

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА
АКУШЕРСЬКОЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
В ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ**

Монографія

**За загальною редакцією
доктора медичних наук І. М. Нікітіної**



Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА
АКУШЕРСЬКОЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
В ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ**

Монографія

За загальною редакцією
доктора медичних наук І. М. Нікітіної

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2021

Авторський колектив:

І. М. Нікітіна, доктор медичних наук, доцент кафедри акушерства,
гінекології та планування сім'ї;

В. І. Бойко, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства,
гінекології та планування сім'ї;

А. В. Бойчук, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства
та гінекології Науково-навчального інституту післядипломної освіти
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського»;

А. М. Лобода, доктор медичних наук, професор, директор Медичного інституту
Сумського державного університету

Рецензенти:

Ю. П. Вдовиченко – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, перший проректор, професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України;

О. М. Макарчук – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри акушерства та гінекології Науково-навчального інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;

О. І. Сміян – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як монографія
(протокол № 6 від 24 грудня 2020 року)*

Прогнозування, лікування і профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із багатоплідною вагітністю : монографія / *І. М. Нікітіна, В. І. Бойко, А. В. Бойчук, А. М. Лобода* ; за заг. ред. д-ра мед. наук *І. М. Нікітіної*. – Суми : Сумський державний університет, 2021. – 317 с.
ISBN 978-966-657-859-7

У монографії викладено сучасні уявлення про роль антенатальних факторів ризику в розвитку ускладнень при багатоплідній вагітності на основі вивчення особливостей преморбідного фону, порівняльних аспектів клінічного перебігу гестаційного періоду, пологів та оцінювання стану новонароджених. Досліджені ультразвукові предиктори передчасного переривання вагітності в динаміці гестаційного процесу в жінок із багатоплідністю. Виявлено кореляційний зв'язок між кількістю пізніх викиднів і передчасних пологів в анамнезі вагітних із багатоплідністю та динамічним укороченням шийки матки.

Для аспірантів, наукових працівників, лікарів.

УДК 618.35-06:618.3-06:618.1-002

© Нікітіна І. М., Бойко В. І., Бойчук А. В.,

Лобода А. М., 2021

© Сумський державний університет, 2021

ЗМІСТ

	С.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	7
Розділ 1 Сучасні проблеми багатоплідної вагітності	11
1.1 Дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу.....	16
1.2 Гестаційні та перинатальні ускладнення при багатоплідній вагітності.....	26
1.3 Специфічні ускладнення багатоплідної вагітності. Тактика ведення.....	46
1.4 Стан неонатальної адаптації новонароджених при багатоплідній вагітності.....	62
Розділ 2 Ретроспективний аналіз перебігу вагітності й пологів у жінок із багатоплідністю.....	66
2.1 Ведення багатоплідної вагітності на етапі жіночої консультації.....	101
2.2 Особливості ультразвукового скринінгу при багатоплідній вагітності.....	104
2.3 Роль трансвагінальної цервікометрії в прогнозуванні ризику передчасних пологів.....	107
2.4 Сучасні принципи лікування та профілактики гестаційних ускладнень при багатоплідності.....	114
Розділ 3 Результати проведення клініко-лабораторних і біофізичних обстежень жінок та оцінювання стану плодів при багатоплідній вагітності.....	141
3.1 Стан гормонального гомеостазу вагітних при багатоплідності.....	141
3.2 Аналіз стану мікробіоценозу статевих шляхів у обстежуваних вагітних.....	154
3.3 Результати дослідження цитокінового статусу обстежуваних вагітних	157
3.4 Дослідження процесів апоптозу нейтрофілів крові, TNF- α та TNF-R-1 в обстежуваних вагітних	165

Розділ 4 Порівняльні аспекти перебігу гестаційного процесу та результати впровадження запропонованих лікувально-профілактичних заходів для попередження ускладнень при багатоплідній вагітності.....	168
4.1 Особливості перебігу першої та другої половин вагітності в обстежуваних жінок.....	168
4.2 Акушерські й перинатальні наслідки розродження вагітних із багатоплідністю.....	193
4.3 Оцінювання стану новонароджених при багатоплідній вагітності.....	201
Розділ 5 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у жінок із багатоплідністю.....	223
5.1 Порівняння морфологічних та імуногістохімічних особливостей послідів жінок із багатоплідною та одноплідною вагітністю в разі термінових пологів.....	223
5.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок із багатоплідною вагітністю в разі дуже ранніх і ранніх передчасних пологів.....	240
5.3 Дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацент жінок із багатоплідною вагітністю в разі пізніх передчасних пологів.....	251
Розділ 6 Тактика ведення пологів та вибір способу розродження при багатоплідності.....	261
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	267
ДОДАТОК А.....	313
ДОДАТОК Б.....	314
ДОДАТОК В.....	315
ДОДАТОК Г.....	316

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРП	– акушерський розвантажувальний песарій.
АФП	– альфа-фетопротеїн.
АТ	– артеріальний тиск.
БВ	– багатоплідна вагітність.
БПП	– біофізичний профіль плода.
БЧСС	– базальна частота серцевих скорочень.
ВСДМ	– висота стояння дна матки.
УВР	– уроджені вади розвитку.
ВЗОП	– внутрішньоутробна загибель одного з плодів.
ВУІ	– внутрішньоутробна інфекція.
ВШК	– внутрішньошлуночкові крововиливи.
ГТ	– гестаційний термін.
ДВЗ	– дисеміноване внутрішньосудинне згортання.
ДРП	– дискордантний ріст плодів.
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології.
ЕКЗ	– екстракорпоральне запліднення.
ЗДА	– залізодефіцитна анемія.
ЗРП	– затримка розвитку плода.
ІПСШ	– інфекції, що передаються статевим шляхом.
ІЦК	– істміко-цервікальний коефіцієнт.
ІЦН	– істміко-цервікальна недостатність.
КР	– кесарів розтин.
КТГ	– кардіотокограма.
КТР	– куприково-тім'яний розмір.
КШК	– крива швидкостей кровотоку.
МА	– маткова артерія.
МГВП	– малий для гестаційного віку плід.
МПІ	– материнсько-плодова інфекція.
МРТ	– магнітно-резонансна терапія.
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові.
ПРПО	– передчасний розрив плодових оболонок.
ПЕ	– перенесення ембріонів.
ПЗ	– перинатальна захворюваність.
ПЛ	– плацентарний лактоген.
ПМП	– передбачувана маса плодів.
ПС	– перинатальна смертність.

РДС	– респіраторний дистрес-синдром.
РКД	– рандомізовані клінічні дослідження.
СФФТ	– синдром фето-фетальної трансфузії.
ТВУЦ	– трансвагінальна ультразвукова цервікометрія.
УЗД	– ультразвукове дослідження.
ФПД	– фетоплацентарна дисфункція.
ФПК	– фетоплацентарний комплекс.
ЦНС	– центральна нервова система.
ХГ	– хоріонічний гонадотропін.
ІЛ	– інтерлейкіни.
РІВФ	– прогестерон-індукований блокуючий фактор.
РІГФ	– фактор росту плаценти.
TNF	– фактор некрозу пухлин.

ВСТУП

Проблема багатоплідної вагітності залишається надзвичайно актуальною для сучасного акушерства і є предметом наукових досліджень для більшості країн світу. За останні 15–20 років кількість багатоплідних пологів зросла більше ніж на 30 %, що зумовлено насамперед стрімким розвитком допоміжних репродуктивних технологій у лікуванні безплідності [5, 147, 258, 259]. Жінки з багатоплідною вагітністю залишаються в групі високого ризику розвитку ускладнень як під час гестації, так і в пологах та післяпологовому періоді, збільшення кількості кесаревих розтинів, підвищення рівня перинатальних втрат [20, 29, 39, 112, 113, 137, 231].

За останні десятиліття все частіше порушують питання про необхідність розвитку системи акушерського супроводу для забезпечення безпечного материнства. Успішна демографічна політика держави можлива лише в разі створення таких умов, за яких кожна наступна вагітність закінчилася б народженням живих здорових дітей. У суспільстві склалася тенденція до збереження підвищеного рівня безплідності в популяції, у зв'язку з цим широко впроваджуються сучасні методи її лікування. Це призвело до того, що паралельно спостерігається кілька об'єктивних факторів, які серйозно можуть впливати на цілий ряд акушерських показників [7]. Більшою мірою це стосується виникнення й розвитку багатоплідної вагітності (БВ), що є варіантом норми, коли в матці прикріплюються і розвиваються два і більше ембріони.

В Україні показник багатоплідної вагітності становить 8,7 на 1 000 пологів. Згідно з літературними даними, починаючи з 2000 року, в Україні фіксується зростання кількості випадків БВ на 30 %. Водночас лише за останні п'ять років їх кількість зросла більше ніж на 20 %,

а також трійнят – їх стало народжуватися на 21 % більше, ніж раніше [4]. У 60–70 % випадків це пов'язано з частим використанням індукції овуляції, стимуляції суперовуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ, включаючи екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріонів (ПЕ). Не останнє місце серед факторів, що сприяють народженню близнюків, займає спадковість, яка більшою мірою передається по жіночій лінії. Відомо, що в сім'ях, де є близнюки, цей феномен зазвичай повторюється в поколіннях. Зміни в соціумі призвели до того, що багато жінок сьогодні не поспішають виконувати свою дуже важливу функцію – народження дітей, а відкладають її реалізацію на більш пізній вік. Водночас природа, перестраховуючись, підносить вічно зайнятій мамі сюрприз у вигляді двох, а то й трьох діток відразу. Крім того, прогностичними чинниками для БВ є вік жінок старше 35 років, розширення застосування спектра гормональних препаратів під час лікування безплідності (кломіфен, профазі, прегніл). Це пов'язано з тим, що ці пацієнтки в процесі терапії основного захворювання отримують різні види гормонального лікування, у частини з яких застосовується стимуляція овуляції. Однією з причин БВ може стати гормональна контрацепція, оскільки після її відміни спостерігається так званий ребаунд-ефект. Водночас в абсолютно здорових жінок частіше виникає суперовуляція.

Із розвитком репродуктивних технологій, які приводять до збільшення БВ, зростає кількість чинників, що можуть негативно впливати на перебіг вагітності, материнську захворюваність, яка зростає більше ніж на 40 % порівняно з одноплідною вагітністю [6]. Ризик ускладнень при БВ прямо залежить від кількості плодів, а також прямо пропорційний віку жінки. Значно підвищений ризик і для плодів (маловагові, глибока незрілість, недоношеність,

дихальні розлади та ін.) [1, 4, 9]. Ймовірність материнської смерті під час БВ майже втричі вища, ніж при одноплідній вагітності [7, 13]. Крім того, у випадку багатоплідної вагітності період госпіталізації пролонгується в шість разів і більше, що призводить до можливої контамінації нозокоміальної інфекції [14, 17].

Не останнє місце серед чинників, різко збільшуючи ймовірність настання БВ, займає широке впровадження сучасних репродуктивних технологій. Так, проведення програми ДРТ підвищує ймовірність вагітності двійнятами в 20 разів, а трьома і більше плодами – в 400 разів. Це пов'язано з тим, що спочатку для більшої ефективності програми ЕКЗ проводили перенесення досить великої кількості ембріонів. У результаті значно збільшилася кількість двійнят, а також трійнят і більшої кількості плодів, що призвело до помітного зростання акушерських ускладнень. Виходячи з цього, останніми роками репродуктологи обмежили кількість перенесення ембріонів. Так, в Україні намагаються переносити не більше ніж два ембріони, якщо немає будь-яких обтяжливих факторів.

Одними з основних демографічних показників здоров'я населення є перинатальна захворюваність та смертність, а їх зниження має особливе соціальне значення у зв'язку з негативними демографічними тенденціями, завдяки цьому це завдання входить до пріоритетних напрямків розвитку тисячоліття, визначених ООН відповідно до рекомендованої ВООЗ нової програми Європейської політики охорони здоров'я «Здоров'я – 2020» [70, 114, 95]. Необхідно відзначити, що показник перинатальної смертності є найвищим саме при багатоплідній вагітності, він перевищує аналогічні значення, характерні для одноплідної, у 3–4 рази, несприятливими чинниками в цьому разі вважають

недоношеність, розвиток прееклампсії, дискордантний ріст, неправильне положення і передлежання плодів [3, 4, 28, 117, 207].

Найважливішим фактором, що визначає перинатальні наслідки при багатоплідності, є хоріальність, а саме монохоріальний тип плацентації. Ускладнений перебіг вагітності призводить до затримки росту плода (ЗРП), яка при монохоріальних двійнятах становить 34 %, при дихоріальних – 23 %, що в 10 разів перевищує показники одноплідної вагітності [119, 157]. У близнят висока частота неонатальної захворюваності, патології нервової системи, несприятливими чинниками в цьому разі вважають недоношеність, затримку розвитку плода, пологовий травматизм. У близнюків відзначають вищі ризики низької маси тіла та перинатальної смертності, а також ускладнень, асоційованих із недоношеністю, порівняно з одноплідною вагітністю [49, 268].

У переліку пріоритетних завдань стосовно ведення багатоплідної гестації особливе місце належить питанню передчасного переривання вагітності та передчасних пологів, частота яких досягає 70–80 %, що підвищує показники перинатальної захворюваності й смертності. Профілактика передчасних пологів є пріоритетним напрямом сучасного акушерства [39, 53, 192, 244, 297].

Незважаючи на численні наукові публікації, що стосуються проблеми профілактики перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, всі аспекти щодо причин та механізмів їх розвитку не можна вважати остаточно вирішеними. Проблема прогнозування, лікування та профілактики гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності є надзвичайно актуальною, а проведені дослідження є обґрунтованими і сприятимуть зниженню перинатальної захворюваності та смертності.

Розділ 1

Сучасні проблеми багатоплідної вагітності

Багатоплідною є вагітність, при якій в організмі жінки розвивається два плоди або більше. Народження двох і більше дітей називають багатоплідними пологами. Виділяють два різновиди двійнят: двояйцеві (дизиготні) і однайцеві (монозиготні).



Рисунок 1 – Типи плацентації при багатоплідній вагітності;
а – двійнята біхоріальні біамніотичні; – двійнята
монохоріальні, біамніотичні; в – двійнята монохоріальні,
моноамніотичні

При однайцевих двійнятах запліднюється одна яйцеклітина. Кількість плацент, що формуються, при цьому типі двійнят залежить від терміну поділу єдиної заплідненої яйцеклітини. Якщо поділ відбувається впродовж перших 72 годин після запліднення (до стадії морули), то формуються два ембріони, два амніони, два хоріони/плаценти. Міжплодова перегородка, як і при двояйцевих двійнятах, складається з чотирьох шарів. Таких однайцевих двійнят називають біхоріальними

біамніотичними. Коли поділ яйцеклітини відбувається з інтервалом 3–8 діб після запліднення (стадія бластоцисти), то формуються два ембріони, два амніони, але один хоріон/плацента. Міжплодова перегородка в цьому разі складається з двох шарів амніона. Такий тип однойцевих двійнят вважають монохоріальним біамніотичним. Під час поділу яйцеклітини з інтервалом 8–13 діб після запліднення формуються один хоріон і два ембріони, оточені єдиною амніотичною оболонкою, міжплодова перегородка відсутня. Таких однойцевих двійнят називають монохоріальними моноамніотичними. Результат поділу заплідненої яйцеклітини на більш пізніх термінах (після 13-ї доби), коли вже сформовані ембріональні диски, – це зрощені двійнята. Таким чином, біхоріальними можуть бути як двояйцеві, так і однойцеві двійнята, тоді як монохоріальними – лише однойцеві [1, 22].

На жаль, причини багатоплідної вагітності до цього часу незрозумілі. Найвища частота – в африканських країнах (у Нігерії – 45 з 1 000 пологів), найнижча – в Азії (Китай і Японія – 3 з 1 000), в Європі та Америці – показники середні. Монозиготні ж двійнята в усьому світі з'являються з однаковою частотою – 3,5 на 1 000.

