 27 (45,0%) пацієнткам – кесарів розтин, у 1 (1,7%) – розтин проведено кесарів виконано для народження другого плода у зв'язку з відшаруванням нормально розташованої плаценти. У 2 (3,3%) випадках вагінальних пологів використовували виходні акушерські щипці у зв'язку з гострою гіпоксією плода Б та слабкістю пологової діяльності, у 2 (3,3%) – мала місце екстракція плода за тазовий кінець у зв'язку з гострою гіпоксією. Таким чином, в I клінічній групі під час пологів часто виникали ускладнення та необхідність переходу на оперативне розродження.

Перинатальні наслідки були такими: антенатальна загибель – 2 (16,7‰), рання неонатальна смерть – 2 (16,7‰), в пізньому неонатальному періоді загинула – 1 (8,3‰) дитина. Таким чином, перинатальні втрати при ДХДА становили 33,3‰. На II етап виходжування було переведено 20 (16,7%) дітей.

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) [176], а також хоріонічний гонадотропін ( $\beta$ -ХГЛ). 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), потім відбувалося його незначне підвищення до  $32,4 \pm 11,4$  нг/мл (в 20-29 тижнів) з 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 вмісту АМГФ, що є маркером функціональної активності ендометрію та материнської частини плаценти, продемонструвало його рівень на початку гестації в сироватці крові вагітних I групи  $401,0 \pm 28,3$  нг/мл, потім так саме як і в КГ, спостерігалось його

прогресуюче зниження до  $88, 3 \pm 31,3$  нг/мл (у 30-38 тижнів вагітності). Слід відзначити, що у 24 (40,0%) вагітних I групи із ДРП/СЗРП плодів показник ПАМГ демонстрував достовірно більш високі концентрації в термінах вагітності 20-29 тижнів –  $49,2 \pm 3,8$  нг/мл і 30-38 тижнів –  $58 \pm 4,3$  нг/мл, ніж при фізіологічному перебігу ДХДА двійні ( $p < 0,05$ ). Таким чином, починаючи з 30 тижнів вагітності високі концентрації ПАМГ мають прогностичне значення, щодо ранньої діагностики можливих порушень стану плодів – ДРП/МГВП/СЗРП при ДХДА двійнях. Підвищення секреції АМГФ можна вважати відображенням адаптаційних механізмів в умовах порушення функції плаценти, а патологічну секрецію ТБГ, специфічного маркеру плодової частини плаценти, прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку СЗРП.

Здійснений аналіз наявних наукових даних свідчить про безсумнівну роль у формуванні процесів плацентації специфічних білків вагітності, що мають імуномодулюючі й ангіогенні ефекти. Їх можна вважати своєрідним “молекулярним базисом”, що визначає закономірності гестаційної перебудови материнського організму. Зокрема, концентрація ФСГ та естрадіолу у вагітних I групи у 2 рази перевищувала аналогічні показники в КГ, що узгоджується з даними літератури [82]. В той же час, середній вміст інгібіну В в I групі виявився в 1,5 нижчим, порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). Отримані дані підтверджують припущення, що зниження інгібіну В, імовірно, може призводити до підвищення ФСГ, а також до гіперактивації мітозів і мейозів у домінантному фолікулі та, як наслідок, дозріванню більше 2-х домінантних фолікулів або 2-х 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, що протягом вагітності ДХДА двійнею динаміка їх рівня також має певні особливості. Так, вміст PlGF – головного маркера процесів плацентації сягає максимальних значень до 20 тижня гестації. Концентрація PlGF в цей період в

2,5 рази перевищує відповідні показники в 6-12 тижнів ( $p < 0,05$ ). Зі збільшенням терміну вагітності (30-38 тижнів) вміст зазначеного фактора зменшується, залишаючись однак, в 1,7 рази вищим за його рівні у ранньому терміні гестації. Концентрація VEGF, що є потужним індуктором ангиогенезу, прогресивно зростає протягом усієї вагітності, і таким чином рівень VEGF в III триместрі виявився у 2,3 рази вищим, ніж в I триместрі. Водночас, в процесі прогресування вагітності в I групі пацієнток змінювалася плацентарна продукція не тільки VEGF і PlGF, що до кінця вагітності зростала в середньому в 2 рази порівняно з I триместром, але і 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 і sVEGF. Підвищення sVEGF відбувається пропорційно з підвищенням VEGF і, таким чином, процес неангіогенезу є контрольованим. У пацієнток з подальшим розвитком СЗРП починаючи вже з I триместру гестації вміст VEGF і sVEGF виявлявся зниженим. Зокрема, серед вагітних з ДХДА двійнями з ознаками в II і III триместрах ДРП/СЗРП одного або обох плодів, концентрація VEGF в I триместрі була в 1,6 рази нижчою порівняно з показниками у жінок з фізіологічним перебігом БВ. Тобто контрольованість неангіогенезу збережена, але його інтенсивність знижена й це в подальшому призводить до порушення внутрішньо-плацентарної та плодово-плацентарної гемодинаміки і формування симптомокомплексу СЗРП, причому найімовірніше його гемодинамічної форми. Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури, що вказують на участь широкого спектра ростових факторів у гестаційних процесах протягом усієї вагітності [76].

Таким чином, у вагітних із СЗРП при ДХДА двійні відзначається зниження ангиогенного потенціалу вже починаючи з I триместру вагітності. Порівняння характеру змін у вмісті ростових факторів та їх рецепторів у жінок I клінічної групи з ускладненим ДРП/СЗРП перебігом гестації та без нього,

дозволило зробити висновок, що виявлені порушення мають місце вже на початкових етапах та зберігаються в динаміці до кінця вагітності. Порушення балансу зазначених регуляторів ангіогенезу, імовірно, відіграє певну патогенетичну роль у порушенні кровотоку у фетоплацентарній системі. Аналізуючи результати дослідження ангіогенних факторів росту та гормонального статусу, ми виявили наявність значущого кореляційного позитивного зв'язку між рівнями VEGF і ХГЧ ( $r=0,62$ ). З огляду на гемодинамічну, метаболічну роль VEGF у забезпеченні росту кровоносних судин, а також роль  $\beta$ -ХГЛ, що відображає функціональну активність хоріона, стає зрозумілим існуючий взаємозв'язок і взаємозалежність даних поліпептидів в процесі формування плаценти.

Оцінка функціонального стану ендотелію показала, що вміст ендотеліну-1, який володіє високою вазоконстрикторною активністю, у вагітних І групи групи зі збільшенням терміну гестації знижується. Так, у терміні 6-12 тижнів його значення становили  $1,22 \pm 0,19$ , у терміні 20-28 тижнів –  $0,98 \pm 0,36$ , у терміні 30-38 тижнів –  $0,72 \pm 0,16$ , лишаючись в І триместрі достовірно вищими, ніж у КГ ( $p < 0,05$ ). Оцінка рівня метаболітів NO показала, що вміст основних стабільних метаболітів NO знаходиться на досить високому рівні та достовірно не відрізняється під час вагітності двійнею від показників отриманих при фізіологічному перебігу одноплідної вагітності. Достовірне збільшення ендотеліну-1 у вагітних з ДХДА двійнею в І триместрі вагітності, імовірно, слід трактувати як пристосувальний механізм для більш сильної активації факторів росту судин у вагітних з ДХДА двійнею, оскільки потрібне трофічне забезпечення не одного, а двох плодів. Проведені дослідження показують, що в жінок І групи вміст вазоконстрикторів дещо відрізняється від аналогічних показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), однак зазначені зміни ймовірно носять компенсаторно-пристосувальний характер. Проаналізувавши функціональний стан ендотелію в пацієток І групи залежно від наявності та відсутності СЗРП була виявлена тенденція до збільшення вмісту ендотеліну-1 у вагітних із СЗРП порівняно з вагітними без наявності цього ускладнення, але достовірних

відмінностей виявлено не було ( $p>0,05$ ). Кінцеві метаболіти NO, а саме вміст NO<sub>2</sub>, був достовірно нижче аналогічних показників при вагітності, що перебігала без ознак СЗРП у I та III триместрі вагітності ( $p>0,05$ ). Ці дані свідчать про те, що прогнозування розвитку СЗРП може базуватися на визначенні NO<sub>2</sub> в I триместрі вагітності та вимагає подальших досліджень у цьому напрямку.

Виявлені особливості відображають дисбаланс у системі регуляції судинного тону. Дефіцит вазодилаторів і пов'язане із цим порушення співвідношення в системі регуляції судинного тону призводить до зниження релаксації судин і вазоспазму, збільшення периферичного опору кровотоку, гіперперфузії тканин, що в сукупності є основою формування патології та реалізується в різні терміни вагітності. З іншого боку, підвищення рівня ET-1 особливо в I триместрі гестації сприяє активації вивільнення VEGF [164], що підтримує здатність ворсин плаценти до утворення великої кількості розгалужених судин, і в подальшому зможе компенсувати порушення процесів кровообігу в системі мати-плацента-плід.

Вивчення біохімічної перебудови в організмі вагітних дозволило простежити особливості перебігу метаболічних процесів при ДХДА двійні. У вагітних I групи також, як і у вагітних КГ, концентрація ДК і рівень МДА вірогідно зростають до II триместру вагітності ( $p<0,05$ ). До III триместру вагітності інтенсивність ПОЛ знижується, доходячи до значень у I триместрі вагітності. Дослідження антиоксидатної активності свідчить про тенденцію до її підвищення порівняно з показниками КГ ( $p>0,05$ ), що свідчить про збереження компенсаторно-приспосувальних процесів у цій клінічній групі та антиоксидантна активність підвищується паралельно з підвищенням ПОЛ. Отримані дані узгоджуються з положенням про те, що процес ліпопероксидації є одним із значущих способів активної модифікації мембран у процесі фізіологічного розвитку органів у II триместрі вагітності [7].

Зниження процесів ПОЛ у III триместрі вагітності, імовірно, пов'язане з тим, що в цей період диференціація та функціональний розвиток плаценти

людини практично завершено, а інтенсивність багатьох біохімічних процесів знижена. Визначення біохімічних показників у пацієток I клінічної групи з розвиненим у подальшому СЗРП показало, що рівень активності процесів ПОЛ значно підвищується порівняно з групою вагітних з наявністю СЗРП одного з плодів, де це ускладнення не спостерігалось порівняно з КГ. Знижений рівень факторів антиоксидатної системи у вагітних I клінічної групи з наявністю СЗРП на тлі посилення ПОЛ асоціюється зі зниженням захисних функцій ендотелію, перш за все його вазодилатуючу та антиагрегатну здатність [61].

Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що в клітинних мембранах у пацієток з ДХДА двійнею, ускладненою СЗРП на тлі порушення матково-плацентарного кровотоку, ішемізації плаценти, має місце інтенсифікація процесів ПОЛ і зниження факторів антиоксидантного захисту, що веде до порушення трофічних трансмембранних процесів у фетоплацентарній системі та сприяє ретардації одного з плодів. Хоча у зв'язку із цим виникає питання, чому при цьому другий плід страждає меншою мірою? Можливо, відповідь на це питання вимагає глибоких морфологічних і біохімічних досліджень кожної з плацент ДХДА двійні.

Що ж до сучасних уявлень, етапи імплантації, плацентації, ембріогенезу та розвитку плодів є цитокін-залежними процесами [72, 103]. В нашому дослідженні відзначалася тенденція до зниження ФНПа та концентрації ІЛ-8 ( $p > 0,05$ ), підвищення концентрації ІЛ-12 і ІЛ-4 в 1,5-2 рази у вагітних із СЗРП порівняно з КГ ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, зміну рівня інтерлейкінів можна вважати однією з ознак ускладненого СЗРП перебігу вагітності. Зазначені цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-12) беруть участь в інгібуванні ангіогенезу, можуть призводити до порушення функціонування плаценти і, як наслідок, розвитку СЗРП.

Відомо, що повноцінність цитотрофобластичної інвазії в спіральні маткові артерії багато в чому визначається механізмами імунологічної регуляції, недостатнім вивільненням регуляторних цитокінів, що беруть участь у формуванні прозапальної та протизапальної відповіді. Тенденція до зниження

спонтанної клітинної продукції ІЛ-8, ФНПа та підвищення концентрації ІЛ-4, ІЛ-12, особливо в І триместрі вагітності, може обумовлювати неглибоку інвазію цитотрофобласта, що сприяє недостатньому проростанню та формуванню неповноцінного матково-плацентарного кровообігу. Ураховуючи зміни цитокінового профілю, ми припустили, що вони можуть привести до певних зрушень в апоптозі. У зв'язку із цим нами визначався вміст розчинних регуляторів програмованої клітинної загибелі. Основним критерієм, що визначає долю клітини, є співвідношення про- і антиапоптотичних білків [45]. Найбільш вивченими регуляторами програмованої клітинної загибелі є мітохондріальні білки сімейства генів Bcl-2 і класичні рецептори плазматичної мембрани, що здатні проводити як проапоптотичний, так і антиапоптотичний сигнал [21, 47, 48].

Результати дослідження розчинних форм рецептора TNF і Fas-ліганда, а також сироваткового білка сімейства Bcl-2 показали, що вміст розчинного рецептора фактора некрозу пухлини (sTNF-R) у І групі, порівняно з КГ, було підвищено ( $p < 0,05$ ). Це може відображатися на зниженні кількості лімфоцитів, які виявляють готовність до апоптозу, оскільки зв'язування розчинного рецептора з одним з основних регуляторів програмованої клітинної загибелі TNF-б приводить до блокування передачі проапоптотичного сигналу. Таким чином, уже в І триместрі відмічається зниження апоптозу по TNF- $\alpha$  залежному шляху. Дані, що отримали, підтверджуються даними літератури [45].

Приймаючи до уваги, що цитокіни мають здатність посилювати експресію молекул з адгезивними властивостями й тим самим викликати ендотеліальну дисфункцію, нами визначався вміст розчинних молекул адгезії у І клінічній групі. Підвищена концентрація розчинних форм молекул міжклітинної адгезії може бути одним з механізмів неефективної імунної відповіді, оскільки, зв'язуючись зі своїми лігандами, молекули перешкоджають активації лейкоцитів, приводячи до порушення нормальної передачі лейкоцитарних сигналів, необхідних для розпізнавання чужорідних антигенів

плодового походження й тим самим послаблюючи формування імунологічної толерантності до плода [61, 94].

Дані, що ми отримали, свідчать про підвищену експресію молекул з адгезивними властивостями в пацієток І клінічної групи, особливо у вагітних, у яких було ускладнення у вигляді СЗРП одного з плодів. Індукторами їх підвищеної експресії, цілком імовірно, так само виступають прозапальні цитокіни. Посилення активності адгезивних молекул, як нам представляється, приводить до посилення спорідненості лейкоцитів до ендотелію судин, що може приводити до гіперагрегації, порушувати функції ендотелію та в кінцевому результаті до виникнення ендотеліальної дисфункції у всіх її проявах.

Під час гістологічного дослідження плацент породіль І групи в більшості випадків відзначено відставання будови ворсинчастого дерева від гестаційного терміну, що відповідає літературним даним для багатоплідної вагітності та свідчить про несприятливі умови формування та функціонування плаценти [41, 140, 356]. Так, дисоційований розвиток ворсинок з нерівномірним визріванням котиледонів зустрічався в 13 (43,3%) випадків, хаотичне розташування гіповаскуляризованих ворсинок – у 10 (33,3%). У той же час патологічна незрілість ворсин і їх функціональна неспроможність частково компенсувалася ангіоматозом дрібних ворсин і збільшенням кількості термінальних ворсин та синцитіальних вузлів у 46,5% випадків. Достовірне зниження, порівняно з КГ, відзначено лише в параметрах маси та товщини плаценти плодів із СЗРП ( $p < 0,05$ ). Нами відзначене достовірне зниження товщини плацент плодів із СЗРП, порівняно з плацентами плодів без ретардації ( $p < 0,05$ ). Таким чином, тільки товщина плаценти може бути прогностичним маркером СЗРП при УЗД.

Питома вага безсудинних ворсин у плацентах плодів із СЗРП достовірно вище як в центральній, так і периферичній зоні. У той же час відзначається збільшення питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів порівняно з контрольною групою та плацентами плодів без ретардації. Загальний об'єм судин достовірно не відрізняється у всіх групах. Таким чином,

можна зробити висновок, що зниження питомої ваги безсудинних ворсин частково компенсується підвищенням питомої ваги анастомозів і тим самим зберігає загальний об'єм судин, що необхідно для розвитку плода, але недостатньо для повноцінної трофіки, через що й розвивається СЗРП.

Діагноз МХДА двійні встановлено при УЗД в термінах 6-8 тижнів вагітності у 56 (76,7%), після 8 тижнів – у 17 (23,3%) пацієнток. Вагітні з МХДА двійнями, які складали II групу спостерігались нами в динаміці гестації згідно гайдлайну Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великобританії (Monochorionic Twin Pregnancy, Management- Green-top Guideline No.51 від 16.11.2016 р.) та Наказу МОЗ України №205 “Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю” (від 06.05.2015 р.). Всі вони зокрема підлягали обов’язковому УЗД обстеженню в 11-13(+6) тижнів, 20-22 тижні та 32-34 тижні вагітності. В II половині гестації усіх пацієнток II групи було розділено на дві підгрупи в залежності від наявності або відсутності клінічних ознак СМП.

Серед вагітних II групи переважала локалізація МХ плаценти по передній і боковій стінках матки – 60,3% (44 жінки), в 39,7% випадків (29) плацента була розташована по задній стінці та у дна матки. Результати ультразвукової плацентометрії продемонстрували невідповідність очікуваним нормативним параметрам у 45 пацієнток (61,6%), при цьому: в 13 спостереженнях плацента була тоньше норми (28,9%), в 16 (35,6%) – товстіше, а в 16 (35,5%) випадках її ехогенність і ступень зрілості не відповідали гестаційному терміну. Отримані нами дані можуть свідчити, що порушення товщини та ступеню зрілості плаценти у вагітних з МХБА двійнями можуть впливати на перинатальні наслідки, зокрема збільшувати ризик антенатальної загибелі плоду/плодів (6,7%) та неонатальної смертності (5,6%). В 10 (71,4%) спостереженнях аномальне кріплення пуповини супроводжувалось дискордантним розвитком плодів (ДРП) на тлі МГВП/ЗРП, що можна пояснити порушеннями плодово-плацентарної гемодинаміки внаслідок порушення

внутрішньоплацентарної гемоперфузії і, можливо, формування внутрішньо-плацентарного кола кровообігу.

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 встановити діагноз СМП антенатально у 21 пацієнтки (28,8%) з III 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 мало-багатоводдя, прогресивного погіршення доплерометричних показників в артеріях пуповини обох плодів, зростанням пікової швидкості кровоплину в середньомозковій артерії 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 пологамі в термінах 24(+2) і 25(+4) тижні та супроводжувалась ВЗОП меншого плода (в 1 випадку) та ранньою неонатальною загибеллю більшого плода (в іншому випадку).

За наявності СМП біометричні показники плода донора були ймовірно меншими по відношенню як до плода А (цієї ж підгрупи), так і при порівнянні з аналогічними анатомічними показниками плодів у вагітних II-Б підгрупи, що наочно підтверджує ймовірність впливу прогресуючого СМП на темпи росту плодів та збільшення ризику синдрому ЗРП і хронічного дистресу (особливо у плодів донорів).

В зв'язку з тим, що вагітні з монохоріальним типом плацентації становлять групу високого ризику щодо розвитку порушень плодово-плацентарної, внутрішньоплацентарної та плодової гемодинаміки, особливо

важливого значення у таких пацієнток набуває доплерометрична оцінка кровоплину в судинах системи «мати-плацента-плودي» з метою раннього виявлення дисбалансу і гемодинамічних порушень та своєчасного вирішення питання щодо термінів та методів їх розродження. Загальновизнано, що доплерометричне дослідження є «золотим стандартом» діагностики та антенатального спостереження МХДА двієнь з підозрою та/або наявним СБП.

Значне зниження показників судинного опору в басейні СМА серед ряду плодів II-A підгрупи, в той час як у 11 пацієнток (52,4%) в одного з плодів реєструвався «0»-кровоплин в СМА, що свідчило про наявність вираженої внутрішньоутробної гіпоксії одного з близнюків у вагітних з МХДА двійнями та клінічними ознаками СМП. Привертало до себе увагу зростання СДВ, ПІ та ІР в маткових артеріях у вагітних з МХДА двійнями, які мали клінічні та ультразвукові прояви СМП у порівнянні з аналогічними показниками в підгрупі пацієнток без проявів СМП. Цілком ймовірно, виявлені нами зміни є підтвердженням прогресуючих зі зростанням гестаційного терміну порушень матково-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з МХДА двійнями та клінічними проявами СМП.

Перинатальні втрати в II клінічній групі становили 6,9%. На другий етап виходжування було переведено 138 (95,8%) дітей. Перебіг раннього неонатального періоду ускладнився синдромом дихальних розладів у 62 (43,0%) дітей народжених передчасно, причому частота асфіксії в другого плода з двійнят була в 3 рази більше. У 15 (20,5%) дітей асфіксія мала легкий характер.

Дихальна недостатність була виявлена в 78 (54,2%) з новонароджених після мимовільних пологів – 40 (27,8%), після кесаревого розтину – 38 (26,4%).

Таким чином, комплексна ультразвукова та доплерометрична оцінка матково-плацентарно-плодового кровоплину при БВ є об'єктивним інструментом, що дозволяє встановити прогностичні та діагностичні критерії розвитку акушерських ускладнень, порушень стану плода та перинатальних наслідків. 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 данаміці II і III триместрів ( $p < 0,05$ ). Поєднання значного підвищення периферичного судинного опору з централізацією кровообігу, що проявляються порушеннями гемодинамічних показників в середньомозковій артерії плодів є характерним проявом при розвитку СМП у плодів з МХДА двієнь.

Для монохоріальної вагітності характерна висока частота передчасних пологів, анемій, СЗРП, перинатальних втрат, що дозволяє віднести монохоріальну вагітність до фактору високого ризику перинатальних ускладнень, частота яких значно збільшується при виникненні СМП.

Дані лабораторних досліджень показали, що у вагітних з МХДА, у яких в подальшому СМП не розвинувся, відзначене достовірне підвищення  $\beta$ -ХГЛ, що ймовірно вказує на його певну роль у розвитку СМП. Відзначена тенденція до збільшення рівня естрадіолу при вагітності без СМП порівняно з вагітністю з наявністю СМП; достовірне зниження АМГФ у групі вагітних з розвиненим СМП, що може свідчити про порушення інвазії трофобласта. У вагітних з МХДА двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, уже в I триместрі вагітності було відзначене достовірне зниження VEGF і достовірне підвищення розчинного ендогліну порівняно з вагітними, у яких дана патологія не розвинулася, це вказує на те, що вже в ранні терміни вагітності у вагітних з наявністю СМП відзначалися порушення про- і антиангіогенних факторів росту в бік зменшення перших і збільшення останніх.

Ураховуючи відомі дані про те, що [71, 333] гіпоксія посилює ангіогенез і залежить від балансу ендотеліальних факторів, що контролюють тонус судин, нами була проведена оцінка функціонального стану ендотелію за вмістом вазоконстрикторних факторів (ендотелін-1) і вазодилаторних (метаболіти оксиду азоту). Порівнюючи ендотеліальні фактори, які беруть участь у розвитку гіпоксії, нами було відзначено достовірне зниження ендотеліну-1 і

зниження NO<sub>3</sub> у вагітних з наявністю СМП, що вказувало на те, що в цих пацієнток у ранні терміни вагітності за рахунок зниження ендотеліну-1 не спостерігається активації VEGF, що забезпечує достатній ангиогенез артеріо-артеріальних анастомозів, покликаних компенсувати СМП. У той же час, у вагітних без СМП у 6-12 тижнів визначається підвищення концентрації ендотеліну-1, і стан гіпоксії в цьому терміні вагітності сприяє активації ангиогенних факторів росту, отже, у подальшому не розвивається СМП.