Основні причини багатоплідної вагітності:

- 1) вік матері: багатоплідна вагітність настає частіше в матерів старше 35 років, особливо якщо цьому передувало кілька пологів;
- 2) припинення приймання оральних контрацептивів часто призводить до настання багатоплідності впродовж одного місяця після їх відміни. Оральний контрацептив зазвичай застосовували до цього не менше ніж пів року;
- 3) застосування препаратів, що стимулюють овуляцію: збільшення народжуваності близнюків на 50 %, починаючи з 80-х років 20-го століття, прямо пов'язане із застосуванням гормональних препаратів (кломіфен,

персонал і т. ін.), що стимулюють яєчники на вироблення декількох фолікулів або на дозрівання двох і більше яйцеклітин в одному фолікулі. У разі якщо стимуляцію проводили перед екстракорпоральним заплідненням (поза організмом матері), багатоплідність визначається кількістю підсаджених ембріонів [25]. Є припущення, що при формуванні монозиготних близнюків на розщеплення зародкової клітини впливають кисневий недолік у крові матері, токсичність середовища або порушення його кислотності. Також для настання багатоплідності має значення генетична схильність до множинного дозрівання яйцеклітин або ж стимуляція суперовуляції лікарськими засобами. Установлено декілька факторів, що підвищують імовірність багатоплідної вагітності:

1) спадковий фактор: близнюки часто з'являються в сім'ях, де батьки (частіше матері) народилися в багатоплідній вагітності. Це може бути пов'язано з успадкованою аномалією будови матки – дворогою маткою, при якій частіше відбувається одночасне дозрівання декількох яйцеклітин;

2) етнічна належність: у різних етнічних групах істотно розрізняється частота народження двояйцевих близнюків.

У сучасному акушерстві проблема багатоплідної вагітності залишається надзвичайно актуальною і в той самий час складною у зв'язку зі зростанням частоти багатоплідності в популяції впродовж останніх 15–20 років. В Україні показник багатоплідної вагітності становить 8,7 на 1 000 пологів. Згідно з літературними даними, починаючи з 2 000 року, в Україні фіксується зростання кількості випадків багатоплідних вагітностей більше ніж на 30 %, із яких двійнята становлять 95 %, інші 5 % – це трійнята та вагітності вищого порядку [1, 5, 7, 9, 13, 16, 21, 94, 100]. Зростання показника багатоплідних вагітностей частково пов'язане з підвищенням відсотка вагітностей у

жінок віком понад 35 років, адже багато жінок сьогодні не поспішають виконувати свою дуже важливу функцію – народження дітей, а відкладають її реалізацію на більш пізній вік, що є фактором, який сприяє розвитку багатоплідної вагітності. З іншого боку, зростання кількості багатоплідних пологів зумовлене частим використанням гормональних препаратів із метою індукції овуляції під час лікування безплідності, стимуляції суперовуляції в циклах програм допоміжних репродуктивних технологій [8, 21, 28, 55, 90, 94, 98].

Пацієнтки з багатоплідною вагітністю залишаються в групі високого ризику перинатальних ускладнень. Навіть за сучасного розвитку медицини перинатальна смертність при двійнях у 3–4 рази вища, ніж при одноплідній вагітності, внутрішньоутробна загибель плода вища в 4 рази, неонатальна смертність – у 6 разів. Патогенез перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності не може вважатися повністю вивченим, оскільки немає конкретної інформації про особливості формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) залежно від типу плацентации й недостатньо розроблені методи моніторингу внутрішньоутробного розвитку плодів, антенатального нагляду та прогнозування перинатальної патології у вагітних із багатоплідністю [122, 208].

Охорона здоров'я вагітних жінок та внутрішньоутробних пацієнтів має загальнодержавне значення, показники материнської і малюкової смертності є індикатором якості надання медичної допомоги населенню, дієвості й своєчасності заходів щодо реформування системи охорони здоров'я. Збільшення частоти багатоплідних вагітностей впливає на акушерські та перинатальні показники, висуваючи проблему багатоплідної вагітності в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства і перинатології [31, 68, 75]. Ведення

багатоплідних пологів безпосередньо пов'язане з організацією акушерської допомоги в умовах реформування медичної галузі, матеріального й кадрового забезпечення лікувальних закладів, що беруть на себе відповідальність за розродження цих вагітних. Окрему проблему становить питання вибору тактики і термінів розродження при багатоплідній вагітності. Ризик ускладнень при багатоплідній вагітності прямо залежить від кількості плодів, а також прямо пропорційний віку жінки [1, 5, 9, 46, 64, 68, 75, 89, 145].

Гестаційні ускладнення сприяють розвитку перинатальної захворюваності та смертності, порушенню процесів постнатальної адаптації новонароджених. Глибока морфофункціональна незрілість на тлі недоношеності є передумовою розвитку дихальних розладів, нетравматичних внутрішньошлункових крововиливів (ВШК), жовтяниці недоношених новонароджених, некротизуючого ентероколіту, постнатальної енцефалопатії. Частота церебрального паралічу в дітей із двійнят вища в 3–7 разів, при трійнях – у 10 разів. Рівень анти- та інтранатальних ускладнень із боку матері у 2–10 разів перевищує такий у пацієнток з одноплідною вагітністю [5, 7, 16, 19, 21, 22, 34, 46, 64].

Ймовірність материнської смерті при багатоплідній вагітності майже втричі вища, ніж при одноплідній вагітності [5, 9, 19, 20, 22]. Крім того, в разі багатоплідної вагітності значно пролонгується період госпіталізації, що призводить до можливої контамінації нозокоміальної інфекції [5, 9, 17, 31, 34, 46].

1.1 Дослідження функціонального стану фетоплацентарного комплексу

У процесі вагітності, особливо багатоплідної, дуже важливо правильно оцінити функцію фетоплацентарного комплексу, спрогнозувати можливі ускладнення внаслідок порушення у фетоплацентарному комплексі, своєчасно діагностувати патологічні зміни і провести адекватну корекцію.

Оцінювання гормонального статусу фетоплацентарного комплексу є найбільш точним та об'єктивним методом оцінювання функції плаценти і стану плодів. Зміна концентрації плодово-плацентарних гормонів яскраво відображає стан адаптаційних процесів у ФПК, а також характеризує рівень захисних адаптаційних реакцій, що виникають під впливом ендогенних пошкоджувальних факторів материнського організму та екзогенних шкідливих чинників. Ураховуючи складність і трудомісткість процесу визначення гормонального статусу ФПК при багатоплідності, існує ряд наукових досліджень, що свідчать про підвищення при багатоплідній вагітності рівнів таких гормонів, як хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген (ПЛ), естроген, прогестерон, альфа-фетопротеїн (АФП) та інших. Однак коливання концентрації фетоплацентарних гормонів не є строго специфічним для багатоплідної вагітності і в кожному індивідуальному випадку необхідно розглядати як передумови для розвитку певних гестаційних ускладнень, що також можуть відігравати роль предикторів порушення функції ФПК. Особливу увагу потрібно приділяти визначенню ступеня кореляції зміни концентрації гормонів з іншими методами дослідження функціонального стану ФПК, зокрема з параметрами фетоплацентарного кровотоку [3, 4, 37, 38, 52, 64, 142, 154, 192, 210, 271].

Одну з ключових позицій у гормональній регуляції займає плацентарний лактоген, він є гормоном переважно плацентарного походження і синтезується синцитіотрофобластом уже з ранніх термінів гестації. Близько 90 % цього гормону надходить у кровотік матері і лише 10 % потрапляє в амніотичну рідину та до плода. Плацентарний лактоген має лакто-, сомато- і лютеотропну активність, впливає на всі види обміну речовин у матері та плода, сприяючи адаптаційним процесам під час гестації. Плацентарний лактоген впливає на ріст плода шляхом активації синтезу ДНК і посилення проліферації клітин плода. Підвищення концентрації цього гормону відбувається зі збільшенням терміну вагітності, що є відображенням збільшення маси плаценти і посилення її функції [2, 3, 10, 41, 56, 85, 107, 153, 217, 218].

Не менш важливим плацентарним гормоном є прогестерон, що належить до стероїдів та відіграє провідну роль у збереженні й розвитку вагітності. На ранніх термінах прогестерон продукують клітини жовтого тіла, а наприкінці першого триместру функцію його синтезу виконують клітини синцитіотрофобласта, продукуючи прогестерон із його попередників (холестерину, прегнанолону). Концентрація прогестерону залежить від функціональної активності самої плаценти і підвищується зі збільшенням терміну гестації [2, 21, 27, 30, 43, 44, 56, 76, 80].

Наступним функціонально значущим гормоном фетоплацентарного комплексу є естріол, що синтезується з метаболітів холестеролу вагітної за активної участі наднирників і печінки плода, а також специфічних ферментів плаценти. При неускладненій вагітності концентрація естріолу безупинно зростає, збільшуючись майже в 10 разів до терміну пологів, водночас посилюється участь плода в продукції цього гормону, у зв'язку з цим

рівень концентрації естріолу достатньою мірою відображає внутрішньоутробний стан і розвиток плода, особливо з другого триместру вагітності [2, 21, 24, 41, 64, 100].

Стан напруженості адаптаційних процесів у системі «мати – плацента – плід» відбивається на динаміці гормональної активності фетоплацентарного комплексу. Підтверджений кореляційний зв'язок між концентрацією гормонів, терміном вагітності, станом плода та особливостями його розвитку при одноплідній вагітності.

Передбачити наявність багатоплідної вагітності можливо у пацієток, у яких розміри матки перевищують гестаційну норму як при вагінальному дослідженні (на ранніх термінах), так і при зовнішньому акушерському дослідженні (на пізніх термінах). У другій половині вагітності інколи вдається пропальпувати багато дрібних частин плода і дві (або більше) великих частин, що балотують (голівки плодів).

Вимірювання висоти стояння дна матки (ВДМ) – широко використовуваний метод виявлення малих для гестаційного віку плодів (МГВП) при одноплідній вагітності. Перевагою вимірювання ВДМ є те, що це простий, дешевий і неінвазивний метод, доступний на будь-якому рівні надання медичної допомоги. Відомо, що чутливість цього показника варіює між 62 і 86 % і навіть може зростати до 95 %. Під час порівняння чутливості вимірювання ВДМ та ультразвукового оцінювання обводу живота плода як скринінгового тесту на визначення МГВП при одноплідній вагітності не виявлено значних відмінностей (76 і 83 % відповідно). На підставі низки досліджень популяцій були побудовані гравідограми для БВ. Так, у найбільшому дослідженні (Швейцарія) була запропонована гравідограма, розрахована за допомогою сучасних статистичних методів на основі даних щодо великої сукупності пар близнюків із досить точним певним

гестаційним віком. Середній показник ВДМ у цьому дослідженні був значно вищим на кожному тижні, ніж зареєстровані показники ВДМ при одноплідній вагітності. У 18 тижнів гестаційного віку середня ВДМ становила близько 20 см і збільшувалася майже вдвічі до 36-го тижня вагітності. Було виявлено, що ВДМ збільшується лінійно, а гестаційний термін (ГТ) був запропонований як мітка для 50-го перцентиля: $ВДМ (см) = ГТ (тижнів) + 10 \% ГТ$.

Аускультативними ознаками багатоплідності є серцеві тони плодів, що вислуховуються в різних відділах матки. Серцеву діяльність плодів при багатоплідності можна реєструвати одночасно при використанні спеціальних кардіомоніторів для двійнят (забезпечених двома датчиками). Основа діагностики багатоплідної вагітності в сучасному акушерстві – ультразвукова діагностика (УЗД), що є одним із найбільш вагомих та інформативних методів дослідження функції фетоплацентарного комплексу.

До впровадження методів ультразвукового дослідження в акушерську практику діагноз багатоплідної вагітності часто встановлювали на пізніх термінах або навіть під час пологів. При багатоплідній вагітності ультразвукова діагностика можлива з ранніх термінів вагітності (4–5 тижнів) і базується на візуалізації в порожнині матки декількох плідних яєць та ембріонів. Усім вагітним із багатоплідністю повинне бути проведене УЗД терміном 10–13 тижнів із метою визначення: кількості плодів, їх життєздатності, товщини комірцевого простору (анеуплоїдія), виявлення уроджених вад розвитку (УВР), встановлення точного терміну гестації та хоріальності.



Рисунок 2 – Ультразвукова ехографія при багатоплідній вагітності: 1– монохоріальні, моноамніотичні двійнята (А і В – зрослі близнюки); 2 – трійнята; 3 – вагітність, що не розвивається (А – живий плід, В – плід, який не розвивається)

УЗД докорінно змінило діагностичні можливості. На сьогодні ехографія є доступним високоінформативним неінвазивним методом діагностики багатоплідної вагітності. Цей метод дозволяє зі 100 % точністю діагностувати багатоплідну вагітність уже терміном 5–6 тижнів гестації [5, 9, 22, 34, 56, 189, 192, 264]. Крім того, можна не лише здійснити ранню діагностику багатоплідної вагітності, а й визначити характер розвитку плодів за біометричними показниками, їх стан, кількість плацент (моно- чи дихоріальний тип плацентації) та амніотичних порожнин (моно- або діамніотичні двійнята), локалізацію і структуру плацент, об'єм навколоплідних вод, наявність уроджених вад розвитку та антенатальної загибелі одного чи більшої кількості плодів. Для вироблення правильної тактики ведення вагітності та пологів при багатоплідності вирішальне значення має раннє (в I триместрі) визначення хоріальності (кількості плацент). Адже саме хоріальність, а не зиготність визначає перебіг вагітності, її результати, перинатальну захворюваність (ПЗ) і перинатальну

смертність (ПС). Найбільш несприятливою в плані перинатальних ускладнень є монохоріальна багатоплідна вагітність, яку спостерігають у 65 % випадків однойцевих двійнят. ПС при монохоріальних двійнятах, незалежно від зиготності, в 3–4 рази перевищує таку при біхоріальних [9, 12]. Тип плацентації (монохоріальний чи дихоріальний) під час ультразвукового дослідження може бути встановлений у 90 % жінок [5, 9, 189, 192, 264]. Відсутність візуалізації перегородки дозволяє запідозрити наявність моноамніотичних двійнят, яка має достовірно більш високу частоту ускладнень, ніж діамніотичні, і є фактором високого ризику як гестаційних, так і акушерських ускладнень у пологах. Майже завжди при моноамніотичних двійнятах визначається перекручування пуповин і збільшується ризик аномалій розвитку плодів [5, 9, 165, 171, 180, 182, 188, 193–195]. Виявлення перегородки між плацентами є діагностичним критерієм діамніотичних двійнят і також виключає зрощення близнюків. Перегородка може бути як при монохоріальному типі плацентації (з 2 оболонок амніона), так і при дихоріальному (з 2 оболонок амніона і 2 оболонок хоріона). Часто діагностика діамніотичних монохоріальних двійнят становить значні труднощі, оскільки відсутні чіткі ехографічні критерії, що дозволяють точно встановити кількість плацент. У випадку тісного прилягання двох плацент одна до одної виникають труднощі щодо диференціальної діагностики між монохоріальним типом плацентації та зрощеними двома плацентами, тому нерідко буває хибна діагностика монохоріального типу плацентації [5, 264].

Наявність двох окремо розташованих плацент, товстої міжплодової перегородки (більше ніж 2 мм) є достовірним критерієм дихоріальних двійнят. У разі виявлення єдиної «плацентарної маси» потрібно

диференціювати «єдину плаценту» (монохоріальні двійнята) від двох, які злилися (біхоріальні двійнята). Наявність специфічних ультразвукових критеріїв: Т- і λ -ознак, що формуються на підставі наявності міжплодової перегородки, з високою достовірністю дозволяють поставити діагноз моно- або біхоріальних двійнят.