Таким чином, можна зробити висновок, що стан гіпоксії в I триместрі вагітності відіграє важливу роль щодо активації VEGF і посилення неоангіо- і васкулогенезу, які в подальшому, імовірно, будуть сприяти компенсації порушень гемодинаміки між монохоріальними близнюками та профілактизувати розвиток СМП.

Вагітність, ускладнена СМП, найбільш несприятливий варіант перебігу монохоріальної БВ, асоціюється з максимальною кількістю порушень на рівні клітинної продукції окремих цитокінів. У цій групі встановлені односпрямовані зміни спонтанної та індукованої продукції регуляторних цитокінів: зниження рівня ІЛ-8, ФНПа та підвищення рівня ІЛ-4, ІЛ-12. Порушення цитокін-продукуючої активності імунокомпетентних клітин може бути причиною слабого ангиогенезу, що веде до розвитку гіпоксії. У вагітних з розвиненим СМП відзначене достовірне збільшення ІЛ-4 і ІЛ-12 ( $p < 0,05$ ), а також достовірне зниження ІЛ-8 ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою вагітних без ознак СМП.

Ураховуючи той факт, що за даними [272], ІЛ-4 і ІЛ-12 є інгібіторами ангиогенезу, а ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  індукторами ангиогенезу. Дані наших досліджень показали, що у вагітних з МХДА двійнею, у яких надалі розвинувся СМП, порівняно з вагітними, у яких СМП не розвинувся, уже в I триместрі вагітності були достовірно підвищені ІЛ-4 і ІЛ-12 і достовірно знижений ІЛ-8, і це, імовірно, так само відіграє патогенетичну роль у виникненні СМП.

Виходячи з отриманих даних, уміст розчинного рецептора (sTNF-R) в підгрупі пацієнток, вагітність яких ускладнилася в другій половині СМП, було

підвищено ( $p < 0,05$ ) порівняно з вагітними без ознак СМП. Також відзначена тенденція до підвищення рівня протиапоптотичного сироваткового білка сімейства Bcl-2 ( $p > 0,05$ ) порівняно з групою вагітних, у яких вагітність перебігала без ознак СМП, і групою контролю, що свідчить про збережені механізми компенсації посиленого апоптозу в цій групі вагітних. Ураховуючи літературні дані [131], що VEGF та естрогени є інгібіторами апоптозу, стає очевидним, що в групі вагітних з монохоріальною біамніотичною двійнею та розвиненим СМП явища апоптозу активізовані, уміст VEGF та естрогенів знижений, що й підтверджено нашими дослідженнями.

Концентрація циркулюючих форм молекул міжклітинної адгезії є показником активації клітин і ступеня порушення міжклітинних сигналів. Оскільки молекули адгезії експресують на клітинній мембрані обох учасників взаємодії як лейкоцити, так і ендотеліоцити, збільшення концентрації циркулюючих у крові їх розчинних форм може свідчити про порушення функціонального стану ендотелію [73, 126]. За даними низки авторів, підвищений рівень розчинних рецепторів міжклітинної взаємодії позитивно співвідноситься з вмістом у плазмі крові як первинних (TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-6), так і вторинних медіаторів запалення [94, 95, 108, 129]. Поверхневі частинки, які злищуються з мембран лейкоцитів та інших клітин, здатні індукувати запальні зміни судин і модулювати васкулярний тонус [85]. Посилення протеолітичного шедінга інтегринів (перш за все ICAM-1) свідчить про активацію клітин-учасників реалізації імунної відповіді, яка призводить до посилення спорідненості лейкоцитів та ендотелію судин, обумовлюючи зниження кровотоку у фетоплацентарній системі [108, 129].

Проведена оцінка рівня мембранних рецепторів і сигнальних молекул у крові має велике значення використання цих факторів у якості додаткових предикторів формування патологічного СМП при БВ. У результаті дослідження в групі вагітних з розвиненим СМП виявлено статистично достовірне підвищення концентрації sICAM-1 в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), що підтверджує порушення лейкоцитарно-ендотеліальних узаємин у ранні терміни

вагітності. Поряд з підвищенням рівня sICAM-1 в цій же групі зареєстровано достовірне зниження вмісту sVCAM-1 в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ). У процесі фізіологічного розвитку плаценти та нормального ангіогенезу відбувається перемикання експресії трофобластом інтегринів, що забезпечують взаємодію з компонентами базальної мембрани на молекули адгезії, характерні для ендотеліальних клітин (VCAM-1 і ін.), які сприяють взаємодії з материнським колагеном. Знижений рівень sVCAM-1 в циркуляції може свідчити про порушення процесів набуття трофобластом фенотипу ендотеліальних клітин, що обумовлює неповноцінний ангіогенез і ремоделювання судинної стінки

Більшість досліджень присвячено доказу ролі розчинних форм молекули адгезії в патогенезі преєклампсії, невиношування вагітності, у формуванні затримки внутрішньоутробного росту плода та низки інших перинатальних ускладнень [43, 85, 93, 134, 177, 207]. У той же час залишаються невирішеними питання, чи є ефект блокування міжклітинних взаємодій значущим для розвитку неоваскулогенезу в плаценті? Чи впливають локальні зміни вмісту розчинних молекул клітинної адгезії на загальні процеси в організмі? Які порогові концентрації, що свідчать про ризик виникнення патологічних станів при вагітності? Відповіді на ці питання вимагають подальших досліджень у цьому напрямку.

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 у ранні терміни, концентрація ДК і рівень МДА вірогідно підвищені порівняно з вагітними без СМП ( $p < 0,05$ ). Концентрація каталази та церулоплазміну також достовірно підвищена в групі вагітних з СМП ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, аналізуючи всі отримані результати, можна зробити висновок, що вже на ранніх термінах гестації є достовірні відмінності вмісту  $\beta$ -ХГЛ, естрадіолу, VEGF, sEng, IL-4, IL-8, IL-12, ендотеліну-1 і NO3 у вагітних з розвиненим СМП. Патогенетичні механізми розвитку СМП пов'язані з

цитокіновим дисбалансом, порушенням у гормональному фоні, підвищенням рівнем процесів ПОЛ, факторів антиоксидантної системи захисту, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом проангіо- і протиангіогенних факторів. Отримані показники в сукупності можуть мати предикторну значимість в оцінці ризику формування патологічних станів, зокрема СМП, і можуть бути використані для прогнозування гестаційних ускладнень, пов'язаних із процесами розвитку плаценти та неоваскулогенезом. У результаті отриманих даних стає можливим виробити діагностичні предиктори розвитку СМП уже на ранніх стадіях, а значить, і розробити профілактичні заходи в цьому напрямку.

Аналіз отриманих результатів у II триместрі вагітності дозволяє зробити висновок, що у вагітних з монохоріальною біамніотичною двійнею та наявністю СМП, має місце дисбаланс ендотеліну-1 (його збільшення) і метаболітів NO (їх зниження), що призводить до стану гіпоксії плаценти. Гіпоксія активує VEGF. Однак, у зв'язку з достовірним збільшенням розчинного рецептора VEGF (sVEGF), відбувається блокада VEGF, і таким чином нівелюється адекватний неоангіогенез артеріо-артеріальних анастомозів у плаценті, які компенсують порушення гемодинаміки між плодом-донором і плодом-реципієнтом, і тим самим сприяє яскравою маніфестацією клінічної симптоматики СМП.

Аналіз отриманих результатів в пацієток II клінічної групи в терміні гестації 30-36 тижнів, показав, що: - у вагітних з наявністю СМП у термінах 30-36 тижнів відзначене достовірне збільшення ТБГ і ПАМГ порівняно з вагітними без СМП, а також достовірне збільшення ІЛ-8 і тенденція до збільшення ФНП- $\alpha$ , які, на нашу думку, пояснюються підготовкою вагітних цієї підгрупи до пологів; - достовірних відмінностей у вмісті судинно-ендотеліальних факторів росту, а також антиангіогенних факторів відзначено не було, що, можливо, пояснюється завершеним процесом неоангіогенезу у вагітних в III триместрі вагітності; - вміст ендотеліну-1 у вагітних з розвиненим СМП у термінах 30-36 тижнів виявився достовірно вище, ніж у

вагітних без ознак СМП, а метаболітів азоту нижче ( $p < 0,05$ ), що підтверджувало стан гіпоксії у ФПК в цих вагітних.

При монохоріальному 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 корелювала з клінічними проявами СЗРП/ДРП/СМП [268]. Плодово-плацентарний коефіцієнт знижений, особливо в підгрупі породіль з СМП ( $p < 0,05$ ). На підставі гістоморфологічних і морфометричних досліджень можна стверджувати, що розвинений СМП при МХДА, імовірно, пов'язаний з недостатністю неоангіогенезу в цього контингенту вагітних у I та II триместрах вагітності, що проявилось значним зниженням загального об'єму судин, а також питомої ваги поверхневих артеріо-артеріальних анастомозів, покликаних компенсувати наявні порушення гемодинаміки при СМП [398].

З метою оцінки клінічної ефективності запропонованого нами медико-організаційного алгоритму ведення вагітності у жінок з двійнями нами була сформована III група (100 пацієнток), що в свою чергу була розділена на дві підгрупи: до IIIA підгрупи увійшли 50 вагітних з ДХДА двійнями, до IIIB підгрупи – 50 вагітних з МХДА двійнями.

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, преєклампсії – 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 застосування 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, що було пов'язано переважно з прогресуванням СМП та/або погіршенням стану одного з плодів та потребувало дострокового розродження таких пацієнток ( $p < 0,05$ ).

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 пацієнток з двійнями 33%. В той же час, частота вагінальних пологів серед пацієнток 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 прогресуючому 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 IIIА і 47% в групі IIIБ, 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 IIIА і IIIБ 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 IIIА групі в 1,8 рази, а в IIIБ 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 IIIБ проти 17,6% в групі II) ( $p < 0,05$ ); зниженням частоти внутрішньоутробного інфікування та маніфестації ВУІ у немовлят з IIIА і IIIБ 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 ПІБ і 10% в ПІА групах).

Підсумовуючи клінічну ефективність розробленого медико-організаційного алгоритму слід відзначити достовірне 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 кровоплину 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%), преєклампсія (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 катamnестичних 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/м<sup>2</sup>, 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

одноставних 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 ангіогенезу: знижений з ранніх термінів уміст PIGF ( $<176,8\pm12,1$  пг/мл в 6-12 тижнів і  $<267,2\pm18,2$  пг/мл в 20-29 тижнів) ( $p<0,05$ ) і різке зниження, більш ніж в 1,6 разів, концентрації VEGF ( $92,3\pm8,9$  пг/мл) та/або підвищення антиангіогенних факторів у II триместрі (sVEGF до  $1315\pm127,3$  пг/мл, sEng до  $7270\pm548$  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  $\beta$ -ХГЛ

до  $68200 \pm 3350$  мМО/л, естрадіолу – до  $1430 \pm 270$  пг/мл, VEGF – до  $31,7 \pm 4,9$  пг/мл, ендотеліну-1 – до  $0,79 \pm 0,11$  пг/мл,  $\text{NO}_3$  – до  $14,1 \pm 1,1$  мкмоль/л, ІЛ-8 – до  $21,1 \pm 3,8$ , а також підвищенні розчинного ендогліна до  $7246 \pm 487$  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 пацієнток з багатоплідністю характеризується підвищенням вмісту ФСГ і естрадіолу в 1,8 рази при зниженому в 1,6 рази вмісті  $\beta$ -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 І 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 ангіогенез і порушення формування плаценти; при розвитку СМП визначення співвідношення про- і антиапоптотичних 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 previa) і корелювали з клінічними проявами СЗРП/ДРП/СМП.

14. Диференційно-діагностичними та прогностичними критеріями розвитку СМП в ранні терміни вагітності у пацієнток з МХДА двійнями є: зниження  $\beta$ -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 (достовірне зниження частоти ургентного оперативного розродження у зв'язку з гострим дистресом 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%, зменшенням 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) самотійно 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  $\text{Ca}^{2+}$  (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 виміряної при трансвагінальному УЗД ( $\leq 20$  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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агеева МИ. Допплерометрические исследования в акушерской практике. Москва: Видар; 2000. 112 с.
2. Запорожан ВМ, редактор. Акушерство та гінекологія. Національний підручник у 4 т. Київ: ВСВ «Медицина»; 2013; с. 482–5.
3. Амчиславский ЕИ, Соколов ДИ, Старикова ЭА, Фрейдлин ИС. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. Медицинская иммунология. 2003;5(5–6):493–506.
4. Астахов ВМ, Ли С. Показатели макро- и микроструктуры плаценты у женщин с артериальной гипотензией во время беременности. Семейная медицина. 2014;1(51):40–4.
5. Барабой ВА, Орел ВЭ, Карнаух ИМ. Методические особенности исследования перекисного окисления. В: Перекисное окисление и радиация. Киев: Наукова думка; 1991; с. 52–75.
6. Белокриницкая ТЕ, Витковский ЮА. Цитокины в системе мать – плод при синдроме задержки развития плода. Акушерство и гинекология. 2004;5:15–27.
7. Бурлев ВА. Инверсия ангиогенеза у беременных. Проблемы репродукции. 2013;3:55–62.
8. Бурлев ВА, Зайдиева ЗС, Ильясова НА. Регуляция ангиогенеза гестационного периода. Проблемы репродукции. 2008;3:18–22.
9. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Клініко-статистичні риси багатопліддя на сучасному етапі. Вісник наукових досліджень. 2005;2:10–3.
10. Венцківський БМ, Поладич ІВ, Біла ВВ, Костенко ОЮ, Казидуб КС. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям. Оригінальні дослідження. 2015;3–4:8–15.
11. Венцківський БМ, Поладич ІВ. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою

застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;6:173–6.

12. Венцківський БМ, Поладич ІВ, Авраменко СО. Роль прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоровье женщины. 2016;5:73–6.

13. Веселовский ВВ. Вспомогательные репродуктивные технологии в Украине: данные национального регистра за 2000 год. В: Зб. наук. праць міжнародної конференції «Актуальні проблеми лікування безплідності»; 2003 Трав 30 – Черв 1. Київ; с. 17.

14. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Перинатальні наслідки багатоплідності. Одеський медичний журнал. 2005;2(88):56–60.

15. Волкова ЛВ, Аляутдина ОС. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО. Акушерство и гинекология. 2011;4:126–9.

16. Газазян МГ, Иванова ОЮ, Пономарева НА, Конопля АА. Диагностические критерии степени тяжести первичной плацентарной недостаточности. Вестник РУДН. 2009;6:174–8.

17. Газиева ИА. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь [диссертация]. 2014. 36 с.

18. Гайструк НА. Стан комплексу мати-плацента-плід при багатоплідній вагітності. Клінічна та експериментальна патологія. 2014;4(50):19–22.

19. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1999. 459 с.

20. Говорка Э. Плацента человека. Польское государственное медицинское издательство; 1970. 470 с.

21. Гребенник ТК, Павлович СВ. Возможности прогнозирования преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2011;6:17–21.

22. Грищенко ТС. Фето-фетальный трансфузионный синдром: клиническое наблюдение. Пренатальная диагностика. 2004;3(4):286–7.
23. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА, Юрченко ЛН. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса. Цитокины и воспаление. 2007;6(4):9–21.
24. Гусева ОИ. Фето-фетальный трансфузионный синдром: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 2000;1:7–17.
25. Демографический ежегодник России 2010. Москва; 2010. 131 с.
26. Дивакова ТС. Особенности влияния дидрогестерона и ацетилсалициловой кислоты на плацентарный ангиогенез при осложненной беременности. Медицинские новости. 2014;2:18–24.
27. Драннік ГН. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник. Одеса: Астропринт; 1999. 604 с.
28. Егорова ОА. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2001;1:36–7.
29. Задорожна ТД, Венцківський БМ, Килихевич СМ, Поладич ІВ. Иммуногистохимические особенности экспрессии прогестероновых рецепторов плацентарного барьера у женщин с многоплодной беременностью, обусловленной ВРТ. Патологія. 2016;1:61–7.
30. Заморина СА, Ширшев СВ. Хорионический гонадотропин – фактор индукции иммунной толерантности при беременности. Иммунология. 2013;34(2):105–7.
31. Запорожан ВМ, Даниленко АІ, Макулькін РФ. Плацентарна недостатність і її вплив на плід. Одеський медичний журнал. 1999;4(54):82–4.
32. Зиганшина ММ, Павлович СВ, Бовин НВ, Сухих ГТ. Гуморальное отторжение в генезе акушерской патологии. Акушерство и гинекология. 2013;6:3–10.

33. Зиганшина ММ, Кречетова ЛВ, Ванько ЛВ, Культербаева МА, Соколян АВ, Сухих ГТ. Динамика растворимых форм молекул клеточной адгезии при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2011;2:42–8.
34. Зорина ВН, Белоконева КП, Бичан НА, Зорина РМ, Янкин МЮ, Зорин НА. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;1:28–30.
35. Зотникова НЮ, редактор. Иммунологическая загадка беременности. Иваново: МИК; 2005. 276 с.
36. Калашников СА, Зябликова РВ, Сичинава ЛГ. Оценка физического развития новорожденных из двойни. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004;3(3):55–8.
37. Келлэт ЕП, Шуршалина АВ, Корнеева ИЕ. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции. Проблемы репродукции. 2010;2:16–20.
38. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант; 2008. 552 с.
39. Климов ВА. Стадии эндотелиальной дисфункции в фетоплацентарном комплексе при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008;7(4):25–8.
40. Колесникова НВ. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью. Российский иммунологический журнал. 2010;4(13):343–51.
41. Комаривцева ИА, Орлова ЕИ, Тарасова МВ. Уровень оксида азота в тканях, сыворотке крови мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках. Украинский журнал клинической и лабораторной медицины. 2009;4(1):133–7.
42. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1989;7:8–9.

43. Костюков КВ, Гладкова КА. Диагностика синдрома селективной задержки роста плода, синдрома обратной артериальной перфузии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016;2:14–8.

44. Костюков КВ, Гладкова КА. Диагностика фето-фетального трансфузионного синдрома, синдрома анемии-полицитемии при монохориальной многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2016;1:10–5.

45. Кравченко ЕН, Мишутина АВ, Кривчик ГВ, Цыганкова ОЮ. Комплексный подход к прогнозированию очень ранних преждевременных родов. В: Материалы международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия»; 2014 Июл 26–28; Москва, Россия. 2014; с. 14.

46. Криворучко АЮ, Аксененко ВА, Квочко АН, Павлов РВ. Продукция цитокинов культурой ворсин хориона больных поздним гестозом в условиях гипоксии. Журнал акушерства и женских болезней. 2000;49(4):82–5.

47. Кузнецова ОМ, Кушлинский НЕ, Березов ТТ. Факторы роста эндотелия сосудов: особенности секреции в костной ткани в норме и при патологии. Биомедицинская химия. 2003;49(4):360–73.

48. Кухарчик ЮВ, Гутикова ЛВ. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин с первым эпизодом невынашивания беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;2:8–11.

49. Лукьянова ЕВ, Волощук ИН, Липман АД, Михайлова АИ, Тютюнник ВЛ. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2009;2:5–8.

50. Макаров ОВ, Волкова ЕВ, Лысюк ЕЮ, Копылова ЮВ. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродуктология. 2013;3:13–9.

51. Макацария АД, Бицадзе ВО, Акинъшина СВ. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. Москва: Медицинское информационное агенство; 2006. 448 с.
52. Макацария НА. Монохориальная многоплодная беременность. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;2:126–30.
53. Маркін ЛБ. Удосконалення діагностично-терапевтичних заходів при загрозі інтранатального пошкодження недоношеного плода [дисертація]. Львів; 2016. 20 с.
54. Маркін ЛБ, Матвієнко ОО. Особливості ультразвукової діагностики при синдромі затримки росту плода (СЗРП). Здоровье женщины. 2018;9:19–20.
55. Медведев МВ. Многоплодная беременность. В: Митьков ВВ, Медведев МВ, редакторы. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2. Москва: Видар; 2004; с. 78–88.
56. Медведев МВ, редактор. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. 8-е изд. Москва: Реал Тайм; 2009. 60 с.
57. Метельская ВА, Гуманова НГ. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лабораторная медицина. 2005;7:19–24.
58. Мжельская ТИ, Завалишин ИА, Иванова-Смоленская ВГ. Активность церулоплазмينا сыворотки крови. Лабораторное дело. 1989;11:12–4.
59. Милованов АП. Патология системы мать-плацента-плод. Москва: Медицина; 1999. 447 с.
60. Мойсеєнко РО, Венцківський БМ. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2003 рік. Київ; 2004. 231 с.
61. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторного исследования. Москва: Медицина; 2000; с. 427–9.
62. Наказ МОЗ України від 08.04.2015 №205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю». Доступно: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0501-15>.

63. Орлов ВИ, Авруцкая ВВ, Крымшохалова ЗС, Крукиер ИИ. Продукция факторов роста и вазоактивных веществ при синдроме задержки роста плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 57(2):84–9.

64. Павлов ОВ, Сельков СА. Продукция IL-10 и IL-11 *in vitro* как проявление «альтернативной активации» макрофагов плаценты. Иммунология. 2011;32(6):301–6.

65. Панова ОВ. Роль плацентарных белков, перекисного окисления липидов и оксида азота у беременных женщин при подготовке к родам [диссертация]. Иваново; 2008. 137 с.

66. Петрищев НН, Беркович ОА, Власов ТД, и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клиническая лабораторная диагностика. 2001;1:50–2.

67. Петросян ЛА. Иммунологические аспекты привычной потери беременности. Проблемы репродукции. 2008;2:62–7.

68. Погорелова ТН, Крукиер ИИ, Авруцкая ВВ, Друккер НА. Молекулярные механизмы нарушения процессов ангиогенеза при беременности, осложненной задержкой роста плода. Фундаментальная медицина и биология. 2012;1:71–5.

69. Поладич ІВ, Венцківський БМ. Особливості імуністохімічних змін експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур, при передчасних пологах у жінок з багатопліддям обумовленим допоміжними репродуктивними технологіями. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2016;1(93):59–62.

70. Посисеева ЛВ, Сотникова НЮ. Иммунология беременности. Акушерство и гинекология. 2007;5:42–5.

71. Пудряшова АВ, Сотникова НЮ, Посисеева ЛВ, и др. Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Иваново: Издательство «Иваново»; 2009. 240 с.

72. Романенко ТГ, Морозова ОВ, Суліменко О. Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності. Health of

woman. 2020;4(150):51–6.

73. Романенко ТГ, Суліменко ОМ, Овчаренко СО. Клініко-статистичний аналіз акушерських і перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Health of woman. 2020;7(153): 67–73.

74. Романенко ТГ, Ткаченко АВ, Чайка ОІ. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд. Здоровье женщины. 2015;6(102):11–5.

75. Сидорова ИС, Зарубенко НБ, Гурина ОИ. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;5:24–7.

76. Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Калашников СА, Ермолаева АС. Перинатальные исходы при многоплодной беременности. Акушерство и гинекология. 2006;4:10–4.

77. Сичинава ЛГ. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности. Акушерство. Гинекология. Репродуктология. 2014;8(2):131–3.