Виявлення λ -ознаки під час УЗД на будь-якому терміні гестації свідчить про біхоріальний тип плацентації (рис. 3 а, 3 б), Т-ознака свідчить про монохоріальність. Необхідно враховувати, що після 16 тижнів вагітності λ -ознака стає менш доступною для дослідження.

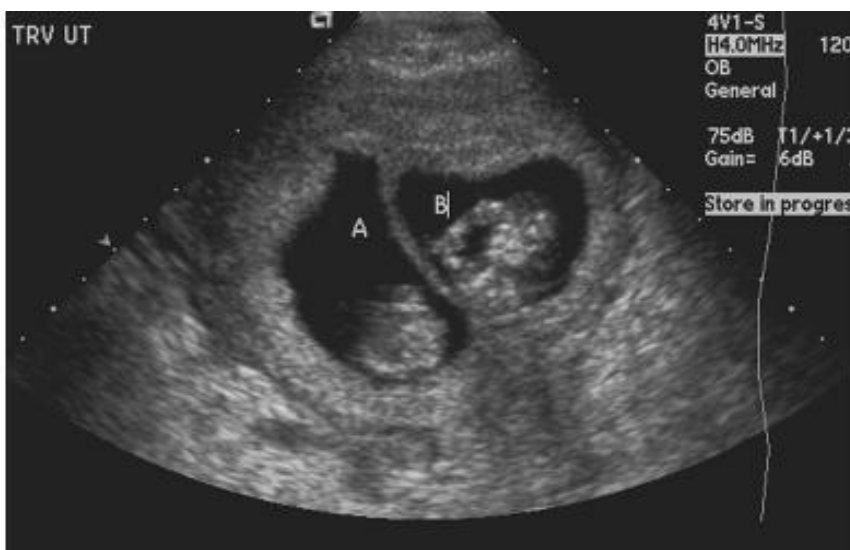


Рисунок 3 а – Визначення товщини міжамніотичної мембрани: дихоріальні двійнята (товщина більше ніж 2 мм)



Рисунок 3 б – Визначення товщини міжамніотичної мембрани: монохоріальні двійнята (менше ніж 2 мм)

Важливим діагностичним критерієм в установленні хоріальності також є визначення товщини міжамніотичної мембрани, яка у разі дихоріальних двійнят буде більшою ніж 2 мм, оскільки містить у собі 4 шари: 2 хоріальні та 2 амніотичні. При монохоріальних двійнятах товщина міжамніотичної мембрани буде меншою ніж 2 мм, тому що містить лише 2 шари, обидва амніотичні.

На більш пізніх термінах вагітності (II–III триместри) точна діагностика хоріальності можлива лише за наявності двох окремо розташованих плацент. У випадку єдиної плацентарної маси (одна плацента або плаценти, що злилися) під час ехографії часто відбувається гіпердіагностика монохоріального типу плацентации. Необхідно також, починаючи з ранніх термінів, проводити порівняльну ультразвукову фетометрію для прогнозування ЗРП у пізніші терміни вагітності. За даними ультразвукової

фетометрії, при багатоплідній вагітності виділяють фізіологічний розвиток обох плодів, дисоційований (дискордантний) розвиток (відмінність щодо маси 20 % і більше); затримку росту обох плодів [23].

Окрім фетометрії, як і при одноплідній вагітності, необхідно приділяти увагу оцінюванню структури і ступеня зрілості плаценти/плацент, кількості навколоплідних вод в обох амніонах. Зважаючи, що при багатоплідній вагітності часто спостерігається оболонкове прикріплення пуповини та інші аномалії її розвитку, необхідно досліджувати місця виходу пуповини з плодової поверхні плаценти/плацент. Особливу увагу звертають на оцінювання анатомії плодів для виключення ВВР, а при моноамніотичних двійнятах – для виключення зрощених близнюків. Ураховуючи неефективність біохімічного пренатального скринінгу при багатоплідності (вищі показники АФП, ЬХГ, ПЛ, естріолу порівняно з одноплідною вагітністю), особливого значення набуває виявлення ультразвукових маркерів ВВР розвитку, включаючи дослідження комірцевого простору в плодів [8]. Наявність комірцевого набряку в одного з плодів при однойцевих двійнятах не можна розглядати як абсолютний показник високого ризику хромосомної патології, оскільки він може бути одним із ранніх ехографічних ознак тяжкої форми синдрому фетофетальної гемотрансфузії (СФФТ) [11]. Одним із важливих моментів в ультразвуковій діагностиці для вибору оптимальної тактики розродження при багатоплідній вагітності є визначення положення і передлежання плодів до кінця вагітності. Частіше за все обидва плоди перебувають в поздовжньому положенні (80 %). Рідше трапляються такі варіанти положення плодів: один у поздовжньому положенні, інший — в поперечному; обидва — у поперечному положенні. Для оцінювання стану плодів при

багатоплідності використовують загальноприйняті методи функціональної діагностики: КТГ, доплерометрію кровотоку в судинах системи «мати – плацента – плід». Ультразвукова фетометрія дає можливість визначити біометричні критерії для динамічного спостереження за ростом і розвитком плодів під час вагітності. Велике практичне значення відводять ультразвуковій діагностиці дискордантного розвитку плодів, а також діагностиці уроджених вад розвитку, що, за сучасними літературними даними, дозволяє пренатально виявляти до 60 % випадків уроджених вад розвитку [5, 9, 180, 192]. Починаючи з 18 тижнів гестації, при дихоріальних двійнятах рекомендують проводити УЗД кожні 4 тижні, а при монохоріальних – кожні 2 тижні, щоб своєчасно виявити вади розвитку плодів, затримку їх росту, ознаки дискордантного розвитку, встановити наявність ознак синдрому фето-фетальної трансфузії [182, 186, 187]. З метою реєстрації плацентарної та плодової гемодинаміки при багатоплідній вагітності використовують метод антенатального доплерометричного дослідження. Жінок із багатоплідністю відносять до групи дуже високого ризику розвитку порушень внутрішньоутробної гемодинаміки, тому великого значення набуває визначення біофізичного профілю плода (БПП) з доплерометричним оцінюванням кровотоку в судинах плода з метою виявлення порушень кровотоку та своєчасного визначення методу і термінів розродження. Діагностика специфічного лише для монохоріальних двійнят СФФТ ґрунтується на ультразвуковому дослідженні. Для своєчасного виявлення СФФТ усім жінкам із багатоплідною вагітністю та монохоріальним типом плацентації контрольні ультразвукові дослідження повинні проводити щонайменше один раз на два тижні від 16 до 24 тижнів вагітності [5, 9, 144, 150, 160, 182, 186, 187].

Таким чином, ультразвукова діагностика та доплерометрія є незамінними для діагностики і визначення тактики ведення пацієток у разі таких ускладнень, як затримка росту та дискордантний розвиток плодів, синдром фето-фетальної трансфузії, антенатальна загибель одного чи більше плодів, їх структурні та хромосомні аномалії.

1.2 Гестаційні та перинатальні ускладнення при багатоплідній вагітності

Проблема багатоплідної вагітності залишається надзвичайно актуальною і зберігає статус найпріоритетнішого напрямку сучасного акушерства у зв'язку з високою поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері та новонароджених [7, 8, 9, 16, 19, 27, 64, 100, 146, 155]. Питання ранньої діагностики багатоплідної вагітності, ліквідація акушерських ускладнень, збільшення тривалості терміну вагітності, запобігання ускладненням під час пологів та оптимальний догляд за новонародженими є основними завданнями при веденні багатоплідної вагітності та ключовими – у вирішенні питання зниження перинатальних втрат при багатоплідності.

Порівняно з одноплідною вагітністю при багатоплідності ускладнення виникають значно частіше, мають ранній початок, характеризуються тяжким і досить тривалим перебігом. Із розвитком репродуктивних технологій, які збільшують кількість багатоплідної вагітності, зростає кількість чинників, що можуть негативно впливати на перебіг вагітності, материнську захворюваність. Найбільш частими ускладненнями є анемія вагітних, ранні та пізні гестози, невиношування, фетоплацентарна дисфункція (ФПД) із затримкою росту плода,

дискордантний ріст плодів (ДРП), неправильні положення і передлежання, патологія прикріплення плаценти, внутрішньоутробна загибель одного з плодів (ВЗОП), уроджені вади розвитку плода, кровотечі, що призводять до материнської захворюваності та смертності. [5, 9, 31, 64, 68, 75, 94, 100, 121, 155, 157, 165, 171].

У широкому переліку завдань, що виникають, особливе місце належить питанню передчасного переривання вагітності в жінок цієї групи. Це пов'язано з поліетіологічністю мимовільного переривання вагітності та передчасних пологів у загальній популяції населення, а також із рядом специфічних умов, що мають місце в жінок із БВ (В. Я. Голота та співавт., 2006; Ю. П. Вдовиченко та співавт., 2007). У значному ступені перинатальна захворюваність і смертність при багатоплідності визначаються невиношуванням вагітності. У переважної більшості жінок із багатоплідністю порушення в системах та органах, зумовлені хронічною екстрагенітальною патологією, вже на ранніх термінах вагітності призводять до патології матково-плодово-плацентарного кровотоку, відповідних змін у плаценті з нашаруванням гестаційних ускладнень, що незаперечно прогнозує розвиток несприятливих акушерських та перинатальних наслідків [7, 9, 19, 20, 22, 24, 209]. На тлі порушення компенсаторних процесів та напруження рівня адаптаційних реакцій при багатоплідній вагітності нерідко виникають гестози – від 10,2 до 68,4 %, зазвичай гестози відрізняються більш раннім початком і тяжчим перебігом, ніж при одноплідній вагітності [24, 95, 100, 112, 209].

Невиношування є найчастішим ускладненням вагітності в жінок із багатоплідністю. Передчасні пологи спостерігаються у 43,6 % випадків пологів двійнятами порівняно з 5,6 % при одноплідній вагітності [5, 63, 79, 80, 100]. Близько 17 % з усіх бажаних вагітностей втрачається,

з яких 75–80 % становить переривання на ранніх термінах, водночас тенденція до зниження цих показників, на жаль, відсутня [5, 44, 49, 53, 57, 61, 80]. За даними J. Lumley (1993), показник передчасного переривання багатоплідних вагітностей у країнах Європи терміном 20–27 тижнів становить 17 %; 21 % вагітностей двійнею переривається між 28-м і 31-м тижнями, і приблизно 17 % багатоплідних пологів відбуваються між 32-м і 36-м тижнями [5, 9, 44, 76, 77, 79, 80]. При дихоріальних двійнятах передчасні пологи трапляються в 36,5 %, а при монохоріальних – у 67,2 % випадків [5, 9, 44, 79, 80, 138]. Ризик передчасних пологів вищий при монохоріальних двійнятах, аніж при дихоріальних: 9,2 % монохоріальних двійнят народжується раніше 32-го тижня порівняно з 5,5 % дихоріальних двійнят. Серед пологів, що відбулися до 32 тижнів, 25 % становлять багатоплідні пологи. У зв'язку з вищезазначеним максимальне пролонгування багатоплідної вагітності є важливою умовою зниження перинатальної захворюваності й смертності в цієї групи пацієнток високого ризику.

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі передчасного переривання вагітності, всі питання щодо його природи й механізмів розвитку не можна вважати цілком вирішеними. Одним із них є зниження частоти невиношування і недоношування в жінок із БВ. Дуже показовим є те, що загроза передчасних пологів зазвичай розвивалася у 28–30 тижнів вагітності й характеризувалася гіпертонусом матки і тягнучими болями внизу живота.

Проблема передчасних пологів на цей час є однією з найактуальніших, і її вивченню присвячена значна кількість наукових досліджень (Ю. П. Вдовиченко та співавт., 2002; В. А. Климов, 2004; С. П. Писарева и соавт., 2005). Згідно з результатами, які ми одержали, в структурі

розродження привертає до себе увагу високий рівень передчасних пологів – у 19,2 % пацієнток із БВ. Під час вивчення причин передчасних пологів виявилось, що найчастіше вони починалися з передчасного розриву плодових оболонок (60,0 %). У 20,0 % спостережень мала місце підвищена скорочувальна активність матки і у 20,0 % – дострокове розродження шляхом операції кесарева розтину у зв'язку з погіршенням стану плодів на фоні дистресу плодів під час вагітності.

Ризик передчасного народження ще вищий за наявності більшої кількості плодів і досягає 80 % при вагітності трійнею [Т. А. Назаренко, 2003; І. І. Євсюкова, 2005; П. Г. Мартиненко, 2005].

Більшість недоношених дітей помирає інтранатально або невдовзі після народження у відділеннях інтенсивної терапії, а для частини з тих, які вижили, зберігається високий ризик як неонатальної смертності, так і загибелі в наступні періоди дитинства [9, 80, 137, 138]. Приблизно 50 % недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами, мають неспроможність різного ступеня тяжкості, пов'язану з розумовою й психомоторною відсталістю, порушенням рухових, сенсорних і комунікативних функцій. Медико-соціальне значення невиношування вагітності позиціонується її стабільно високою частотою та високими показниками перинатальної смертності серед недоношених новонароджених і значними економічними затратами, пов'язаними з їх виходжуванням. Показник перинатальної смертності в 30–40 разів вищий при невиношуванні, ніж при термінальних пологах. Термін вагітності 22–27 тижнів, за даними ВООЗ, класифікується як дуже ранні передчасні пологи і в більшості країн світу перинатальні втрати визначають саме із зазначеного гестаційного терміну [67, 80]. З передчасними пологами пов'язане підвищення

показника перинатальної захворюваності, а саме респіраторний дистрес-синдром, внутрішньошлуночкові крововиливи, некротизуючий ентероколіт та відстрочені наслідки, що включають затримку нервово-психічного розвитку, порушення когнітивної сфери [6, 54, 61, 62, 64, 71, 78, 80]. Ця категорія глибоко недоношених новонароджених формує резерв для покращання перинатальних наслідків у результаті застосування ефективних лікувально-профілактичних заходів із профілактики передчасних пологів. У зв'язку з цим важливою умовою для зниження показників перинатальної захворюваності та смертності є максимальне пролонгування вагітності в жінок із групи ризику [5, 19, 21, 47].

Питання щодо природи і механізмів розвитку загрози передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю є не до кінця вирішеним. Отже, воно потребує чітких патогенетично-обґрунтованих принципів лікування та профілактики, що стало предметом подальших наукових досліджень. У реалізації механізму передчасного переривання вагітності при багатоплідності бере участь ряд патогенетичних факторів, до яких необхідно віднести плацентарну дисфункцію, інфекційно-запальний процес, уроджені чи набуті тромбофілії, екстрагенітальні захворювання, безсимптомне вкорочення шийки матки, імунні та нейроендокринні порушення. Частина цих патогенетичних механізмів часто пов'язана з гестагенною недостатністю ще на етапі підготовки до вагітності [71, 76, 78, 80, 95]. До основних етіологічних чинників розвитку передчасних пологів потрібно віднести передчасний розрив плодових оболонок, прогестеронову недостатність, функціональну неспроможність шийки матки, а також проведення дострокового розродження у зв'язку з розвитком гестаційних ускладнень, таких як тяжка

пreekлампсія, передчасне відшарування плаценти, розвиток плацентарної дисфункції з порушенням кровотоку [38, 41, 76, 80].

Найбільш важливими патогенетичними механізмами невиношування, на думку В. М. Сидельнікової (2006), є перерозтягнення плодами маткової мускулатури, надмірна дія на нервово-м'язовий апарат матки гуморальних і механічних подразників із боку плодів, це призводить до активації окситоцинових рецепторів, які збільшують кількість щільних контактів, що спричиняє збільшення частоти неспроможності шийки матки та ініціює початок скорочувальної активності міометрія. Для своєчасного формування групи підвищеного ризику передчасних пологів серед пацієток із багатоплідністю багато вчених проводять пошук прогностичних критеріїв загрози передчасних пологів як при одноплідній, так і при багатоплідній вагітності. Шийка матки при вагітності – надзвичайно важлива анатомічна і функціональна структура, тому оцінюванню її стану надають великого значення під час прогнозування передчасних пологів. Трансвагінальний моніторинг шийки матки при багатоплідності несе цінну інформацію про стан шийки матки (довжина, внутрішній зів, цервікальний канал) і сприяє своєчасному формуванню групи підвищеного ризику передчасних пологів.