78. Сичинава ЛГ, Калашников СА, Панина ОБ, и др. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы. Акушерство и гинекология. 2003;2:12–8.

79. Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Калашников СА, и др. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002;1(2):47–51.

80. Смирнов ВВ, Горбунов ГЕ. Роль оксида азота в физиологии и патологии органов и систем. Педиатрия. 2010;89(6):182–8.

81. Соколов ДИ. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;3:11–5.

82. Соколов ДИ, Лесничия МВ, Аминова ЭА, и др. Оценка концентрации sICAM-1 в сыворотке крови беременных и продукции sICAM-1 тканью плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;58(1):44–9.

83. Сонова ММ, Антонова СО, Тихонова КС. Клиническое значение растворимой формы молекулы межклеточной адгезии в развитии и

прогрессировании наружного генитального эндометриоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;1:31–4.

84. Старикова ЭА, Амчиславский ЕИ, Соколов ДИ, и др. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Медицинская иммунология. 2003;5(1–2):39–48.

85. Стрижаков АН, Белоцерковцева ЛД. Ультразвуковая диагностика при многоплодной беременности. Москва: Видар; 2003. 214 с.

86. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, и др. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):26–31.

87. Стрижаков АН, Волощук ИН, Тимохина ЕВ, и др. Клиническое значение тромбофилии в развитии апоптоза и пролиферации при плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010;9(4):5–12.

88. Стрижаков АН, Игнатко ИВ. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(5):5–12.

89. Стрижаков АН, Кушлинский НЕ, Тимохина ЕВ, Тарабрина ТВ. Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009;8(4):5–11.

90. Сухих ГТ, Вихляева ЕМ, Ванько ЛО, и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии. Акушерство и гинекология. 2008;5:3–7.

91. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунология беременности. Москва: Издательство РАМН; 2003. 400 с.

92. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Санталова ГВ, и др. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод». Уральский меди-

цинский журнал. 2009;10(64):121–7.

93. Тетруашвили НК. Роль иммунных взаимодействий на ранних этапах физиологической беременности и при привычном выкидыше. Иммунология. 2008;2:124–9.

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

95. Титов ВН, Дугин СФ, Дмитриев ВА, Копылов МА. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния. Клиническая лабораторная диагностика. 2006;11:3–12.

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

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

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

99. Ткаченко АВ, Сулименко ОН. Сравнительная оценка осложнений беременности и родов у женщин с дихориальными двойнями различного генеза. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;8(2):163–8.

100. Фомина МП, Дивакова ТС, Ржеусская ЛД. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. Медицинские новости. 2014;3:63–7.

101. Фролова ОГ, Егорова ОА, Макарова ЕЕ, Ильичева ИА. Многоплодная беременность (особенности течения и обследования). Проблемы беременности. 2000;2:11–6.

102. Фролова ОГ, Пугачева ТН, Макарова ЕЕ, Юдаев В.Н. Причины перинатальной смертности при многоплодных родах. Акушерство и гинекология. 2002;6:28–30.

103. Фролова ОГ, Токова ЗЗ, Матвеевко МЕ. Многоплодные роды и их исходы для матери. Проблемы беременности. 2001;3:3–5.
104. Фукс МА, Маркин ЛБ. Многоплодная беременность. Киев; 1990. 128 с.
105. Харкевич ОН, Семенчук ВЛ. Обоснование критериев и тактика ранней диагностики ФФТС при многоплодной беременности. Таврический медико-биологический вестник. 2013;16(2):128–32.
106. Харленок ВИ, Ржеусская ЛД, Радецкая ЛЕ, Киселева НИ, Мамась ВД. Профилактика анемии; беременных; многоплодной беременности. В: Сб. научных трудов «Вопросы клинической медицины». Витебск; 1997; с. 205–7.
107. Харченко ЕП. Иммунная привилегия: патологический аспект. Иммунология. 2009;4:249–55.
108. Ходжаева ЗС, Мусиенко ЕВ, Сухих ГТ. Особенности секреции про- и антиангиогенных факторов в I триместре беременности у женщин с привычным выкидышем в анамнезе. Проблемы репродукции. 2011;2:30–4.
109. Шакая МН, Крог-Йенсен ОА, Ионов ОВ. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018;4(22):58–62.
110. Шеманаева ТВ, Сидорова ИС, Гурина ОИ, Боровкова ЕИ. Прогностическая значимость молекул адгезии клеток сосудов в оценке степени тяжести гестоза. Акушерство и гинекология. 2008;2:16–8.
111. Шестопалов АВ, Арутюнян АВ, Акуева М, и др. Окислительный стресс в патологии плацентации. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;58(1):93–100.
112. Ширшев СВ. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: УрОРАН; 2009. 584 с.

113. Шабалов НП, Радзинский ВЕ, Милованов АП, редакторы. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Москва: МИА; 2004. 393 с.

114. Эфендиев АМ, Мамедова ФИ. Биохимические основы апоптоза при сердечной недостаточности [Интернет]. *Universum: Медицина и фармакология*. 2014;12(13).

115. Юдаев ВН, Фролова ОГ, Токова ЗЗ, Егорова ОА, Матвиенко МЕ, Макарова ЕЕ. Многоплодная беременность (клинические и медико-социальные аспекты). Москва; 2002. 215 с.

116. Юзько ОМ. Репродуктивне здоров'я жінки: медіко-соціальні аспекти [Интернет]. Слово о здоровье. 2016;6.

117. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E. Twin; chorionicity and: the risk of adverse perinatal' outcome. Catalunya and Balears Monochorionic Network. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96(2):98–102.

118. Adegbite AL, Ward SB, Bajoria R. Perinatal outcome following amniotic septostomy in chronic TTTS is independent of placental angioarchitecture. *J Perinatol*. 2003;23(6):498–503.

119. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40:128–34.

120. Ahrens K, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Wactawski-Wende J, et al. Complications and safety of preconception low-dose aspirin among women with prior pregnancy losses. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):689.

121. Al Riyami N, Al-Rusheidi A, Al-Khabori M. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. *Oman Med J*. 2013;28(3):173.

122. Allen MC, Donohue PK. Neuromaturation of multiples. *Semin Neonatol*. 2002;7(3): 211–221.

123. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):908–10.
124. Anand S, Bench Alvarez T, Johnson WE, Esplin MS, Merrell K, Porter TF, et al. Serum biomarkers predictive of preeclampsia. *Biomark Med.* 2015;9(6):563–75.
125. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998;91:917–24.
126. Antza C, Cifkova R, Kotsis V. Hypertensive complications of pregnancy: a clinical overview. *Metabolism.* 2018;86:102–11.
127. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):390–9.
128. Azargoon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(5):309.
129. Baghdadi S, Gee H, Whittle MJ, Khan KS. Twin pregnancy outcome and chorionicity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(1):18–21.
130. Bajoria R. Vascular anatomy of monochorionic placenta relation to discordant growth and amniotic fluid volume. *Hum Reprod.* 1998;13:2933–40.
131. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod.* 1999;14(8):2124–30.
132. Baños N, Julia C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacós E, et al. Mid-trimester cervical consistency index and cervical length to predict spontaneous preterm birth in a high-risk population. *AJP Rep.* 2018;8(1):e43–50.
133. Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med.* 2005;2(6):172.

134. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskaya YI, Belinina AA, et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1–9.
135. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:319–24.
136. Bender W, Dugoff L. Screening for aneuploidy in multiple gestations: The challenges and options. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45:41–53.
137. Bergamelli S, Prefumo F, Fratelli N, Valcamonico A, Zanardini C, Fichera A. Management of monochorionic twin pregnancy discordant for body-stalk anomaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):556–7.
138. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Temporal variation in definition of fetal growth restriction in the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(5):569–70.
139. Biron-Shental T, Many A, Wiser A, Shechter-Maor G, Sukenik-Halevy R, Berkovitz A. Fertility treatment and dichorionic discordant twins – are they related? *J Perinat Med.* 2016;44:857–61.
140. Bladh M, Josefsson A, Carstensen J, Finnström O, Sydsjö G. Intergenerational cohort study of preterm and small-for-gestational-age birth in twins and singletons. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(5):581–90.
141. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Adaptive growth restriction as a pattern of birth weight discordance in twin gestations. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):986–90.
142. Blickstein I, Keith L, editors. *Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal outcome.* 2nd ed. London: CRC Press; 2005. 976 p.
143. Boucoiran L, Thissier-Levy S, Wu Y, Wei SQ, Luo ZC, Delvin E, et al; MIROS Study Group. Risks for preeclampsia and small for gestational age: predictive values of placental growth factor, soluble fms-like Tyrosine kinase-1, and

inhibin A in singleton and multiple-gestation pregnancies. *Am J Perinatol*. 2013;30(7):607–12.

144. Brahmanandan M, Murukesan L, Nambisan B, Salmabeevi S. Risk factors for perinatal mortality: a case control study from Thiruvananthapuram, Kerala, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(6):2452.

145. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):94–103.

146. Bricker L, Reed K, Wood L, Neilson JP. Nutritional advice for improving outcomes in multiple pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(11):CD008867.

147. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):559–68.

148. Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138(6):895–902.

149. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):43–8.

150. Cao Y, Weidong-Richard JI, Pang QI, Rosin A, Cao Y. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;235:493–8.

151. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996;380:435–9.

152. Carr SR, Luks F, Tracy T, Plevyak M. Antenatal necrotic injury in severe twin-to-twin transfusion syndrome. A case and review. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:370–2.
153. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10–14 weeks of gestation. *BJOG.* 2002;109(2):182–6.
154. Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, Porter H, Soothill P, Kyle PM. Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):757–61.
155. Catarino C, Rebelo I, Belo L, Rocha S, Castro EB, Patrício B, et al. Fetal and maternal angiogenic/anti-angiogenic factors in normal and preeclamptic pregnancy. *Growth Factors.* 2009;27(6):345–51.
156. Chaiworapongsa T, Romero R, Gotsch F, Espinoza J, Nien JK, Goncalves L, et al. Low maternal concentrations of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in preeclampsia and small for gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(1):41–52.
157. Charlemaine C, Duyme M, Ville Y, Aurengo A, Tremblay R, Frydman R, et al. Fetal biometric parameters, twin type and birth weight difference. A longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;93(1):27–32.
158. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, et al. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown-rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:761–5.
159. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Garcia-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Adhesion molecules changes at 20 gestation weeks in pregnancies complicated by preeclampsia. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2008;137(2):157–64.
160. Chavez MR, Ananth CV, Kaminsky LM, Smulian JC, Yeo L, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1596–600.

161. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;7(1):e37–46.
162. Cleary-Goldman J, D’Alton ME. Growth abnormalities and multiple gestations. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):206–12.
163. Cochery-Nouvellon E, Nguyen P, Attaoua R, Cornillet-Lefebvre P, Mercier E, Vitry F, et al. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with pregnancy loss: preferential association with embryonic wastage. *Biol Reprod*. 2009;80(6):1115–20.
164. Colla F, D’Addato F, Grieco R. Delivery in multiple pregnancies. *Minerva Ginecol*. 2001;53(2):101–5.
165. Stirrup OT, Khalil A, D’Antonio F, Thilaganathan B; STORK. Patterns of second- and third-trimester growth and discordance in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) Multiple Pregnancy Cohort. *Fetal Diagn Ther*. 2016; 41(2):100–7.
166. Practice Bulletin No. 184: Vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):e217–33.
167. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal gestations: Twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e131–46.
168. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:583–95.
169. Cordero L, Franco A, Saju D, Joy MD, O’Shaughnessy RW. Monochorionic diamniotic infants without twin-to-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 2005;25:753–8.
170. Creasy RK, Resnik R, Greene MF, et al. *Creasy and resnik’s maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier/Saunders; 2014. 1294 p.

171. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD001060.

172. Curado J, Sileo FG, Bhide A, Thilaganathan B, Khalil A. Early and late selective fetal growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and diagnostic criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;55(5):661–6.

173. D’Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:621–6.

174. D’Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod*. 2013;28:2621–7.

175. D’Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44:138–46.

176. D’Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52:11–23.

177. Dai L, Deng C, Li Y, Yi L, Li X, Mu Y, et al. Population-based birth weight reference percentiles for Chinese twins. *Ann Med*. 2017;49(6):470–8.

178. De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP. Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinat Med*. 1999;27:61–7.

179. De Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous

versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta*. 2013;34:456–9.

180. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetto-fetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:417–26.

181. Denbow ML, Fisk NM. The consequences of monochorionic placentation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1998;12(1):37–51.

182. Deprest J, Devlieger R, De Catte L, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, et al. Losses following laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. In: 1<sup>st</sup> world congress on Twin pregnancy: a global perspective. Abstract book. 2009; p. 23–5.

183. Deprest J, Richter J, De Koninck P, van Keirsbilck J, Lewi P, De Catte L, et al. Complications and management of monochorionic twins. In: Ben-Rafael Z, editor. *Proceedings 13th World congress on controversies in obstetrics, gynecology & infertility (COGI)*; 2010 Nov 4–7; Berlin, Germany. 2010; p. 119–25.

184. Derom R, Orlebeke J, Eriksson A. The epidemiology of multiple births in Europe In: Keith LG, Luke B, editors. *Multiple pregnancy: epidemiology gestation and perinatal outcome*. New York: Parthenon; 1995; p. 145–62.

185. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:130–3.

186. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG*. 2010;117:979–84.

187. Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the Australian and New Zealand twin-twin transfusion syndrome registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:706–12.

188. Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackeloer BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2001;22:876–81.

189. Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher KF. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:728–35.
190. Dodd JM, Crowther CA. Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2005;19(1):131–53.
191. Dodd JM, Deussen AR, Grivell RM, Crowther CA. Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD003582.
192. Dodd JM, Dowswell T, Crowther CA. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD005300.
193. Duncombe GJ, Dickinson JE, Evans SF. Perinatal characteristics and outcomes of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. Elsevier. 2003;101(6):1190–6.
194. Escobar GJ, Gupta NR, Walsh EM, Soltesz L, Terry SM, Kipnis P. Automated early detection of obstetric complications: theoretic and methodologic considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(4):297–307.
195. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48–58.
196. Fox C, Kilby MD, Khan KS. Contemporary treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1469–77.
197. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):589–95.
198. Freedman AA, Hogue CJ, Marsit CJ, Rajakumar A, Smith AK, Grantz KL, et al. Associations between features of placental morphology and birth weight in dichorionic twins. *Am J Epidemiol.* 2019;188(3):518–26.

199. Galea P, Jain V, Fisk NM. Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2005;25:777–85.
200. Gallot D, V'el'emir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41: 2–6.
201. Gallot D, Laurichesse H, Lemery D. Selective feticide in monochorionic twin pregnancies by ultrasound-guided umbilical cord occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:484–8.
202. Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, Subtil D, Houfflin-Debargue V, Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(3):301–7.
203. Gaziano EP, De Lia JE, Kuhlmann RS. Diamnionic monochorionic twin gestations: an overview. *J Matern Fet Med*. 2000;9:89–96.
204. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Boil*. 2014;181:78–83.
205. Gerber RS, Fields JC, Barberio AL, Bodenlos K, Fox NS. Outcomes of twin pregnancies in women 45 years of age or older. *Obstet Gynecol*. 2017;129:827–30.
206. Gibson JL, Castleman JS, Meher S, Kilby MD. Updated guidance for the management of twin and triplet pregnancies from the National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK: What's new that may improve perinatal outcomes? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):147–52.
207. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:249–66.
208. Glinianaia SV, Skjaerven R, Magnus P. Birthweight percentiles by

gestational age in multiple births: a population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(6):450–8.

209. Goel A, Rana S. Angiogenic factors in preeclampsia: potential for diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(6):643–50.

210. Goya M, Carreras E, Cabero L. Re: ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(5):669–70.

211. Grandi C, Veiga A, Mazzitelli N, Cavalli RD, Cardoso V. Placental growth measures in relation to birth weight in a Latin American population. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(8):373–80.

212. Greimel P, Zenz A, Csapó B, Haeusler M, Lang U, Klaritsch P. Maternal complications and hemodynamic changes following intrauterine interventions for twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *J Clin Med*. 2019;8:605.

213. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn*. 2015;35:583–91.

214. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. 2016;375:486–7.

215. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG*. 2008;115(1):58–67.

216. Hack KE, Kaandorp JJ, Derks JB, Elias SG, Pistorius L, Visser GH. The value of umbilical artery Doppler velocimetry in the antenatal surveillance of uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):662–8.

217. Halvorsen CP, Mohlkert LA, Norman M, Sonesson SE. Childhood cardiac outcome after intrauterine laser treatment of twin-twin transfusion syndrome is favourable. *Acta Paediatr*. 2015;104:252–8.

218. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:330–53.

219. Hartley RS, Emanuel I, Hitti J. Perinatal mortality and» neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(3):451–8.

220. Hartung J, Chaoui R, Bollmann R. Amniotic fluid pressure in both cavities of twin-to-twin transfusion syndrome: a vote against septostomy. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15:79–82.

221. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Hubert A, Ville Y, Deprest J. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):688–91.

222. Hecher K, Ville Y, Snijders RI, Nicolaides K. Doppler studies of the fetal' circulation in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;5(5):318–24.

223. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160:695–703.

224. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):380–5.

225. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart*. 2006;92(1):95–100.

226. Hernández M, López C, Soldevila B, Cecenarro L, Martínez-Barahona M, Palomera E, et al. Impact of TSH during the first trimester of pregnancy on obstetric and foetal complications: Usefulness of 2.5 mIU L cut-off value. *Clin Endocrinol*. 2018;88(5):728–34.

227. Hirtenlehner K, Huber A, Strohmer H. Reduction of preeclampsia in multiple pregnancies by a dedicated monitoring protocol. *J Soc Gynecol Investing.* 2003;10(7):418–22.
228. Hofmeyr GJ, Barrett JF, Crowther CA. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD006553.
229. Houghton LC, Lauria M, Paige MA, Stanczyk FZ, Hoover RN, Troisi R. Circulating maternal and umbilical cord steroid hormone and insulin-like growth factor concentrations in twin and singleton pregnancies. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(2):232–6.
230. Hu IJ, Hsieh CJ, Jeng SF, Wu HC, Chen CY, Chou HC, et al. Nationwide twin birth weight percentiles by gestational age in Taiwan. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(5):294–300.
231. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;27(1):48–52.
232. Hubinont C, Bernard P, Pirot N, Biard JM, Donnez J. Twin-to-twin transfusion syndrome: treatment by amniodrainage and septostomy. *Reprod Biol.* 2000;92:141–4.
233. Hutton EK, Hannah ME, Ross S, Joseph KS, Ohlsson A, Asztalos EV; Twin Birth Study Collaborative Group. Maternal outcomes at 3 months after planned caesarean section versus planned vaginal birth for twin pregnancies in the Twin Birth Study: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2015;122(12):1653–62.
234. Ierullo AM, Papageorgiou AT, Bhide A, Fratelli N, Thilaganathan B. Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator. *BJOG.* 2007;114(6):689–93.
235. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:348–59.

236. Jhalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247–63.
237. Jatzko B, Rittenschober-Böhm J, Mailath-Pokorny M, Worda C, Prayer D, Kasprian G, et al. Cerebral lesions at fetal magnetic resonance imaging and neurologic outcome after single fetal death in monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(5):606–12.
238. Jelenkovic A, Sund R, Yokoyama Y, Hur YM, Ullemar V, Almqvist C, et al. Birth size and gestational age in opposite-sex twins as compared to same-sex twins: an individual-based pooled analysis of 21 cohorts. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–8.
239. Jonsdottir F, Henriksen L, Secher NJ, Maaløe N. Does internal podalic version of the non-vertex second twin still have a place in obstetrics? A Danish national retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:59–64.
240. Kagan K.O, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):527–32.
241. Kalafat E, Sebghati M, Thilaganathan B, Khalil A, Bahamie A, Bhide A, et al. Predictive accuracy of Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) chorionicity-specific twin growth charts for stillbirth: a validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53:193–9.
242. Kaponis A, Thanatsis N, Papadopoulos V, Decavalas G. Intertwin estimated fetal weight or crown rump length discordance and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2016;44:863–9.
243. Katsura D, Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Asai K, Koike M, et al. Relationship between higher intra-amniotic pressures in polyhydramnios and maternal symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:62–5.
244. Khalil A, Thilaganathan B. Selective fetal growth restriction in a monochorionic twin pregnancy: a dilemma for clinicians and a challenge for researchers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):23–5.

245. Khalil A, Gordijn S, Ganzevoort W, Thilaganathan B, Johnson A, Baschat AA, et al. Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia-polycythemia sequence: Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):388–94.
246. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:247–63.
247. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
248. Kowitt B, Tucker R, Watson-Smith D, Muratore CS, O'Brien BM, Vohr BR, et al. Longterm morbidity after fetal endoscopic surgery for severe twin-to-twin transfusion syndrome *J Pediatr Surg.* 2012;47(1):51–6.
249. Kristiansen MK, Joensen BS, Ekelund CK, Petersen OB, Sandager P; Danish Fetal Medicine Study Group. Perinatal outcome after first-trimester risk assessment in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a population-based register study. *BJOG.* 2015;122(10):1362–9.
250. Kuleva M, Ben Miled S, Steffann J, Bonnefont JP, Rondeau S, Ville Y, et al. Increased incidence of obstetric complications in women carrying mitochondrial DNA mutations: a retrospective cohort study in a single tertiary centre. *BJOG.* 2019;126(11):1372–9.
251. Lam JR, Liu B, Bhate R, Fenwick N, Reed K, Duy JM, et al. Research priorities for the future health of multiples and their families: The Global Twins and Multiples Priority Setting Partnership. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:715–21.
252. Lampl M, Gotsch F, Kusanovic JP, Gomez R, Nien JK, Frongillo EA, et al. Sex differences in fetal growth responses to maternal height and weight. *Am J Hum Biol.* 2010;22(4):431–43.
253. Lappen JR, Hackney DN, Bailit JL. Maternal and neonatal outcomes of

attempted vaginal compared with planned cesarean delivery in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:493.e1–6.

254. Lazarov S, Lazarov L, Lazarov N. Complications of multiple pregnancies. Overview. *Trakia J Sci.* 2016;1:108–11.

255. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74(3):259–67.

256. Leduc L, Takser L, Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1670–5.

257. Lee MS, Cantonwine D, Little SE, McElrath TF, Parry SI, Lim KH, et al. Angiogenic markers in pregnancies conceived through *in vitro* fertilization. *Am J Obstet. Gynecol.* 2015;213(2):212.e1–8.

258. Lemerle S, Le Vaillant C, Dubreil C, Boog G. Doppler waveforms patterns of vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36(8):777–85.

259. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):782–9.

260. Lewi L. Monochorionic diamniotic twin pregnancies pregnancy outcome, risk stratification and lessons learnt from placental examination. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 2010;72(1–2):5–15.

261. Li Z, Umstad MP, Hilder L, Xu F, Sullivan EA. Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age for twins, 2001–2010. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):1–7.

262. Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin

transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 1):361–6.

263. Lopriore E, van den Wijngaard JP, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ, van Gemert MJ, et al. Assessment of feto-fetal transfusion flow through placental arterio-venous anastomoses in a unique case of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2007;28(2–3):209–11.

264. Lumley J, Ewigman B, Green J. Ultrasound during pregnancy: a discussion. Interview by Max Allen. *Birth.* 1993;20(4):212–5.

265. Machtinger R, Sivan E, Maayan-Metzger A, Moran O, Kuint J, Schiff E. Perinatal, postnatal, and maternal outcome parameters of triplet pregnancies according to the planned mode of delivery: results of a single tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(1):91–5.

266. Mackie FL, Hall MJ, Morris RK, Kilby MD. Early prognostic factors of outcomes in monochorionic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(5):436–46.

267. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. *Exp Physiol.* 2005;90(3):315–26.

268. Malinowski W. Umbilical cord complications in twin pregnancies. *Ginekol Pol.* 2003;74(10):1208–12.

269. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final data for 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2017;66(1):1.

270. Matias A. Is it feasible to screen for twin-twin transfusion syndrome in the first trimestry of pregnancy? What are the challenges and can they be met? In: 1<sup>st</sup> world congress on Twin pregnancy: a global perspective. Abstract book. 2009; p. 30–1.

271. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). The role of routine cervical length screening in selected high-and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):B2–7.

272. Mei-Dan E, Asztalos EV, Willan AR, Barrett JF. The effect of induction method in twin pregnancies: a secondary analysis for the twin birth study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–7.
273. Meirhaeghe A, Boreham CA, Murray LJ, Richard F, Smith GD, Young IS, et al. A possible role for the PPARG Pro12Ala polymorphism in preterm birth. *Diabetes*. 2007;56(2):494–8.
274. Melamed N, Yogev Y, Glezerman M. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):1085–92.
275. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG*. 2012;119:417–21.
276. Moise KJ, Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3Pt 1):701–7.
277. Monier I, Ancel PY, Ego A, Jarreau PH, Lebeaux C, Kaminski M; EPIPAGE 2 Study Group. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):516-e1.
278. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221(1):80–7.
279. Morris RK, Selman TJ, Harbidge A, Martin WI, Kilby MD. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of, the procedure and lessons for new centres. *BJOG*. 2010;117(11):1350–7.
280. Molickstein I, Keith LG, editors. *Prenatal Assessment of Multiple Pregnancy*. London: CRC Press; 2007. 248 p.
281. Murgano D, Khalil A, Prefumo F, Miegheem TV, Rizzo G, Heyborne KD, et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic

monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):310–7.

282. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). *Multiple Pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period.* London: RCOG Press; 2011.

283. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). *Multiple Pregnancy: Evidence Update.* Manchester: NICE; 2013.

284. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *NICE Pathways bring together all NICE guidance, quality standards and other NICE information on a specific topic [Internet].* 2016. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/multiple-pregnancy>.

285. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period.* NICE clinical guideline 129. London; 2011. 38 p.

286. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Intrapartum care overview.* NICE Pathways bring together all NICE guidance, quality standards and other NICE information on a specific topic [Internet]. 2017. Available from: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/intrapartum-care>.

287. Nicholas LD, Fischbein RL, Bhamidipalli SS. Twin anemia-polycythemia sequence and routine monitoring practices amongst maternal-fetal medicine specialists in the United States: An initial investigation. *J Perinat Med.* 2019;47(4):388–92.

288. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7–15.

289. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;214(1):3.e1–9.

290. *Management of monochorionic twin pregnancy: Green-top Guideline No. 51.* BJOG. 2017;124(1):e1–45.

291. Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG*. 2006;113:992–8.
292. Opdahl S, Henningsen A, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;7:1724–31.
293. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The Intergrowth-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):S630–40.
294. Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, Liberis V, Papanas N, Maltezos E, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2005;83(4):959–63.
295. Parazzini F, Cipriani S, Bianchi S, Bulfoni C, Bortolus R, Somigliana E. Risk of monozygotic twins after assisted reproduction: a population-based approach. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19(1):72–6.
296. Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, Bulfoni C, Frigerio A, Somigliana E, et al. The risk of birth defects after assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(3):379–85.
297. Pasquini L, Conticini S, Tomaiuolo T, Sisti G, Seravalli V, Dani C, et al. Application of umbilical artery classification in complicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18(5):601–5.
298. Pasquini L, Wimalasundera RC, Fisk NM. Management of other complications specific to monochorionic twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(4):577–99.
299. Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25:688–96.
300. Perry H, Duy J, Reed K, Baschat A, Deprest J, Hecher K, et al. Core outcome set for research studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:255–61.

301. Plaiser M, Dennert I, Rost E, Koolwijk P, van Hinsbergh VWM, Helmerhorst FM. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 2009;24(1):185–97.
302. Prats P, Rodriguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2014;34:1077–83.
303. Puccio G, Giuffré M, Piccione M, Piro E, Malerba V, Corsello G. Intrauterine growth pattern and birthweight discordance in twin pregnancies: a retrospective study. *Ital J Pediatr.* 2014;40:43.
304. Qin J, Wang H, Sheng X, Xie Q, Gao S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105:1180–92.
305. Quintero RA, Kontopoulos EV. Ultrasound assessment and surgical treatment of twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;4(7):415–25.
306. Quintero RA, Martinez JM, Lopez J, Bermudez C, Becerra C, Morales W, et al. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1112–8.
307. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8):550–5.
308. Quintero RA, Chmait RH. The cocoon sign: a potential sonographic pitfall in the diagnosis of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):38–41.
309. Quintero RA. Twin-twin transfusion syndrome. *Clin Perinatol.* 2003;30(3):591–600.

310. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD009166.
311. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(4):557–76.
312. Razavi AS, Kalish RB, Coombs S, Ragsdale ES, Chasen S. Preterm delivery in triplet pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2596–600.
313. Redline RW, Shah D, Sakar H, Schluchter M, Salvator A. Placental lesions associated with abnormal growth in twins. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(5):473–81.
314. Risnes KR, Romundstad PR, Nilsen TI, Eskild A, Vatten LJ. Placental weight relative to birth weight and long-term cardiovascular mortality: findings from a cohort of 31,307 men and women. *Am J Epidemiol*. 2009;170(5):622–31.
315. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E, et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):647–61.
316. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004454.
317. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD002073.
318. Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG*. 2005;112:1344–8.
319. Rode L, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):273–83.
320. Roman A, Rochelson B, Fox NS, Hoffman M, Berghella V, Patel V, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):788.e1–6.

321. Romanenko TG, Sulimenko OM. Prevention of preeclampsia in women with multiple pregnancy after assisted reproduction. *Wiad Lek.* 2020;73(3);494–7.

322. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303–14.

323. Romero R, Conde-Agudelo A, da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy G, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:161–80.

324. Rosen H, Stratulat V, Aviram A, Melamed N, Barrett J, Glanc P. Midtrimester cervical consistency index measurement and prediction of preterm birth before 34 and 37 weeks in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(4):626–28.

325. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-Top Guideline No. 8. London: RCOG Press; 2010. 13 p.

326. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of monochorionic twin pregnancy. Green-top Guideline No. 51. London: RCOG Press; 2008. 13 p.

327. Russel et al, 2003; USA National Center for Health Statistics, 1997–2002; Series 21.

328. Russell Z, Quintero RA, Kontopoulos EV. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(6):439–49.

329. Rzycka E, Ajay B, Chandraharan E. Safety of vaginal delivery among dichorionic diamniotic twins over 10 years in a UK teaching hospital. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;136(1):98–101.

330. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles AK, Erwich JJ, Plösch T, et al. The possible role of placental morphometry in the detection of fetal growth

restriction. *Front Physiol.* 2019;9:1884.

331. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, et al; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:116–26.

332. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:102–13.

333. Sánchez O, Llurba E, Marsal G, Domínguez C, Aulesa C, Sánchez-Durán MA, et al. First trimester serum angiogenic antiangiogenic status in twin pregnancies: relationship with assisted reproduction technology. *Hum Reprod.* 2012;27(2):358–65.

334. Sanguansermsri D, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26(2–3):171–81.

335. Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Ann Med.* 2013;45(5–6):446–54.

336. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril.* 2015;103(5):1136–43.

337. Scbire N, Hyett J, Nicolaides R. Diploma in fetal medicine. Course Manual. Vol. 2. London; 2000.

338. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(1):27–37.

339. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:136–44.

340. Sepulveda W, Wong AE, Dezerega V, Devoto JC, Alcalde JL. Endoscopic laser surgery in severe second-trimester twin-twin transfusion syndrome:

a three-year experience from a Latin American center. *Prenat Diagn.* 2007;27(11):1033–8.

341. Sheay W, Ananth CV, Kinzler WL. Perinatal mortality in first- and second-born twins in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):63–70.

342. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(2):249–63.

343. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(4):938–42.

344. Simchen MJ, Okrent Smolar AL, Dulitzky M, Sivan E, Morag I. Neonatal morbidities and need for intervention in twins and singletons born at 34–35 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2016;44:887–92.

345. Simões T, Queiros A, Gonçalves MR, Periquito I, Silva P, Blickstein I. Perinatal outcome of dichorionic-triamniotic as compared to trichorionic triplets. *J Perinat Med.* 2016;44: 875–9.

346. Simoes T, Queirós A, Marujo AT, Valdoeiros S, Silva P, Blickstein I. Outcome of Monochorionic twins conceived by assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2015;104:629–32.

347. Simões T, Queirós A, Marujo AT, Valdoeiros S, Silva P, Blickstein I. Prospective risk of intrauterine death of monochorionic twins: update. *J Perinat Med.* 2016;44:871–4.

348. Simões T, Queirós A, Valdoeiros S, Marujo AM, Felix N, Blickstein I. Concurrence of gestational diabetes and pre-gravid obesity («diabesity») in twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1813–5.

349. Simpson LL. Twin to twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):3–18.

350. Simpson LL. Ultrasound in twins: dichorionic and monochorionic. *Semin Perinatol.* 2013;37:348–58.

351. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia- polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification,

perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(4):181–90.

352. Slaghekke F, Pasman S, Veujoz M, Middeldorp JM, Lewi L, Devlieger R, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):432–6.

353. Smith DD, Merriam AA, Jung J, Gyamfi-Bannerman C. Effect of maternal age and fetal number on the risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2018;35:311–6.

354. Sobek A, Zborilova B, Prochazka M, Silhanova E, Koutna O, Klaskova E, et al. High incidence of monozygotic twinning after assisted reproduction is related to genetic information, but not to assisted reproduction technology itself. *Fertil Steril*. 2015;103:756–60.

355. Society for Maternal-Fetal Medicine; Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(1):3–18.

356. Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F, Ghi T, Glanc P, Khalil A, et al. ISUOG CSC Preeclampsia Task Force. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):7–22.

357. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;39:500–4.

358. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Schwartz M, Jørgensen C, et al. Naturally conceived twins with monochorionic placentation have the highest risk of fetal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):644–52.

359. Steen EE, Källén K, Maršál K, Norman M, Hellström-Westas L. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins. *J Perinat Med*. 2014;42(2):225–31.

360. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1 PLGD ratio for prediction and diagnosis of preeclampsia in in singleton pregnancy: implications for clinical

practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):241–6.

361. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):478–86.

362. Stirrup OT, Khalil A, D’Antonio F, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):301–7.

363. Stirrup O, Khalil A, D’Antonio F, Thilaganathan B, Stork O.B. Patterns of second- and third-trimester growth and discordance in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther.* 2016;41:100–7.

364. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(4):561–72.

365. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(11):995–1000.

366. Sueters M, Lopriore E, Klumper F.J, Oepkes D, Devlieger R, Kanhai H.H, et al. Fetoscopic laser surgery in 100 pregnancies with severe twin-to-twin transfusion syndrome in the Netherlands. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(3):190–4.

367. Sung JH, Kim SH, Kim YM, Kim JH, Kim MN, Lee HR, et al. Neonatal outcomes of twin pregnancies delivered at late-preterm versus term gestation based on chorionicity and indication for delivery. *J Perinat Med.* 2016;44:903–11.

368. Taylor MJ, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, et al. Ultrasound guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for stage III IV twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2002;22:70–6.

369. Tudela F, Gupta S, Rebarber A, Saltzman DH, Klauser CK, Fox NS. The association between maternal height and pregnancy outcomes in twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3796–9.

370. Tocino A, Blasco V, Prados N, Vargas MJ, Requena A, Pellicer A, et al. Monozygotic twinning after assisted reproductive technologies: A case report of asymmetric development and incidence during 19 years in an international group of *in vitro* fertilization clinics. *Fertil Steril*. 2015;103:1185–9.