Упровадження трансвагінального ультразвукового дослідження для оцінювання шийки матки під час вагітності було вперше описано J. Brown і співавт. в 1986 році і на цей час трансвагінальна ехографія стала практично безальтернативним методом дослідження, що використовується для характеристики шийки матки і дозволяє оцінити істину довжину шийки матки на всій довжині, а також стан внутрішнього зів, маючи істотні переваги перед пальцевим дослідженням шийки матки і

трансабдомінальною ехографією.

Отже, застосування трансвагінального ультразвукового дослідження для оцінювання шийки матки під час вагітності є надійним прогностичним критерієм у комплексній діагностиці загрози передчасних пологів при багатоплідності. Широке впровадження цього методу діагностики в повсякденну практику антенатального догляду дозволить істотно покращити перинатальні показники.

Вкорочення шийки матки є наслідком зміни співвідношення її м'язової та сполучної тканин у результаті реакції структурних компонентів на дію нейрогуморальних подразників [6, 15, 17, 19, 21, 35, 36, 44, 59, 61, 63, 67, 95, 100]. Переривання вагітності на тлі безсимптомного вкорочення шийки матки відбувається у II–III триместрах, механізм його полягає в розм'якшенні та вкороченні шийки матки за рахунок її згладжування, розкриття внутрішнього зів'я і в подальшому цервікального каналу та втраті механічної опори плідного яйця. При підвищенні внутрішньоматкового тиску в міру розвитку вагітності плодові оболонки пролабують у розширений цервікальний канал, інфікуються та розриваються [5, 49, 59, 61–63, 67, 95, 100, 149]. Латентний період від початку вкорочення шийки матки до переривання вагітності може тривати від двох до 15–16 тижнів, упродовж цього часу шийка матки поступово, без скорочення матки, тобто безсимптомно, прогресивно вкорочується та розкривається до 3–6 см. Для експульсії плідного яйця чи початку пологової діяльності достатньо незначного підвищення внутрішньоматкового тиску, що має місце при багатоплідній вагітності. Здебільшого переривання вагітності починається з розриву плодових оболонок. Переривання вагітності при безсимптомному вкороченні шийки матки відбувається здебільшого до 28 тижнів

вагітності [5, 17, 21, 36, 44, 61, 63, 67, 100]. Факторами ризику безсимптомного вкорочення шийки матки є інфекційні захворювання в анамнезі (64–82 % випадків), пізній початок менархе (7–12 %) в поєднанні з порушеннями менструального циклу, наявність штучних абортів в анамнезі, мимовільні викидні, особливо після 10–12 тижнів вагітності, пологи великим плодом чи пологи, ускладнені травмою шийки матки, багатоплідна вагітність [5, 17, 21, 67, 80, 95, 100].

Щодо сучасних аспектів ефективного прогнозу передчасних пологів, то на першому місці серед маркерів передчасних пологів – визначення за допомогою вагінального дослідження або трансвагінальної ультразвукової цервікометрії (ТВУЦ) довжини шийки матки. Критеріями істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), за даними ультрасонографії, вважають прогресуюче вкорочення шийки матки до 25–20 мм та розкриття внутрішнього зіву до 8–9 мм і більше. Визначення довжини шийки матки між 16-м та 24-м тижнями вагітності є достовірнішим прогностичним тестом для прогнозування передчасних пологів, ніж динамічне дослідження зміни довжини шийки матки впродовж вагітності. За неускладненої вагітності методика визначення довжини шийки матки дозволяє виділити жінок із групи ризику розвитку передчасних пологів. Проте вважають, що чутливість методу визначення довжини шийки матки становить 25–30 % під час вагінального дослідження та 35–40 % – при ТВУЦ, що не дає можливості використовувати цей тест для скринінгового дослідження [5, 44, 53, 61, 63, 67, 151–153, 166–169, 226, 228, 241, 253]. Тому, крім довжини шийки матки, варто оцінювати діаметр внутрішнього зіву (відкриття більше ніж на 5–6 мм), задній кут між тілом та шийкою матки – сакралізація шийки матки ($\geq 90^\circ$) [35, 61,

63, 133, 151, 153, 253]. Виділяють Y-, V- та U-подібну форми внутрішнього зіву при пролабіюванні навколоплідних оболонок, водночас найбільш несприятливою вважається U-подібна деформація, з якою пов'язують більше ніж 50 % випадків передчасного переривання вагітності [5, 63, 67, 87, 126, 133]. Розширення внутрішнього зіву, що під час сонографічного дослідження має вигляд лійкоподібного проникнення, є вкороченням шийки матки, що призводить у кінцевому підсумку до розвитку передчасних пологів. Майже в усіх пацієток із короткою шийкою матки спочатку виявляється лійкоподібне проникнення в ділянці внутрішнього зіву [5, 61, 63, 67, 109, 125, 133]. Ряд авторів пропонують визначати довжину шийки матки в критичні терміни щодо передчасних пологів – (16–18 тижнів вагітності) та в динаміці кожних два тижні для своєчасного виділення групи ризику розвитку передчасних пологів та застосування лікувально-профілактичних заходів [5, 63, 67, 125, 133, 153, 169, 253].

До ультрасонографічних критеріїв прогнозування передчасних пологів (за даними ТВУЦ) відносять:

- сонографічне зменшення довжини шийки матки до 25 мм і більше, «сонографічне вкорочення» не є ознакою справжньої пологової діяльності, проте потребує обов'язкового моніторингу стану шийки матки. Вкорочення шийки матки менше ніж на 15 мм свідчить про можливість розвитку передчасних пологів у 10 % випадків (вагітні з короткою шийкою складають групу потенційного ризику передчасних пологів);

- розширення цервікального каналу ≥ 1 см у гестаційному терміні до 21-го тижня, що є ознакою ПЦН;

- розширення цервікального каналу ≥ 2 мм у комбінації з матковими скороченнями (≥ 4 перейм за 1 годину), що є прогностичним маркером передчасних пологів;

– прогностичну ознаку загрози переривання вагітності – зменшення співвідношення довжини шийки матки до діаметра шийки на рівні внутрішнього зіву до $(1,16 \pm 0,04)$ (за нормативного показника $(1,53 \pm 0,03)$), що є додатковим критерієм розвитку істміко-цервікальної недостатності;

– пролабіювання навколоплідного міхура з V- та U-подібною деформацією внутрішнього зіву, що також є предиктором ПЦН;

– порушення ультрасонографічної структури шийки матки, що є свідченням гемодинамічних змін у судинах шийки та можуть бути проявом її недостатності;

– проведення цервікального стресового тесту, при помірному натисканні впродовж 15 секунд на передню черевну стінку в напрямку матки спостерігається вкорочення шийки матки на 2 мм і більше, а також розширення діаметра внутрішнього зіву ≥ 5 мм, що є ознакою істміко-цервікальної недостатності. Застосування цієї методики рекомендують як рутинне скринінгове обстеження в усіх вагітних із групи ризику передчасних пологів, зокрема в жінок із багатоплідною вагітністю [61, 63, 109, 133].

Незважаючи на числені спроби покращання стратегії профілактики передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, що ґрунтуються на доказовій медицині, багатоплідна вагітність і до цього часу вважається основним фактором ризику передчасних пологів. Із сучасних варіантів профілактики передчасних пологів при багатоплідності провідними вважають застосування прогестеронової терапії, хоча це твердження є контраверсійним, а також використання методів цервікального серкляжу [5, 17, 61, 67, 80, 95, 100]. Велику увагу в сучасних дослідженнях приділяють застосуванню інтравагінального прогестерону в жінок із безсимптомним

укороченням шийки матки в другому триместрі, що істотно знижує частоту передчасних пологів до 34 тижнів і на 31 % знижує частоту передчасних пологів до 35 тижнів [26, 27, 67, 153, 169, 202, 253]. Так ці методи довели свою незаперечність при одноплідній вагітності, проте недостатньо доказової бази щодо їх використання саме при багатоплідній вагітності. Так, при багатоплідності на сьогодні не існує доказів ефективності хірургічного серкляжу чи неінвазивного серкляжу шляхом застосування цервікального песарію щодо зниження частоти ранніх спонтанних пологів. У пацієток із короткою шийкою матки хірургічний серкляж навіть збільшує ризик розвитку передчасних пологів [5, 17, 27, 35, 40, 61, 109, 163, 167, 202, 253].

Гестагенна недостатність є основним патогенетичним механізмом передчасного переривання вагітності, оскільки на сьогодні прогестерон – гормон, що відіграє пріоритетну роль у регуляції основних функцій жіночої репродуктивної системи: регулярного менструального циклу, здійснення процесів імплантації плідного яйця, а також подальшого підтримання нормального перебігу гестаційного процесу [2, 21, 26, 30, 95, 80, 100, 218, 232]. У процесі ембріогенезу плацента здійснює забезпечення плода гормонами та іншими речовинами, необхідними для його життєдіяльності й динамічного розвитку. В динаміці гестаційного процесу вміст прогестерону в крові збільшується з 3,0–148,0 нг/мл на початку вагітності до 28,0–242,6 нг/мл у третьому триместрі [11, 21, 26, 43, 44, 47, 80, 95, 100, 218, 232].

Прогестерон є основним гормоном, що відповідає за збереження та прогресування вагітності, впливає на морфологію ендометрія під час секреторної фази менструального циклу, сприяє гіпертрофії епітеліальних клітин, розширенню маткових залоз, посиленню секреції

глікогену, муцину, зменшенню звивистості й дилатації спіральних артерій, децидуалізації ендометрія, що необхідно для імплантації бластоцисти. Прогестерон сприяє зниженню експресії окситоцинових рецепторів, блокує їх синтез, уповільнює транспорт іонів кальцію в цитоплазму міоцитів, завдяки цьому сповільнює електричний імпульс, що ініціює маткові скорочення [21, 26, 30, 44, 59, 71, 76, 80, 95, 100, 218].

Прогестерон пригнічує експресію генів, які відповідають за скоротливу активність міометрія, що підтверджується останніми науковими даними. Прогестерон є антагоністом простагландину F_{2α} за рахунок пригнічення попередника простагландинів – арахідонової кислоти. Прогестерон пригнічує реакцію відторгнення плода, що пов'язано з імунологічними особливостями вагітності – прогестерон-індукованим блокуючим фактором (PIBF), синтез якого контролюється ендогенним прогестероном [21, 26, 30, 76, 80, 95, 100, 218]. PIBF призводить до супресії «антигравідарних» цитокінів шляхом пригнічення Th1-проабортної клітинної реакції, блокуючи активність цитотоксичних клітин і натуральних клітин-кілерів, що попереджує відторгнення плідного яйця, яке сприймається як алотрансплантат, адже містить чужорідні батьківські антигени [21, 30, 47, 76, 80, 100, 101, 217, 218, 246, 276, 277]. За низького рівня PIBF активуються CD56⁺- та CD16⁺-природні кілери, в цьому варіанті імунна відповідь матері реалізується за посередництвом Т-хелперів 1-го типу (Th1) через активацію системи прозапальних цитокінів, що сприяють некрозу децидуальної оболонки, поверхневій інвазії цитотрофобласта з подальшою гіпоплазією хоріона та порушенням формування його судинної мережі з розвитком тромбозу міжворсинчастого простору, пошкодженням жовткового мішка та неминучою

загибеллю і відторгненням ембріона [31, 76, 80, 276, 277]. За умови достатньої кількості прогестерону забезпечується імунологічна толерантність організму матері. Достатня кількість PIBF призводить до активації CD4+-клітин, ініціюючи Th2-відповідь, спрямовану на активізацію антиабортного механізму імунної відповіді. Продукується ряд протизапальних цитокінів (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10), які блокують реалізацію прозапального і цитотоксичного ефектів, викликаних Th1-імунною відповіддю. При зміщенні співвідношення Th1/Th2 у бік Th2 простежується сприятливий перебіг вагітності [5, 6, 21, 30, 39, 73, 79, 80, 95, 100, 118, 140, 153, 166, 217, 246, 276, 277].

На сьогодні ряд науковців досліджує питання патогенетичних механізмів синтезу PIBF, а також проблеми генетичної схильності до його експресії. Виходячи з цього, необхідно зазначити, що недостатність секреції прогестерону під час гестації може ініціювати загрозу переривання вагітності, розвиток передчасних пологів [26, 76, 80, 95, 100].

Системна запальна відповідь поряд із гормональним дисбалансом відіграє одну з першочергових ролей у виникненні передчасної пологової діяльності, що пов'язано з порушенням цитокінового статусу [5, 42, 49, 65, 100, 103, 218]. Регуляторні цитокіни шляхом впливу на процеси транскрипції забезпечують узгодженість та раціональність процесів імунорегуляції, пов'язаних із вагітністю, клітинної інвазії та адгезії, диференціювання та проліферацію клітин, ремоделювання і репарацію тканин, регуляцію гормонального статусу. Крім того, низкою наукових досліджень доведені факт пригнічення прозапальних фракцій цитокінів під час прогресування вагітності та роль зростання їх концентрації у розвитку передчасної пологової діяльності [42, 49, 95, 100, 218]. Доведено, що зростання в цервікальному слизі рівня

прозапального цитокіна локальної дії ІЛ-8 є прогностичним маркером передчасних пологів [21, 42, 49, 100].

Багатоплідна вагітність є фактором ризику передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО), що спостерігається в 4–5 разів частіше порівняно з одноплідною [21, 41, 42, 49, 95, 100]. У близько 10 % вагітних, які мали випадок перинатальної смертності при багатоплідності, діагностований передчасний розрив плодових оболонок [100, 133]. Відзначене збільшення випадків перинатальної захворюваності та смертності новонароджених у 3–4 рази за умови передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності, що пов'язано з розвитком респіраторного дистрес-синдрому (РДС), нетравматичних внутрішньошлуночкових крововиливів, сепсису новонароджених, некротизуючого ентероколіту [5, 9, 19, 21, 96, 100, 101, 218].

Перинатальна захворюваність і смертність при багатоплідній вагітності значно перевищує однойменні показники при вагітності одним плодом [Сичинава та співавт. 2004; Е. А. Чернуха 2003; R. Matijevic 2003; Е. В. Флоренсова та співав. 2004; В. Б. Цхай 2007].

Найбільш несприятливою в плані перинатальних ускладнень є монохоріальна багатоплідна вагітність, яку спостерігають в 65 % випадків однойцевих двійнят. Перинатальна смертність при монохоріальних двійнятах незалежно від зиготності, у 3–4 рази перевищує таку при дихоріальних.

Монохоріальні двійнята порівняно з дихоріальними супроводжується достовірно більш високим ризиком перинатальної смертності (11,6 % – при монохоріальних, 5,0 % – при дихоріальних), внутрішньоутробної загибелі плода після 32 тижнів, тяжкого дискордантного розвитку плодів (дискордантність > 20 %), некротизуючого ентероколіту.

Багатоплідна вагітність – серйозне випробування для організму жінки: серцево-судинна система, легені, печінка, нирки та інші органи функціонують із великим напруженням. Порівняно з одноплідною вагітністю, в разі багатоплідності ускладнюється перебіг гестаційного періоду, з високим рівнем ускладнень проходять пологи, а також значно підвищуються материнська і перинатальна захворюваність і смертність (Е. А. Чернуха и соавт., 1997; D. Campbell et al., 2001). Материнська захворюваність і смертність при багатоплідній вагітності зростають в 3–7 разів порівняно з одноплідною; чим вищий порядок багатоплідності, тим більший ризик материнських ускладнень. У жінок, які мають поєднані соматичні захворювання, відзначають їх загострення практично в 100 % випадків [19]. Частота розвитку гестозу при багатоплідності досягає 45 %. При багатоплідній вагітності гестоз зазвичай виникає раніше і проходить тяжче, ніж при одноплідній, що пояснюють збільшенням об'єму плацентарної маси. У значної кількості вагітних із двійнятами артеріальна гіпертензія і набряки розвиваються внаслідок надлишкового збільшення внутрішньосудинного об'єму, і їх помилково відносять до групи вагітних із гестозом. У таких випадках швидкість клубочкової фільтрації підвищена, протеїнурія незначна або відсутня, а зниження величини гематокриту в динаміці свідчать про збільшений об'єм плазми.

Частота розвитку преєклампсії в жінок при багатоплідності досягає 45 %. При багатоплідній вагітності преєклампсія зазвичай виникає раніше і має більш тяжкий перебіг, ніж при одноплідній вагітності. У значної кількості вагітних із двійнятами артеріальна гіпертензія та набряки розвиваються внаслідок надлишкового збільшення внутрішньосудинного об'єму, і їх помилково відносять до групи вагітних із преєклампсією. У таких випадках

швидкість клубочкової фільтрації є підвищеною, протеїнурія незначна або відсутня, а зниження величини гемоглобіну в динаміці свідчить про збільшений об'єм плазми.

У жінок із багатоплідною вагітністю гестаційна анемія виникає в 1,7 раза частіше, а преєклампсія – в 1,5 раза. Преєклампсія та анемія вагітних являють собою одну з найбільш найважливіших проблем охорони здоров'я в усьому світі, що тісно взаємозалежні між собою. Частота преєклампсії коливається в межах 10–20 %, а гестаційної анемії – 45–50 % (В. Н. Серов и соавт., 2002; А. Д. Подтетенов, Т. В. Братчикова, 2004). Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці й лікуванню цієї патології, частота перинатальних утрат за цих ускладнень вагітності залишається досить високою (В. Н. Кустаров, В. А. Линде, 2000; Э. К. Айламазян, А. В. Самарина, 2002; А. А. Бугланов и соавт., 2004; В. В. Абрамченко, 2005; С. А. Гусева, 2005; I. Bliksyteun, 2006).

Преєклампсія та гестаційна анемія – це універсальні, інтегровані відповіді жіночого організму на будь-яке виражене неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, плода, навколишнього середовища та багатьох інших факторів. В умовах адаптації до вагітності найбільш яскраво виявляється єдність нервової та гуморальної регуляції, контрольована симпатoadреналовою системою, що забезпечує організм жінки створенням достатніх енергетичних ресурсів в умовах зміненого внутрішнього та зовнішнього середовищ (В. М. Запорожан, 2005).

Серед різних факторів ризику розвитку преєклампсії та анемії вагітних усе більш вагомого значення набуває багатоплідна вагітність, частота якої зростає з року в рік у зв'язку з більш широким використанням допоміжних репродуктивних технологій та збільшенням частоти багатоплідної вагітності в жінок, які

завагітніли самостійно (В. К. Чайка, 2001; Ф. В. Дахно, 2004).

Водночас патогенез розвитку прееклампсії та анемії вагітних на тлі багатоплідної вагітності вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування й функціонального стану фетоплацентарного комплексу та порушень стану розвитку плодів і немовлят. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики та лікування прееклампсії й анемії вагітних за багатоплідної вагітності.

За літературними даними, від 50 до 100 % багатоплідних вагітностей супроводжуються залізодефіцитною анемією (ЗДА), що пояснюється розвитком процесу фізіологічної гемодилуції внаслідок непропорційного збільшення об'єму циркулюючої плазми і кількості еритроцитів, що призводить до виснаження запасів заліза і може стати стартовим механізмом розвитку залізодефіцитної анемії [5, 13, 16, 19, 48, 100, 230]. Починаючи з 1-го триместру, концентрація гемоглобіну і гематокриту зменшується, досягаючи свого мінімуму в кінці 2-го триместру, після цього відбувається незначне їх збільшення впродовж 3-го триместру [5, 9, 11, 16, 20, 21, 22, 38, 81, 100, 219].

Літературні дані останніх років засвідчують, що багатоплідна вагітність є фактором ризику плацентарної дисфункції, що становить 34 % при монохоріальних і 23 % – при дихоріальних двійнятах [7, 12, 13, 15, 19, 26, 37, 38, 100, 221, 239] і супроводжується значною кількістю ускладнень, великою кількістю антенатальних втрат на всіх термінах гестації, істотними проблемами здоров'я близнюків, а також рядом ускладнень післяпологового періоду [5, 9, 20, 80, 100, 214, 234, 237, 240].

Нині багатоплідну вагітність можна вважати моделлю плацентарної дисфункції (Ю. С. Парашук и соавт.,

2001; O. Bomsel-Helmreich et al., 1995), оскільки лише 4,0 % плацент під час багатоплідної вагітності відповідають гестаційному терміну, а 96,0 % мають різні відхилення й патологічні зміни. Основними клінічними проявами плацентарної недостатності є затримка розвитку обох плодів і їх внутрішньоутробна гіпоксія, що співпадає з даними сучасної літератури (Ю. Г. Резніченко та співавт., 2004; И. С. Сидорова и соавт., 2005).

Ендокринні зміни, що розвиваються в організмі вагітної, створюють основу гомеостазу, забезпечують мобілізацію численних пристосувальних реакцій, необхідних для фізіологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також для нормального антенатального розвитку плодів і постнатальної адаптації новонароджених (И. С. Сидорова и соавт., 2004; А. Г. Резников, 2006).

Знання особливостей гормональних змін при нормальному та ускладненому перебігу вагітності дозволяє не лише запобігати можливим ускладненням гестаційного періоду, діагностувати внутрішньоутробний стан плодів, а й прогнозувати стан новонароджених (С. С. К. Йен и соавт., 1999; Ю. Г. Резніченко та співавт., 2005).

Антенатальна загибель плода в разі багатоплідності частіше за все обумовлена плацентарною дисфункцією. Крім того, проведені дослідження свідчать не лише про те, що зі збільшенням ступеня тяжкості дистресу плода внаслідок ПН погіршується перебіг раннього неонатального періоду, а й про високу ймовірність зниження рівня здоров'я в подальші вікові періоди в дітей, які перенесли хронічний дистрес в антенатальному періоді (А. Ф. Слипченко, 2003; D. Sherer, 2001).

Багатоплідна вагітність часто супроводжується затримкою розвитку плодів, розвитком уродженої та

спадкової патології, причини яких різноманітні та остаточно не з'ясовані. Фетоплацентарний комплекс є сукупністю материнських, плодових і плацентарних факторів. При багатоплідній вагітності в 10 разів частіше за одноплідну трапляються випадки плацентарної дисфункції. Діагностика плацентарної дисфункції при багатоплідній вагітності супроводжується певними труднощами, в основному пов'язаними з відсутністю чітких даних про особливості росту плодів при фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності [5, 9, 20, 100, 124, 135, 139, 142, 214, 234, 237, 240].

Основним діагностичним критерієм ступеня плацентарної дисфункції є зменшення маси тіла плодів. Близько половини новонароджених при багатоплідній вагітності мають масу тіла при народженні менше ніж 2 500,0 г, причому різниця в масі тіла між обома плодами зазвичай становить 200,0–300,0 г. Середня маса тіла близнюків становить 2 580,0 г, а при одноплідній вагітності – 3 370,0 г. За допомогою цілої низки проведених клінічних досліджень доведено, що вага монозиготних близнюків при народженні дещо менша порівняно з дизиготними і становить у середньому 2 480,0 і 2 570,0 г відповідно, їх зріст – відповідно 47,4 і 48,2 см. Після 28 тижнів середня маса дітей при монохоріальних двійнятах достовірно нижча, ніж при дихоріальних двійнятах. Ці відмінності зумовлені великою частотою гіпотрофії новонароджених при монохоріальних двійнятах, яка в 1,6 раза перевищує таку при дихоріальних. У деяких випадках різниця може досягати 1 000,0 г і більше, що трапляється при дискордантному типі розвитку плодів [5, 23, 242, 243, 256].

Дискордантний розвиток плодів, як наслідок відносної плацентарної дисфункції, спостерігається при двійнятах у кожній третій пацієнтки. При дискордантному

розвитку близнюків перинатальна смертність більше ніж у 4 рази перевищує аналогічний показник у групі з нормальним розвитком. На думку деяких авторів, дисоціація у вазі плодів при дихоріальних двійнях частіше пов'язана з генетичними факторами, а також з особливістю розподілу плацент та їх функціональною активністю, у той час як при монохоріальному типі плаценталії дисоційований розвиток плодів в основному пов'язаний із наявністю синдрому фето-фетальної трансфузії. Ранній дискордантний розвиток близнюків ускладнюється високою фетальною захворюваністю й смертністю [5, 23, 96, 100, 105].

1.3 Специфічні ускладнення багатоплідної вагітності. Тактика ведення

Причиною синдрому фето-фетальної трансфузії є розвиток судинних шунтів у плаценті та артеріовенозних анастомозів. Судинні шунти в плаценті трапляються майже в усіх випадках монохоріального типу плацентациї порівняно з дихоріальним і є основною причиною дисоційованого росту плодів та розвитку перинатальних ускладнень. Між котиледонами плаценти формуються анастомози артерія – вена, що створюють передумови для розвитку синдрому «міжблизнюкового перетікання». При виявленій різниці гемоглобіну в монохоріальних близнюків більше ніж на 5 г / 100 мл можна запідозрити наявність синдрому «міжблизнюкового перетікання», в цьому разі один із близнюків виглядає повнокровним, а інший – блідим. Зазвичай клінічна картина синдрому розвивається з 16-го до 24-го тижня вагітності. У «плода-донора» спостерігаються анемія, гіповолемія, маловоддя, в подальшому розвивається ниркова недостатність. На відміну від цього в «плода-реципієнта» спостерігається поліцитемія, що призводить до розвитку неонатальної жовтяниці і тромбозу, гіперволемії, багатоводдя, кардіомегалії з розвитком серцевої недостатності в плода. Часом гіперволемія може спричинити декомпенсацію серцевої діяльності, вторинну печінкову недостатність, зниження рівня альбуміну та пов'язані з цим набряки [5, 100, 251, 256, 259, 267, 273].

Тромбопластичні матеріали мертвого плода можуть потрапляти у вигляді емболів до кровотоку живого близнюка з ризиком розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Може спостерігатися зворотна течія крові від живого до мертвого плода, що спричиняє деструкцію тканин плода, який вижив, розвиток

остеомалаяції, кістозну дегенерацію головного мозку, гідрота аненцефалію, ампутацію кінцівок, гастрошизис, атрезію кишківника [5, 9, 100, 256, 259, 266, 270, 274].

Згідно з даними голландського когортного дослідження, проведеного у 2008 році, для монохоріальних двійнят порівняно з дихоріальними характерні достовірно вищий ризик перинатальної смертності (11,6 % – при монохоріальним, і 5,0 % – при дихоріальних); розвиток внутрішньоутробної загибелі одного плода з двійнят після 32 тижнів вагітності (95 і 28,9 % відповідно); розвиток дискордантності тяжкого ступеня (95 і 1,55 % відповідно), а також таке ускладнення, як некротизуючий ентероколіт (95 і 8,35 % відповідно). Частота інтранатальної загибелі плодів при монохоріальних двійнятах достовірно вища, ніж при дихоріальних.

До специфічних ускладнень монохоріальних двійнят належать: синдром фето-фетальної гемотрансфузії, що розвивається у 10–20 % усіх монохоріальних двійнят, внутрішньоутробна загибель одного з плодів, синдром близнюкової емболії, [5, 9, 100, 246, 256, 266, 270, 274]. Основними завданнями при веденні пацієнток із багатоплідною вагітністю є сучасна профілактика і корекція цих ускладнень, вибір оптимальних термінів та методів розродження [5, 9, 256].

Внутрішньоутробна загибель одного з плодів є специфічним ускладненням багатоплідної вагітності. Спостерігається в середньому в 6 % випадків (від 1,1 до 12,0 %) [5, 100, 105, 279, 285, 286]. Розрізняють такі варіанти ВЗОП: «зниклий близнюк» – цей феномен спостерігається в I триместрі вагітності; феномен «паперовий плід» – трапляється в кінці I або на початку II триместру; внутрішньоутробна загибель одного з плодів діагностується наприкінці II та в III триместрах [5, 9, 95, 100, 105, 256, 266]. На основі УЗ-досліджень у ранні

терміни вагітності встановлено, що в окремих випадках відбувається елімінація одного з плідних яєць (у 20–30 % випадків). Причиною може бути анембріонія чи загибель одного ембріона, який у міру прогресування вагітності зазнає поступової резорбції. Цей феномен відомий як феномен «зниклого близнюка» (vanishing twin) і спостерігається частіше в перші сім тижнів гестації. При монохоріальних двійнятах завмерлий плід (4–12 % випадків) «нікуди не зникає», а його загибель супроводжується різким зниженням артеріального тиску в судинному руслі, різкою трансфузією крові, гострою гіпоксією головного мозку і перинатальним ураженням центральної нервової системи (ЦНС) у плода, який вижив. Причинами антенатальної загибелі в другому чи третьому триместрі можуть бути виражена плацентарна недостатність, хромосомні аномалії, уроджені вади розвитку, СФФТ, а також дискордантний розвиток плодів. Основні причини пізньої внутрішньоутробної загибелі при монохоріальній плацентації – СФФТ, а при дихоріальній – затримка росту плода та оболонкове прикріплення пуповини. Частота внутрішньоутробної загибелі плода при монохоріальних двійнятах удвічі перевищує таку при дихоріальній багатоплідній вагітності. При загибелі одного з плодів у I триместрі вагітності в 24 % спостережень може загинути і другий або відбувається мимовільний аборт, однак у більшості спостережень можлива відсутність несприятливих наслідків для розвитку другого плода [5, 9, 100, 256, 266, 270, 273, 274].

Найбільш серйозною проблемою при монохоріальній плацентації є синдром фето-фетальної гемотрансфузії. Причина його полягає в проблемі плацентарної васкуляризації. Нерівномірність плацентарної циркуляції навіть на одній ділянці (додаткова часточка, частковий інфаркт плаценти або стоншення) може

привести до дискордантних порушень серед близнят. СФФТ, вперше описаний Schatz у 1982 р., ускладнює перебіг вагітності у 10–15 % монохоріальних двійнят (близько 4 % всіх вагітностей двійнятами). ПС при СФФТ досягає 60–100 % випадків. СФФТ (морфологічний субстрат його – анастомозувальні судини між двома фетальними системами кровообігу) – специфічне ускладнення для монозиготних двійнят із монохоріальним типом плацентації, що спостерігається в 63–74 % випадків однойцевих двійнят.

Імовірність виникнення анастомозів у монозиготних двійнят із біхоріальним типом плацентації не більше, ніж у дизиготних. Для СФФТ характерні артеріовенозні анастомози, розміщені не на поверхні, а в товщі плаценти, які практично завжди проходять через капілярне ложе котиледона. Вираженість СФФТ (легка, середня, тяжка) залежить від ступеня перерозподілу крові через ці анастомози, які варіюють у розмірах, кількості й напрямку.

При загибелі одного з плодів у II–III триместрах вагітності можливе передчасне переривання вагітності внаслідок виділення «мертвою» плацентою цитокінів та простагландинів. Величезний ризик для виживання плода має й пошкодження головного мозку, що зумовлено вираженою гіпотензією внаслідок перерозподілу крові («кровотечі») від живого плода до фетоплацентарного комплексу загиблого [5, 9, 100, 256, 266, 270, 274].