371. Tohirikov M. Monochorionic twin pregnancy: screening, pathogenesis of complications and management in the era of microinvasive fetal surgery. *J Perinat Med*. 2010;38(5):451–9.

372. Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D et al. Twin anemia polycythemia sequence: current views on pathogenesis, diagnostic criteria, perinatal management, and outcome. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19:222–33.

373. Tollenaar LS, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, et al. Treatment and outcome in 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia polycythemia sequence managed in 17 different fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(3):378–87.

374. Townsend R, Khalil A. Ultrasound screening for complications in twin pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):133–41.

375. Townsend R, Duy J.M, Perry H, Ganzevoort W, Reed K, Baschat AA, et al. Core outcome set for studies investigating management of selective fetal growth restriction in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):652–60.

376. Trogstad L, Skrondal A, Stoltenberg C, Magnus P, Nesheim BI, Eskild A. Recurrence risk of preeclampsia in twin and singleton pregnancies. *Am J Med Genet A*. 2004;126(1):41–5.

377. Trojner Bregar A, Blickstein I, Verdenik I, Lucovnik M, Tul N. Outcome of monochorionic-biamniotic twins conceived by assisted reproduction: a population-based study. *J Perinat Med*. 2016;44:881–5.

378. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):584–90.

379. Umstad MP, Hale L, Wang YA, Sullivan EA. Multiple deliveries: The reduced impact of in vitro fertilization in Australia. *Austr N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(2):158–64.
380. Van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:653–8.
381. Van den Hof MC, Smithies M, Nevo O, Oullet A. No. 375 – Clinical practice guideline on the use of first trimester ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(3):388–95.
382. Ville Y. Monochorionic twin pregnancies: dangerous liaisons. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2000;29(3):223–6.
383. Ville Y. Treatment of TTTS. In: 1<sup>st</sup> world congress on Twin pregnancy: a global perspective. Abstract book. 2009; p. 35.
384. Voicu NL, Berceanu S, Paitici Ș, Roșu GC, Iovan L, Berceanu C, et al. Clinical and morphological study of single and twin pregnancies placenta. *Curr Health Scie J*. 2020;46(1):44.
385. Waszak M, Cieślík K, Kempiać J, Bręborowicz G, Gadzinowski J. Relationship between type and weight of placenta and neonate birth weight in twin pregnancy. *Anthropol Rev*. 2013;76(2):173–82.
386. Wee L, Taylor M, Vanderheyden T, Talbert D, Fisk NM. Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta*. 2013;24:772–8.
387. Wei J, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu H, Zheng DM, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: a cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget*. 2016;7(21):30797.
388. Weissman A, Drugan A. Glucose tolerance in singleton, twin and triplet pregnancies. *J Perinat Med*. 2016;44:893–7.
389. Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, et al. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet*

Gynecol. 2004;23:451–5.

390. Welsh AW, Taylor MJ, Cosgrove D, Fisk NM. Freehand three-dimensional Doppler demonstration of monochorionic vascular anastomoses *in vivo*: a preliminary report. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:317–24.

391. Yuzko O, Tkachenko AV. Multiple pregnancy in ART-epoch. *Arch Perinat Med*. 2009;15(1):50–3.

392. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD004733.

393. Yu W, Lv Y, Yin S, Liu H, Li X, Liang B, et al. Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies. *Exp Rev Mol Diagn*. 2019;19(2):189–96.

394. Zaami S, Masselli G, Brunelli R, Taschini G, Caprasecca S, Marinelli E. Twin-to-twin transfusion syndrome: diagnostic imaging and its role in staving off malpractice charges and litigation. *Diagnostics*. 2021;11(3):445.

395. Zeitlin JM, Delnord M, Zhang WH. European perinatal health report: health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Available from: [https://www.tno.nl/media/1975/european\\_perinatal\\_health\\_report\\_2010.pdf](https://www.tno.nl/media/1975/european_perinatal_health_report_2010.pdf).

396. Zhang B, Cao Z, Zhang Y, Yao C, Xiong C, Zhang Y, et al. Birthweight percentiles for twin birth neonates by gestational age in China. *Sci Rep*. 2016;6(1):1–8.

397. Zhang B, Wei D, Legro RS, Shi Y, Li J, Zhang L, et al. Obstetric complications after frozen versus fresh embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome: results from a randomized trial. *Fertil Steril*. 2018;109(2):324–9.

398. Zhao D, Lipa M, Wielgos M, Cohen D, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Comparison between monochorionic and dichorionic placentas with special attention to vascular anastomoses and placental share. *Twin Res Hum Gen*. 2016;19(3):191–6.

399. Zipori Y, Haas J, Berger H, Barzilay E. Multifetal pregnancy reduction

of triplets to twins compared with non-reduced triplets: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:296–304.

400. Zuckerwise L, Nayeri U, Abdel-Razeq S, Copel J, Bahtiyar MO. Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth. *J Perinatol*. 2015;35:387–9.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Сучасне відношення до проблеми багато-плідної 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 багато-пліддя 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 багато-плідності. 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 багато-плідній вагітності. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імуно-логії 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. Диагностика 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 дихорі-альних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінеко-логів 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 осложнений беременности и родов у женщин с дихориальными двойнями различного генеза. Репродук-тивное 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 новона-роджених 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. Здоровье женщины. 2019;4(140):46–9.

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

23. Ткаченко АВ. Особливості ехографічних та доплерометричних показни-ків при спонтанній вагітності монохоріальною біамніотичною двійнею. Репродук-тивное здоровье женщины. 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; Lasi, 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 та 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 Perinatale; 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, Макаrchук 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, Макаrchук 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, Макаrchук 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, Хименко 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, Хименко 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 ВЄ, 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; патеновласник Спосіб проведення УЗД скринінгу при багатоплідній вагітності в термінах гестації 10–13 тижнів. Патент України №59823. 2011 Трав 25.

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

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

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

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

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

52. Ткаченко АВ, Гопчук ОМ, Чернов АВ, винахідники; патеновласник. 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; патеновласник. Спосіб антенатального догляду при монохоріальній двійні. Патент України №65797. 2011 Груд 12.

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

55. Ткаченко АВ, винахідник; патеновласник. Спосіб профілактики прееклампсії при багатоплідді. Патент України №65795. 2011 Груд 12.

### **Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (8-9 квітня 2005 року, м. Тернопіль), тема: «Клініко-статистичні риси багатопліддя на сучасному етапі» (доповідь);
- XX ECPM Congress European Association of Perinatal Medicine (May 24-27 May 2006, Prague, Czech Republic), «Ukrainian Experience of Multiple Pregnancies Management» (presentation);
- XXII International Congress The Fetus As A Patient (9-11 June 2006, Poznan, Poland), «Twin pregnancy and labors. Perinatal problem or destiny's bounty?» (presentation);
- Санкт-Петербурзькому Перинатальному Форуму (30 червня - 8 липня 2006 року, м. Санкт-Петербург, Росія), тема: «Многоплодие в Украине: акушерские осложнения и перинатальные исходы» (доповідь);
- The 20<sup>th</sup> Annual International Medical Conference Georgian Association of Scientists and Specialists (22-29 July 2006, Kobuleti, Georgia), тема: «Многоплодная беременность и роды: эпидемиология, акушерские осложнения, перинатальные исходы» (доповідь);
- Conferinta A III-A Internationala De Medicina Perinatala (5-6 Octombrie 2006, Chisinau, Republica Moldova), «Perinatal Aspects Of Multiple Pregnancy» (presentation, theses);
- IV Hot Topics in Perinatal Medicine, XI Poznanskie dni medycyny perinatalny (23-25 April 2009, Poznan, Poland), «Problem of multiple pregnancy in ART-epoch», «Perinatology in Ukraine: achievements and future trends» (presentations, articles);
- II симпозиум Українського товариства перинатальної медицини (з міжнародною участю) «Проблема плацентарної дисфункції в сучасній перинатології. Перинатальний ультразвук» (5-7 травня 2009, м. Ужгород,

Україна), тема: «Особливості перебігу вагітності та розвитку плодів при багатоплідді» (доповідь);

- Міжнародний симпозіум «Нові напрямки допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» (28-30 травня 2009, м. Київ, Україна), тема: «Modern view on multiples in ART-epoch» (доповідь);

- V Hot Topics in Perinatal Medicine, XII Poznanskie dni medycyny perinatalny (09-10 April 2010, Poznan, Poland), «Intrauterine Death of One Fetus: Estimated Risk and Possible Tactic» (presentation);

- XXVI Fetus As A Patient Congress (26-28 May 2011, Taormina, Sicily, Italy), «Algorithm of antenatal care for multiple pregnancies: Ukrainian experience» (presentation, theses);

- IV Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (03-06 вересня 2011 року, м. Сочі, Росія), тема: «Организация пренатального сопровождения многоплодной беременности: от алгоритма до результатов» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багатоплодова вагітність: від діагностики до народження» (15-16 грудня 2011 року, м. Київ, Україна), тема: «Оптимізація антенатального догляду при багатоплодовій вагітності» (доповідь);

- 24<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (19-21 May 2016, Torino, Italy), «Estimation of the term of delivery of twins depending from gender of the fetus» (presentation, e-poster);

- 25<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology in conjunction with the 15<sup>th</sup> Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (17-21 May 2017, Antalya, Turkey), «Intrapartum care of multiple pregnancy» (presentation);

- 26<sup>th</sup> EBCOG European Congress of Obstetrics and Gynaecology (08-10 March 2018, Paris, France), «Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins» (presentation, theses);

- 62<sup>th</sup> Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynakologie und Geburtshilfe «Frauenheilkunde im Fokus – wissenschaftlich fundiert und der Qualität verpflichtet» (31 October– 03 November 2018, Berlin, Germany), «Evidence based indications for elective CS – the Global View» (presentation);
- 29<sup>th</sup> Congress of the German Society for Perinatal Medicine (28-30 November 2019, Berlin, Germany), «Perinatal medicine in Ukraine: intentions, reality and future challenges» (presentation);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Іноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (12-13 грудня 2019, м. Івано-Франківськ (Буковель), Україна), тема: «Пологи двійнею: з позицій доказової медицини» (доповідь);
- International Congress «Adipositas in der Frauengesundheit» (31 January - 1 February 2020, Frankfurt, Germany), «Globesity” in Eastern Europe – snowball rolling up» (presentation).

## МЕДИКО-ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ДВІЙНЯМИ

### Діагностичні заходи:

- 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 ( $\lambda$ -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 трансцервікальної ультразвукової цервікометрії з 16 до 32 тижнів вагітності (при довжині шийки матки  $\leq 20$  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.

### Лікувально-профілактичні:

- ✓ рекомендації щодо полегшених умов праці та раціонального харчування;
- ✓ призначення фолієвої кислоти в дозі 400-800 мкг/доба (починаючи з факту встановлення вагітності, самостійно 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 терміни 12-16 тижнів);
- ✓ вживання препаратів  $\text{Ca}^{2+}$  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/доба при верифікованих шляхом УЗД загрозах викидня/загрозі 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  $\leq 32$  тижні із застосуванням стандартних дозировок глюкокортикоїдних препаратів (дексаметазон або бетаметазон, внутрішньом'язово)

#### **Організаційні та загальні заходи:**

- ⊕ кратність відвідування ЖК (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 ( $\leq 34$  тижні вагітності) розродження має відбуватись в лікувальному закладі не менше III рівня,

рішення про розродження приймається перинатальним консилиумом із врахуванням кадрового, медичного і апаратного забезпечення закладу

**Специфічні підходи:**

- ❖ виявлення 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);
- ❖ виявлення ознак анемії плода при СМП, САП чи ВЗОП при МХДА двійнях шляхом визначення ПСШ СМА плодів ( $P_{\text{ПСШ СМА}} < 1,5 \text{ МоМ}$ );
- ❖ скерування 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 пацієток 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.