Монохоріальна плацента – єдина структура, що в 90–95 % випадків містить судинні анастомози між плацентарними системами кровообігу двох плодів, що в ряді випадків і є основою для розвитку синдрому фето-фетальної трансфузії й синдрому зворотної артеріальної перфузії. Для цієї патології характерні різноманітні за кількістю і розміром артеріовенозні анастомози в плаценті, по яких здійснюється односпрямований (чи асиметричний

двоспрямований) потік крові від одного плода до іншого. У цьому разі плід-донор – маленький, із вираженою затримкою розвитку, анемією, гіповолемією в поєднанні з маловоддям, а плід-реципієнт – великий, із поліцитемією, гіперволемією, кардіомегалією та застійною серцевою недостатністю і багатоводдям. Гостре багатоводдя в поєднанні з дисоційованим розвитком плодів може бути першим клінічним симптомом СФФТ. При вираженому СФФТ настає антенатальна загибель одного плода з подальшою гострою гіповолемією другого плода, перенесенням тромбoplastичного матеріалу від загиблого плода до живого і розвитком у нього ДВС-синдрому та церебральних порушень, що становить загрозу для його життя і тяжкої інвалідизації в подальшому. Перинатальна смертність при некоригованому СФФТ – від 60 % і більше залежно від терміну виникнення та ступеня вираження. У зв'язку з цим актуальною є проблема його ранньої діагностики і вибору методу лікування.

Традиційно впродовж багатьох років діагноз СФФТ ставили ретроспективно в неонатальному періоді на підставі відмінності щодо вмісту гемоглобіну (50 г/л і більше) в периферичній крові близнюків і відмінності щодо маси новонароджених (20 % і більше). Однак значна відмінність щодо рівня гемоглобіну і маси новонароджених характерна і для деяких біхоріальних двійнят, у зв'язку з цим останніми роками ці показники перестали розглядати як ознаки СФФТ. На підставі ультразвукових критеріїв розроблені стадії СФФТ (Quintero R. et al., 1999), які використовують на практиці для визначення тактики ведення вагітності: I стадія: сечовий міхур плода-донора визначається; II стадія: сечовий міхур плода-донора не визначається, стан кровотоку (в артерії пуповини і/або венозній протоці) некритичний; III стадія: критичний стан кровотоку (в артерії пуповини і/або венозній протоці)

в плода-донора та/або реципієнта; IV стадія: водянка в плода-реципієнта; V стадія: антенатальна загибель одного або обох плодів. Патогномонічними ехографічними ознаками тяжкого СФФТ є наявність великого сечового міхура в плода-реципієнта з поліурією на тлі вираженого многоводдя і «відсутність» сечового міхура в плода-донора з анурією, для якого характерне зниження рухової активності на тлі вираженого маловоддя.

На сьогодні для корекції стану плодів у разі СФФТ використовують:

- амніодренаж (розвантажувальні амніоцентези) – паліативне втручання, хоча іноді 1–2 процедури достатньо, щоб зупинити процес;

- лазерну коагуляцію анастомозів (відкритим способом чи фетоскопічно) – загально визнаний «золотий стандарт», поєднаний із значним ризиком (у 18 % випадків упродовж 48 годин відбувається загибель одного з плодів);

- селективний фетисайд (селективна редукція плода).

Можлива також очікувальна тактика ведення СФФТ при повній інформованості батьків про існуючий ризик для плодів і прогнозі сприятливих наслідків для кожного з них. Що стосується селективного фетисайда, тут виникає ряд етичних і, можливо, правових питань, оскільки мова йде про необхідність ятрогенного умертвіння одного плода, який хоча й тяжко страждає, але ще живий, в надії зберегти життя, а головне здоров'я, іншому. При цьому рішення повинні приймати батьки, а завдання лікаря – пояснити необхідність та обґрунтованість цієї процедури.

Метод вибору в лікуванні СФФТ тяжкого ступеня – лазерна коагуляція анастомозуючих судин плаценти під ехографічним контролем, так звана соноендоскопічна техніка. Ефективність ендоскопічної лазерокоагуляційної терапії СФФТ (народження хоча б однієї живої дитини)

становить 70 %. Цей метод передбачає трансабдомінальне введення фетоскопа в амніотичну порожнину плода-реципієнта. Комбінація ультразвукового спостереження і безпосереднього візуального огляду через фетоскоп дозволяє здійснювати обстеження хоріонічної пластини вздовж усієї міжплодової перегородки, виявляти і проводити коагуляцію анастомозуючих судин. Оперативне втручання закінчують дренаванням навколоплідних вод до нормалізації їх кількості. За допомогою ендоскопічної лазерної коагуляції можливе пролонгування вагітності в середньому на 14 тижнів, що приводить до зниження внутрішньоутробної загибелі плодів із 90 до 29 %.

Альтернативною тактикою ведення вагітних із вираженим СФФТ за відсутності можливості проведення лазерної коагуляції анастомозуючих судин плаценти є дренавання надлишкової кількості амніотичної рідини з амніотичної порожнини плода-реципієнта. Цей паліативний метод лікування, який можна застосовувати неодноразово у динаміці вагітності, не усуває причини СФФТ, однак сприяє зниженню внутрішньоамніотичного тиску і тим самим компресії зазвичай оболонково прикріпленої пуповини і поверхневих судин плаценти, що певною мірою покращує стан як плода-донора, так і плода-реципієнта. До позитивних ефектів амніодренажу необхідно віднести і пролонгування вагітності як наслідок зниження внутрішньоматкового об'єму. Ефективність амніодренажу, що проводиться під контролем УЗД, становить 30 – 83 %. Основна і найбільш важлива відмінність щодо перинатальних наслідків під час проведення ендоскопічної лазерокоагуляції і повторних амніодренажів полягає в частоті неврологічних порушень у дітей, які вижили (5 % порівняно з 18–37 % відповідно).

Зворотна артеріальна перфузія у двійнят – патологія, притаманна лише монохоріальній вагітності

(найбільш виражений прояв СФФТ). Основою цієї патології є порушення судинної перфузії, в результаті цього один плід (реципієнт) розвивається за рахунок плода-донора внаслідок наявності пупкових артеріо-артеріальних анастомозів. У цьому разі в плода-донора зазвичай не буває структурних аномалій, але можуть бути ознаки водянки, плід-реципієнт завжди з множинними аномаліями, несумісними з життям: можуть бути відсутні голова і серце (або значні дефекти цих органів, наприклад рудиментарне серце).

Прогноз для плода-донора також несприятливий: за відсутності внутрішньоутробної корекції смертність досягає 50 %. Єдина можливість зберегти життя плода-донора – фетотид плода-реципієнта (лігування пуповини). Внутрішньоутробна загибель одного з плодів при багатоплідній вагітності може спостерігатися в будь-якому терміні гестації, і результатом цього можуть бути «відмирання» одного плідного яйця в I триместрі, що відзначають у 20 % спостережень, та «паперовий плід» у II триместрі вагітності. Середня частота загибелі одного або обох плодів на ранніх термінах гестації становить 5 % (2 % при одноплідній вагітності). Частота пізньої (в II і III триместрах вагітності) внутрішньоутробної загибелі одного з плодів становить 0,5–6,8 % при двійнях та 11,0–17,0 % – при трійнях.

Основні причини пізньої внутрішньоутробної загибелі при монохоріальній плацентазії – СФФТ, а при біхоріальній – ЗРП та оболонкове прикріплення пуповини. Водночас частота внутрішньоутробної загибелі плода при монохоріальних двійнях удвічі перевищує таку при біхоріальній багатоплідній вагітності.

У разі загибелі одного з плодів у I триместрі вагітності у 24 % спостережень може загинути й другий чи відбувається мимовільний аборт, однак у більшості

спостережень можлива відсутність несприятливих наслідків для розвитку другого плода.

У разі загибелі одного з плодів у II–III триместрах вагітності можливе передчасне переривання вагітності внаслідок виділення «мертвою» плацентою цитокінів та простагландинів. Величезний ризик для виживання плода становлять і пошкодження головного мозку, що обумовлено вираженою гіпотензією внаслідок перерозподілу крові («кровотечі») від живого плода у фетоплацентарний комплекс загиблого.

При внутрішньоутробній загибелі одного з плодів при дихоріальних двійнях оптимальним вважають пролонгування вагітності (рис. 4). При монохоріальному типі плацентації єдиний вихід для порятунку життєздатного плода – кесарів розтин, проведений якнайшвидше після загибелі одного з плодів, коли ще не сталося пошкодження головного мозку плода, який вижив. При внутрішньоутробній загибелі одного з плодів із монохоріальних двійнят на більш ранніх термінах (до досягнення життєздатності) методом вибору є негайна оклюзія пуповини мертвого плода.

Тактика ведення багатоплідної вагітності з УВР плода, залежить від ступеня вираженості вади, гестаційного віку плода на момент діагностики і, що особливо важливо, типу плацентації. При біхоріальних двійнях можливий селективний фетоцид хворого плода (внутрішньосерцеве уведення розчину калію хлориду під контролем УЗД), проте, враховуючи небезпечність проведення інвазивної процедури, при абсолютній летальності вади (наприклад, аненцефалії) необхідно розглядати питання і про очікувальну тактику з метою зниження ризику проведеної процедури для другого плода.



Рисунок 4 – Біхоріальні двійнята. Антенатальна загибель одного з плодів на 22-му тижні

При монохоріальній плацентації наявність міжплодових трансплацентарних анастомозів виключає можливість селективного фетоцида з використанням розчину калію хлориду зважаючи на небезпеку його потрапляння від загиблого плода живого. При монохоріальних двійнятах використовують інші методи фетоциду хворого плода: перев'язування пуповини при фетоскопії, ендоскопічну лазерну коагуляцію, введення під ехографічним контролем тромбогенної спіралі, емболізацію хворого плода. Оптимальною тактикою ведення монохоріальних двійнят при дискордантності щодо УВР вважають оклюзію судин пуповини хворого плода (рис. 5).



Рисунок 5 – Ендоскопічна оклюзія судин пуповини

Зрощені близнюки – специфічна вада розвитку, характерна для монохоріальної моноамніотичної вагітності. Це рідкісна патологія, частота якої становить 1 % при монохоріальних двійнятах. До найбільш частих типів зрощення відносять: торакопагі (зрощення в ділянці грудної клітки), омфалопагі (зрощення в ділянці пупка і хряща мечоподібного відростка), краніопагі (зрощення гомологічними частинами черепа), пігопагі й ішіопагі (з'єднання бічних і нижніх відділів куприка і крижів), а також неповну розбіжність (роздвоєння лише в одній частині тіла). Прогноз для зрощених близнюків залежить від місця, ступеня з'єднання і наявності супутніх вад розвитку. У зв'язку з цим для більш точного встановлення потенційної можливості виживання дітей і їх поділу, крім УЗД, необхідні такі додаткові методи дослідження, як ехокардіографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ).

При внутрішньоутробно діагностованих (у ранні терміни) зрослих двійнятах вагітність переривають. За можливості хірургічного поділу новонароджених та згоди матері вибирають очікувальну тактику під час ведення такої вагітності. Хромосомну патологію при двояйцевій багатоплідній вагітності (у кожного плода) спостерігають із такою самою частотою, як і при одноплідній, у цьому разі можливість ураження щонайменше одного з плодів подвоюється. В однойцевих двійнят ризик хромосомної патології такий самий, як і при одноплідній вагітності, і в більшості спостережень уражаються обидва плода.

Якщо тактика ведення вагітних із двійнятами при діагностованій трисомії обох плодів однозначна – переривання вагітності, то при дискордантності плодів стосовно хромосомної патології можливі або селективний фетоцид хворого плода, або пролонгування вагітності без будь-якого втручання. Тактика повністю ґрунтується на відносному ризику селективного фетоциду, який може стати причиною викидня, передчасних пологів, а також загибелі здорового плода. Питання про пролонгування вагітності з виношуванням свідомо хворої дитини потрібно вирішувати з урахуванням бажання вагітної та її родини.

За даними великого Данського когортного дослідження (2008), вагітність монохоріальними двійнятами порівняно з дихоріальними супроводжується достовірно вищим ризиком: перинатальної смертності – 11,6 % при монохоріальних двійнятах та 5 % при дихоріальних; внутрішньоутробної загибелі плода після 32 тижнів; некротизуючого ентероколіту; тяжкого дискордантного розвитку плодів (> 20 %). Специфічним ускладненням багатоплідної вагітності є антенатальна загибель одного з плодів. За даними деяких авторів, на 10 вагітностей двійнятами припадають лише одні багатоплідні пологи. На основі УЗ-досліджень у ранні терміни вагітності

встановлено, що в окремих випадках відбувається елімінація одного з плідних яєць (у 20–30 % випадків). Причиною може бути анембріонія чи загибель одного ембріона, який у міру прогресування вагітності піддається поступовій резорбції. Цей феномен відомий, як феномен «зниклого близнюка» (vanishing twin) і спостерігається частіше в перші 7 тижнів гестації. При монохоріальних двійнятах завмерлий плід (4–12 % випадків) «нікуди не зникає», а його загибель супроводжується різким зниженням артеріального тиску (АТ) в судинному руслі, різкою трансфузією крові, гострою гіпоксією головного мозку і перинатальним ураженням ЦНС у плода, який вижив. Причинами антенатальної загибелі в II чи III триместрі можуть бути виражена плацентарна недостатність, хромосомні аномалії, уроджені вади розвитку, СФФТ, а також так звані дискордантні стани плодів, коли пошкоджувальні фактори екзо- чи ендогенного походження діють переважно на один плід. Смерть одного з близнюків поєднується з високим ризиком захворюваності та смертності другого близнюка, особливо у випадку монохоріальних двійнятах. Ведення вагітності при антенатальній загибелі плода залежить від терміну гестації і типу плацентації та повинно бути індивідуалізованим. Більшість акушерів дотримуються очікувальної тактики при ретельному спостереженні за станом іншого близнюка і вагітної жінки (доплерометрія та біофізичний профіль у динаміці). Через неможливість попередити передчасні пологи і народження 1-го плода до 24 тижнів гестації, згідно з існуючим європейським досвідом (Португалія, Нідерланди) 2-й (3-й) може залишатися в матці, у цьому разі вагітність пролонгується і виживання 2-го плода досягає 60 %, а після 29 тижнів гестації – до 90 % (B. Arabin).

Дискордантний ріст плодів (ДРП) та малий для гестаційного віку плід (МГВП/ЗРП)

МГВП/ЗРП – показник відповідності розмірів плода терміну гестації.

Малий для гестаційного віку плід (МГВП) – розміри плода менше ніж 10-й перцентиль для даного терміну гестації.

МГВП – неоднорідна група плодів:

1) 50–70 % конституційно маленький плід (не хворий);

2) власне ЗРП (хворий):

– 10–15 % – справжня ЗРП ;

– 5–10 % – хромосомні / структурні аномалії, внутрішньоутробні інфекції (краснуха, токсоплазмоз тощо).

ДРП – це різниця між очікуваними масами плодів, виражена у відсотках.

Формула для розрахунку дискордантного росту плодів при багатоплідності:

$$\text{ДРП} = \frac{\text{ПМ БП} - \text{ПМ МП}}{\text{ПМ БП}} \cdot 100 \%,$$

де ПМ БП – передбачувана маса більшого плода;

ПМ МП – передбачувана маса меншого плода.

Різниця в передбачуваних масах плодів (ПМП) менше ніж 10 % – плоди кордантні.

Різниця більше ніж 10–20 % – фізіологічна дискордантність.

Різниця більше ніж 20 % – патологічна дискордантність: може підвищувати ризик перинатальних ускладнень, а в разі появи у I триместрі може свідчити про хромосомні аномалії. На 332 % підвищує ризик ЗРП.

Перинатальні наслідки залежать від маси кожного плода при народженні, а не від різниці щодо їх мас. Поєднання ДРП та МГВП/ЗРП підвищує комбінований ризик тяжкої неонатальної захворюваності та смертності в 7,7 раза. Виявлення плодів із МГВП/ЗРП є найголовнішим напрямком ведення дискордантних двійнят. Поєднання

ДРП і МГВП/ЗРП – абсолютне показання до госпіталізації та розродження на III рівні надання акушерської допомоги.

Ведення вагітності при антенатальній загибелі плода залежить від терміну гестації й типу плацентації і повинно бути індивідуалізованим. Частота монохоріального типу плацентації при ВЗОП становить від 50 % до 70 %. Смерть одного з близнюків поєднується з високим ризиком захворюваності та смертності іншого близнюка, особливо у разі монохоріальних двійнят. Ризик подальшої загибелі чи пошкодження головного мозку другого близнюка при ВЗОП у II чи III триместрі при дихоріальному типі плацентації становить 5–10 %, у той час як при монохоріальному – 25 % [5, 100, 206, 256, 270, 273, 274]. Такий високий відсоток несприятливих перинатальних наслідків пояснюється тим, що при монохоріальних двійнятах, крім недоношеності, значний ризик для плода, який вижив, становлять епізоди вираженої гіпотензії як наслідку перерозподілу крові від живого плода до кровоносного русла загиблого [5, 100, 256, 268, 270, 273, 274, 279].

У разі внутрішньоутробної загибелі одного з плодів при дихоріальних двійнятах оптимальним вважають пролонгування вагітності. При монохоріальному типі плацентації єдиний вихід для порятунку життєздатного плода – кесарів розтин, проведений якнайшвидше після загибелі одного з плодів, коли ще не сталося пошкодження головного мозку плода, який вижив. При внутрішньоутробній загибелі одного з плодів із монохоріальних двійнят на більш ранніх термінах (до досягнення життєздатності) методом вибору є негайна оклюзія пуповини мертвого плода [5, 9, 124, 150, 160, 161, 171, 182, 186–187, 212, 213, 256].

Щодо тактики ведення вагітності в разі ВЗОП, необхідно зважити ризик для матері та плода, який вижив,

стосовно продовження вагітності й усі ризики для новонародженого, пов'язані з морфофункціональною незрілістю [5, 9, 100, 171, 178, 186–187]. Виявлення уроджених вад розвитку в обох плодів також потребує переривання вагітності. За наявності уродженої вади розвитку в одного плода з двійнят питання переривання вагітності є дискусійним [9, 187, 199, 265].

Багато дослідників відзначають велику частоту уроджених вад розвитку при багатоплідній вагітності порівняно з одноплідною (і частіше в монозиготних близнюків). При двійнятах УВР трапляються в 4–6 % випадків, що вдвічі частіше, ніж при вагітності одним плодом. Аномалією, характерною лише для багатоплідної вагітності, є зрощені близнюки. Це рідкісне ускладнення, частота якого становить 1 випадок на 300 000–100 000 живонароджених. Діагностика цієї патології здійснюється за допомогою УЗ-дослідження, амніоскопії, комп'ютерної томографії та МРТ.

Виходячи з вищевикладеного можна зробити висновок, що вагітність і пологи в жінок із БВ в здебільшого проходять ускладнено й супроводжуються частими акушерськими втручаннями. Основними ускладненнями є передчасне переривання вагітності. Різноманітність клінічних проявів патологічного перебігу вагітності безсумнівно пов'язана з функціональним станом системи «мати – плацента – плід». Отже, діагностичні заходи можуть бути обґрунтованими лише тоді, коли вони спрямовані на виявлення ранніх динамічних порушень у цій системі в жінок із БВ, що підкреслює актуальність досліджень у цьому напрямку.

1.4 Стан неонатальної адаптації новонароджених при багатоплідній вагітності

Багатоплідну вагітність відносять до високого ризику перинатальної патології. Рівень перинатальних втрат залишається стабільно високим, не має тенденції до зниження і потребує розроблення заходів як соціального, так і медичного характеру [5, 64, 76, 80, 100, 145]. Неонатальні втрати не залежать від хоріальності й зумовлені переважно незрілістю. Результати проведених досліджень немовлят свідчать про чітко виражену кореляційну залежність між основними параметрами фізичного розвитку новонароджених із двійнят та їх гестаційним віком. Діти, народжені з масою менше ніж 1 500,0 г, у 200 разів частіше помирають у ранньому неонатальному періоді, а якщо виживають, то в 10 разів частіше мають неврологічні й соматичні ускладнення, ніж діти, народжені з масою більше ніж 2 500,0 г. Захворюваність новонароджених із двійнят в чотири рази вища, ніж при одноплідній вагітності, це пов'язано зі значною кількістю ускладнень антенатального періоду [5, 24, 148].

Маса тіла монохоріальних близнюків за середніми показниками для певного гестаційного терміну відрізняється від маси новонароджених при дихоріальних двійнятах. Простежуючи динаміку зростання ваги плодів при багатоплідності, ряд авторів зазначає певну закономірність. Так, до 28-го тижня вагітності в середньому вага кожного плода з двійнят приблизно відповідає масі плода при одноплідній вагітності, в подальшому швидкість зростання маси близнюків сповільнюється, і вже після 33-го тижня гестації середня вага плода при багатоплідній вагітності зменшується на 20 % порівняно з одноплідною. Після 28 тижнів середня вага

плодів при монохоріальних двійнятах є достовірно нижчою за показники при дихоріальних двійнятах. Ця різниця зумовлює розвиток більшої кількості гіпотрофії у новонароджених при монохоріальних двійнятах, що в 1,6 раза перевищує цей показник при дихоріальних двійнятах. Крім фізіологічних причин, пов'язаних із недостатністю функціонального внутрішньоматкового простору, для плодів при багатоплідності це може бути пов'язаним і з патологічними чинниками, до яких відносять плацентарну дисфункцію та розвиток затримки росту одного чи двох плодів, а також дискордантний розвиток плодів унаслідок специфічних ускладнень, характерних для багатоплідної вагітності, таких як синдром фето-фетальної трансфузії [5, 100, 186, 251, 256, 259, 267, 273].

Моніторинг росту плодів є важливим компонентом антенатального спостереження при багатоплідній вагітності. Часто при багатоплідній вагітності спостерігається диспропорція щодо фетометричних показників, це може виявлятися вже з 16–24-го тижнів вагітності. Дискордантний ріст плодів – це різниця маси плодів, що визначається за допомогою ультразвукової фетометрії та виражається у відсотках від маси тіла більшого з близнюків. Частота дискордантності трапляється від 15 % до 29 % [175]. Дискордантний розвиток близнюків спостерігається при монохоріальному типі плацентації майже в кожному випадку, при дихоріальних двійнятах – у кожному третьому випадку [5, 100, 186, 256, 267].

За умови різниці очікуваної маси плодів при двійнятах менше ніж на 10 % близнюки вважаються конкордантними. Біологічною або фізіологічною вважається дискордантність, за якої різниця ваги плодів становить 10–20 %, за біологічної дискордантності обидва плоди можуть бути в задовільному стані за даними

функціональних методів дослідження (доплерометрія, біофізичний профіль, кардіотокографія) [66, 100, 208]. Існують різні погляди на проблему дискордантного росту плодів. Дискордантність більше ніж 20 % вважається патологічною, тобто такою, що має клінічне значення та збільшує ризик несприятливих наслідків для гестаційного перебігу, може впливати на стан плода, у зв'язку з цим збільшує ризик неонатальних ускладнень [5, 100, 195, 205, 225]. За умови різниці в масі плодів на момент народження понад 25 % показники перинатальної смертності зростають на 40–80 % порівняно з близнюками, різниця маси яких менша за 10 %. Поява дискордантності в першому триместрі вагітності є несприятливою прогностичною ознакою, що може свідчити про наявність уроджених вад розвитку плода [5, 174, 250, 272].

Ембріональна смертність і захворюваність при багатоплідній вагітності є високою і тісно пов'язана з вагою плодів та їх гестаційним терміном при народженні. Більшість авторів недоношеність пов'язують із мертвонародженням. Так, на частку недоношених дітей припадає 50 % випадків мертвонароджених. У структурі ранньої неонатальної смертності недоношені новонароджені становлять 60–70 %, 65–75 % – це частка недоношених у структурі дитячої смертності. Недоношені діти у 20–30 разів частіше помирають у перші тижні життя. Перинатальна смертність у випадку передчасних пологів у 33 рази вища, ніж при термінових пологах, а мертвонародженість серед глибоконедоношених вища у 18–22 рази [21, 20, 24, 100, 224, 281].

Неврологічні ускладнення – основна проблема неонатального періоду при недоношеності. Найбільша кількість неврологічних ускладнень спостерігається в недоношених дітей і дітей, народжених із затримкою росту, а при багатоплідній вагітності – також унаслідок

синдрому фето-фетальної гемотрансфузії. Серед неврологічних ускладнень у недоношених дітей, які вижили, дитячий церебральний параліч діагностується у 8–10 %, у 5–8 % – розумова відсталість, близько 2–3 % мають уроджену глухоту та сліпоту, декомпенсована гідроцефалія трапляється в 4–5 % спостережень, 2–3 % мають епілепсію. Церебральний параліч трапляється при багатоплідній вагітності в чотири рази частіше, ніж при одноплідній [15, 212–214, 251, 258].

Згідно з даними сучасної медичної статистики при одноплідній вагітності найчастішими причинами малюкової смертності є перинатальні інфекції – 0,4 %, перинатальні стани (недоношеність, дискордантний ріст, затримка росту одного чи кількох плодів та ін.) – 2,6 %, та уроджені вади розвитку – 1,5 %; при багатоплідній вагітності ці показники зростають у кілька разів і становлять 1,7; 21,5 та 3,8 % відповідно [17, 29, 87, 205]. Серед тяжких неонатальних захворювань при багатоплідній вагітності, що призводять до ранньої неонатальної загибелі новонароджених, переважають внутрішньошлуночкові крововиливи, дихальна недостатність, реалізація внутрішньоутробної інфекції з розвитком уродженої пневмонії, сепсис, некротизуючий ентероколіт [63, 202, 205].

Розділ 2

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності й пологів у жінок із багатоплідністю

За даними «Обласного інформаційно-аналітичного центру медичної статистики м. Суми», за період із 2012 до 2018 року кількість багатоплідних пологів у Сумській області становила 673 випадки, більша частина з яких (481 пологи) проведені в Сумському обласному клінічному перинатальному центрі, серед багатоплідних пологів трійнята були в чотирьох вагітних. За цей період простежується стабільно висока частота багатоплідних пологів, проте у 2018 році відзначене зменшення їх кількості, що зумовлено зниженням загальної кількості пологів (рис. 6).

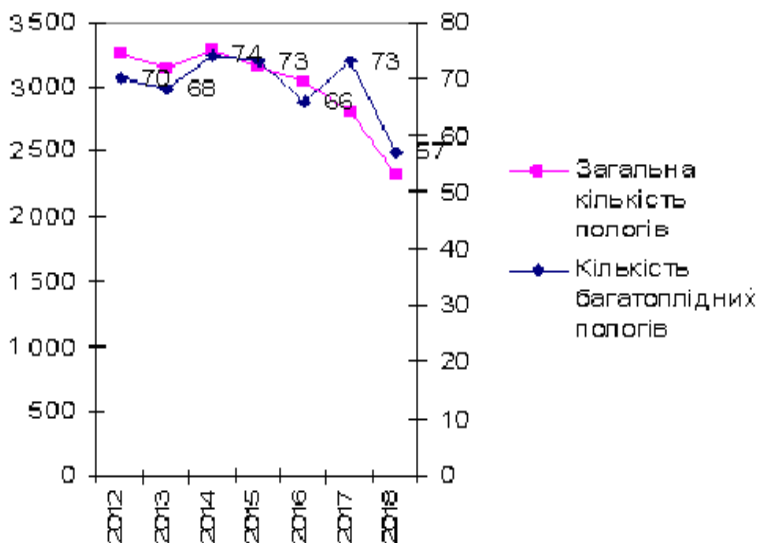


Рисунок 6 – Частота багатоплідних пологів за даними Сумського обласного клінічного перинатального центру (2012–2018 рр.)

Відповідно до поставлених завдань було проведене ретроспективне дослідження історій вагітності та пологів 477 жінок із багатоплідною вагітністю і здійснено порівняльний аналіз із даними 100 пацієнток із фізіологічною одноплідною вагітністю. Проведене порівняльне оцінювання одержаних даних із результатами попередніх наукових досліджень. Серед вагітних із багатоплідністю 28 (5,9 %) жінок мали монохоріальних, моноамніотичних, 156 (32,7 %) – монохоріальних діамніотичних, та 293 (61,4 %) жінки – дихоріальних діамніотичних двійнят. Серед вагітних із багатоплідністю частка жінок, які мали вагітність, що настала внаслідок застосування ДРТ, становила 119 (24,9 %).

Із метою уточнення ролі анамнестичних чинників у розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності ми проаналізували роль спадкової схильності, віку, паритету, екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань, інфекцій, що передаються статевим шляхом, особливостей репродуктивного анамнезу (частота пізніх викиднів та передчасних пологів, репродуктивні втрати), перинатальних наслідків при попередніх вагітностях. У процесі ретроспективного дослідження вивчені особливості соціального анамнезу, паритету, гінекологічної та соматичної патології, перебігу попередніх вагітностей і пологів, а також стан новонароджених при багатоплідній вагітності порівняно з одноплідною.

Медико-соціальна характеристика пацієнток із багатоплідною вагітністю характеризується переважанням жінок, які повторно народжували, – 349 (73,2 %) (OR = 6,06; 95 % CI: 3,79–9,7; $p < 0,05$), у групі з одноплідною вагітністю їх частка становила 31 %. Середній вік вагітних із багатоплідністю становив $(32,3 \pm 5,2)$ року і перебував у діапазоні від 16 до 46 років, у жінок

з одноплідною вагітністю середній вік становив ($26,7 \pm 4,3$) року, що підтверджують дані літератури про настання спонтанної багатоплідної вагітності в більш пізньому репродуктивному віці та в пацієток, які повторно народжували [89]. Під час ретроспективного дослідження та проведення порівняльного аналізу було з'ясовано, що фактором ризику виникнення спонтанної багатоплідної вагітності є спадковість, адже багатоплідність часто трапляється в подружніх пар, у яких хтось із батьків народжений від багатоплідної вагітності, при цьому генотип матері має домінуючу роль, у наших дослідженнях спадковий фактор становив 41,9 %.

Преморбідний фон, особливості соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу і паритет створюють передумови для перебігу гестаційного процесу, пологів, післяпологового періоду та процесу неонатальної адаптації. За допомогою ретроспективного дослідження особливостей клінічного перебігу вагітності виявили, що БВ здебільшого проходила на фоні високого індексу соматичної патології – 294 (61,6 %), що у 2,5 раза збільшувало шанси розвитку гестаційних ускладнень порівняно з одноплідною вагітністю (OR = 2,51; 95 % CI: 1,26–7,06; $p < 0,05$), та 39 (39,0 %) пацієток з одноплідною вагітністю. Частка захворювань серцево-судинної системи достовірно перевищувала показники групи з одноплідною вагітністю і становила 82 (27,9 %) (OR = 2,83; 95 % CI: 1,47–5,45; $p < 0,05$) порівняно з 12,0 % та достовірно не відрізнялася при монохоріальних і дихоріальних двійнятах – 34 (18,5 %) та 48 (16,4 %) відповідно. У переважній більшості це артеріальна гіпертензія, вегетосудинна дистонія за гіпертензивним типом, хронічна венозна недостатність, що можуть бути проявами вікових змін у цієї категорії жінок.

Патологія сечовидільної системи втричі перевищувала

показники контрольної групи і становила 59 (20,1 %) (OR = 3,33; 95 % CI: 1,46–7,56; $p < 0,05$) порівняно із 7,0 %. Достовірної відмінності між групами з монохоріальними та дихоріальними двійнятами не виявлено – 23 (12,5 %) та 36 (12,3 %) відповідно. Найчастіше серед захворювань сечовидільної системи спостерігалися пієлонефрит, цистит, сечокам'яна хвороба, що може бути результатом вікових змін та проявами метаболічних порушень. Вагому частку серед екстрагенітальних захворювань становила ендокринна патологія – 55 (18,7 %) (OR = 4,37; 95 % CI: 1,69–11,25; $p < 0,05$), що достовірно відрізнялося від показника контрольної групи (5,0 %), причому в групі з дихоріальними двійнятами вона становила 35 (11,9 %) випадків та 20 (10,9 %) – у групі з монохоріальними двійнятами, достовірна відмінність між групами відсутня. Високий індекс ендокринної патології в жінок із багатоплідною вагітністю міг бути фоном для розвитку порушень репродуктивної сфери та призвести до безплідності в подружніх парах.

Решту захворювань становили залізодефіцитна анемія в анамнезі – 48 (16,3 %), захворювання шлунково-кишкового тракту – 34 (11,6 %), патологія органів зору – 16 (5,4 %), що достовірно не відрізнялися між одно- та багатоплідною вагітністю.

Ретроспективний аналіз репродуктивного анамнезу виявив значний відсоток гінекологічної патології в жінок із багатоплідною вагітністю – 259 (54,3 %), що у 2,4 раза збільшувало ризик гестаційних ускладнень (OR = 2,41; 95 % CI: 1,53–3,79; $p < 0,05$), особливо це стосувалося групи вагітних із дихоріальними двійнятами, в яких мало місце застосування ДРТ із приводу безплідності. Захворювання репродуктивної системи були у 2,4 раза частішими, ніж при одноплідній вагітності, в контрольній групі кількість здорових становила 67,0 % (рис. 7).

У групі вагітних із монохоріальними двійнятами кількість здорових переважала відповідну кількість у групі з дихоріальними двійнятами – 97 (52,7 %) порівняно із 121 (41,3 %). У структурі гінекологічної патології переважали хронічні запальні захворювання геніталій, у вагітних із монохоріальним типом плацентації їх відсоток становив 40 (21,7 %) (OR = 2,8; 95 % CI: 1,3–6,06; $p < 0,05$), у групі з дихоріальними двійнятами – 113 (38,6 %) (OR = 6,34; 95 % CI: 3,07–13,09; $p < 0,05$), у контрольній групі – 9,0 % випадків.

Окрім запальних захворювань геніталій, спостерігалися також порушення менструальної функції, лейоміома матки, генітальний ендометріоз, патологія шийки матки. В анамнезі у жінок із багатоплідною вагітністю відзначено значний відсоток інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ); при монохоріальних двійнятах становили 21 (11,4 %) (OR = 1,71; 95 % CI: 0,7–4,17; $p < 0,05$) випадок, у жінок із дихоріальними двійнятами – 58 (19,8 %), (OR = 3,27; 95 % CI: 1,44–7,44; $p < 0,05$) випадків, у вагітних групи контролю – 7,0 % випадків, ($p < 0,05$). У пацієток із багатоплідною вагітністю внаслідок застосування ДРТ обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез мав місце у 119 (100 %) випадках, оскільки саме це й стало причиною застосування ДРТ. У частини жінок із багатоплідністю, здебільшого це пацієтки, вагітність у яких настала завдяки застосуванню ДРТ, в анамнезі відзначено великий відсоток оперативних втручань на органах репродуктивної системи.

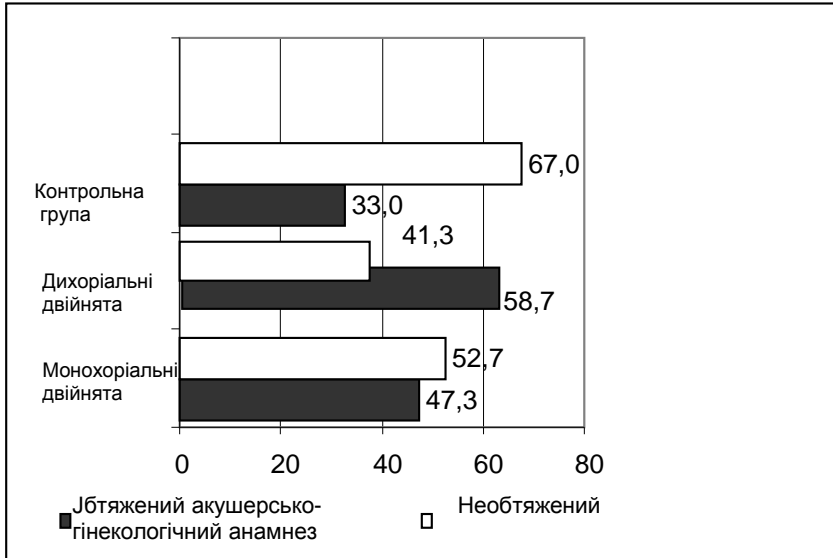


Рисунок 7 – Аналіз гінекологічної захворюваності в жінок із багатоплідною вагітністю

Оперативні втручання на органах репродуктивної системи в анамнезі жінок із багатоплідною вагітністю мали місце в 104 (21,8 %) випадках, у пацієток із монохоріальними двійнятами – у 27 (14,7 %) випадках, у групі з дихоріальними двійнятами відсоток оперативних втручань був удвічі більшим і становив 77 (26,3 %), у структурі переважали операції на придатках матки – 36,5 % випадків (одно чи двобічна тубектомія, сальпінгооваріолізис із хромогідротубацією), операції на матці в обсязі консервативної міомектомії при лікуванні лейоміоми матки (23,1 %) чи гістерорезектоскопічні втручання (поліп ендометрія, роз’єднання синехій) – 18,3 %, резекція кісти чи лапароскопічна вапоризація яєчника – 16,3 %, інші – 5,8 %. Частка оперативних втручань на органах репродуктивної системи при багатоплідності, яка виникла внаслідок

застосування ДРТ, становила 95 (79,8 %) випадків. У жінок з одноплідною вагітністю частка оперативних втручань на репродуктивних органах була достовірно меншою і становила 5,0 % (рис. 8).

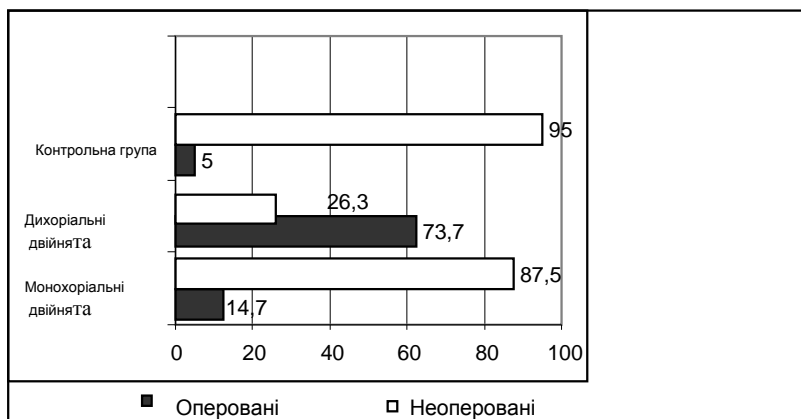


Рисунок 8 – Оперативні втручання на матці й придатках

Однією з найважливіших соціальних, медичних та морально-етичних проблем є безплідний шлюб у подружніх парах. Безплідність в анамнезі жінок із БВ спостерігали достовірно частіше порівняно з одноплідною – 20,5 % (OR = 4,09; 95 % CI: 1,74–9,62; $p < 0,01$) порівняно із 6,0 %.

У 98 (82,4 %) обстежених із багатоплідністю, яким були застосовані допоміжні репродуктивні технології, мала місце первинна безплідність, тривалість якої досягала від 2 років до 15 років і становила в середньому ($6,9 \pm 0,7$) року. При ятрогенній багатоплідності вторинна безплідність становила 21 (17,6 %) жінку. Тривалість вторинної безплідності ($6,7 \pm 0,5$) року. У пацієток з одноплідною вагітністю безплідність в анамнезі мали 2,0 % жінок,

тривалість його становила ($5,3 \pm 0,3$) року, це два випадки вторинної безплідності після позаматкової вагітності на тлі хронічного сальпінгоофориту, правобічної тубектомії.

Серед причин первинної безплідності переважав трубно-перитонеальний фактор, що становив 64 (53,8 %) безплідні пари. Це пояснюється наявністю хронічних запальних захворювань придатків в анамнезі, непрохідністю маткових труб, проведених хірургічних втручань на придатках, зокрема з приводу ектопічної вагітності. Наступним є ендокринний фактор, що становив 41 (34,5 %) безплідну пару. Імунологічний фактор безплідності мав місце в 9 (7,6 %) випадках, у 5 (4,1 %) – спостерігався чоловічий фактор.

Аналітичне оцінювання вагомості репродуктивного анамнезу в розвитку гестаційних ускладнень у жінок із багатоплідністю дозволило припустити, що кількість пізніх мимовільних викиднів майже вдвічі збільшує ризик невиношування вагітності (OR = 2,38; 95 % CI: 1,23–4,61; $p < 0,05$); висока частка передчасних пологів в анамнезі в чотири рази збільшує шанси невиношування (OR = 4,32; 95 % CI: 2,48–7,50; $p < 0,05$). Менш виражені відхилення продемонстрували частоту завмерлих вагітностей, що була у 2,6 рази вищою при багатоплідній вагітності (OR = 2,66; 95 % CI: 1,16–6,10; $p < 0,05$), ектопічну вагітність (OR = 3,39; 95 % CI: 0,77–14,85; $p < 0,05$), артифіціальні аборти (OR = 2,45; 95 % CI: 1,38–4,36; $p < 0,05$). У контрольній групі частка артифіціальних абортів була достовірно нижчою і становила 17,0 % ($p < 0,05$).

Згідно з результатами ретроспективного дослідження виявлена більша частка прогностично несприятливих наслідків у групі пацієток із дихоріальними діамніотичними двійнятами, що має чіткий кореляційний зв'язок із використанням у цієї категорії пацієток допоміжних репродуктивних технологій. Достовірно вища

частка запальних захворювань (OR = 6,34; 95 % CI: 3,07–13,09; $p < 0,05$), інфекцій, що передаються статевим шляхом (OR = 3,27; 95 % CI: 1,44–7,44; $p < 0,05$), безплідності в анамнезі (OR = 4,09; 95 % CI: 1,74–9,62; $p < 0,01$) та операцій на органах репродуктивної системи пояснює причину застосування ДРТ у цій групі вагітних, оскільки саме обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез став причиною застосування ДРТ у 119 (24,9 %) вагітних, більшість із яких (79,8 %) мали дихоріальних діамніотичних двійнят. Перебіг багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій був більш несприятливим, ніж при спонтанних двійнятах, та відрізнявся більшою кількістю гестаційних ускладнень, тому вагітність унаслідок застосування ДРТ стала критерієм виключення в нашому проспективному дослідженні.

Часто екстрагенітальна патологія та наявність в анамнезі гінекологічних захворювань є тим несприятливим фоном, на якому виснажуються можливості всіх адаптаційних механізмів, призводячи до швидкої декомпенсації стану вагітної та розвитку як гестаційних ускладнень, так і ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді.

Згідно з даними ретроспективного дослідження, яке ми провели, необхідно зазначити, що характерною особливістю багатоплідної вагітності є її ускладнений перебіг, який простежується у 368 (77,1 %) (OR = 11,3; 95 % CI: 6,77–18,86; $p < 0,05$) жінок і лише у 22,9 % вагітних спостерігався її фізіологічний перебіг. При одноплідній вагітності патологічний перебіг вагітності відзначений у 23,0 % жінок. Пріоритетне місце серед гестаційних ускладнень займає загроза переривання вагітності. Частота її виникнення в I триместрі при багатоплідності була достовірно вищою за показники одноплідної вагітності й

становила 264 (55,3 %) випадки, причому в групі з монохоріальними двійнятами – 97 (52,7 %) випадків (OR = 3,5; 95 % CI: 2,05–6,07; $p < 0,05$), у групі з дихоріальними двійнятами – 167 (57,0 %) (OR = 4,19; 95 % CI: 2,51–7,01; $p < 0,05$), простежується достовірна різниця порівняно з контрольною групою, де кількість випадків становила 24 (24,0 %). Значний відсоток загрози переривання вагітності в групі з дихоріальними двійнятами зумовлений великою часткою жінок з індукованою багатоплідністю, що настала на тлі недостатності лютеїнової фази та супроводжується гестагенною недостатністю, тому всім пацієнткам проводили гормональну терапію.

Порівнюючи терміни виникнення загрози переривання вагітності, ми звернули увагу на те, що найбільша питома вага її припадає на 12–28 тижнів гестації, досить часто спостерігається розвиток симптомів загрози аборту й раніше, тобто терміном до 12 тижнів. У жінок зі спонтанною одноплідною вагітністю це ускладнення частіше траплялося в першому триместрі та поступово знижувалося в міру прогресування вагітності. Зазвичай загроза переривання вагітності в I триместрі виявлялася вагінальною кровотечею різної інтенсивності, пов'язаною з частковим відшаруванням хоріона. Відзначено, що вагінальна кровотеча спостерігалася з однаковою частотою у вагітних як при монохоріальному, так і при дихоріальному типі плацентації та була фактором ризику передчасного переривання вагітності. Після 12 тижнів простежувалося зниження кількості випадків вагінальної кровотечі в обстежуваних вагітних, частіше вони були зумовлені відшаруванням плаценти або структурними змінами шийки матки внаслідок її неспроможності.

У II та III триместрах частота загрози передчасних пологів залишалася на попередньому рівні й достовірно

перевищувала показники контрольної групи, спостерігалася у 276 (57,9 %) вагітних із двійнятами (OR = 5,85; 95 % CI: 3,43–9,96; $p < 0,05$) порівняно з 19,0 % при одноплідній вагітності, причому у вагітних із монохоріальними двійнятами її показник становив 116 (63,0 %), а при дихоріальних – 113 (38,6 %) випадків (OR = 2,71; 95 % CI: 1,85–3,97; $p < 0,05$). Відношення шансів між групами з монохоріальними і дихоріальними двійнятами демонструють достовірну різницю показників цих груп. Отже, при монохоріальних двійнях частота загрози передчасних пологів утричі перевищує показники групи з дихоріальними двійнятами, що спричиняє високий ризик перинатальної патології в жінок із монохоріальними двійнятами, пов'язаної з недоношеністю. Це підтверджують дані численних вітчизняних та зарубіжних публікацій. Кількість передчасних пологів у вагітних із багатоплідністю становила 52,5 %, причому в жінок із монохоріальними двійнятами 67,4 % випадків, при дихоріальних двійнях – 38,2 % (OR = 3,33; 95 % CI: 2,26–4,92; $p < 0,05$).

Установлена кореляційна залежність між сонографічним укороченням шийки матки, виявленим при трансвагінальній ультразвуковій цервікометрії терміном 16–21 тиждень вагітності та розвитком спонтанних передчасних пологів. За умови укорочення шийки матки < 27 мм розвивалися спонтанні передчасні пологи до 34 тижнів вагітності і становили 42,9 % випадків при монохоріальних та 16,4 % – при дихоріальних двійнях, укорочення шийки матки до < 20 мм супроводжувалося розвитком дуже ранніх передчасних пологів, що мали місце в 11,4 % випадків при монохоріальних та в 3,1 % – при дихоріальних двійнях.

Пацієнтки із загрозою передчасних пологів перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні

патології вагітних та отримували терапію згідно з клінічним протоколом з акушерської допомоги «Передчасні пологи» (Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 року), що дозволяло пролонгувати вагітність на $(16,2 \pm 2,4)$ дня. Простежувався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між перинатальними наслідками й термінами виникнення загрози переривання вагітності ($r = 0,56; p < 0,05$).

Частим ускладненням, виявленим при багатоплідній вагітності, була анемія, причому в першому триместрі вагітності її спостерігали однаковою мірою в більшій половині жінок: у групі з МД – у 89 (48,4 %) жінок, ($OR = 3,32; 95 \% CI: 1,9-5,78; p < 0,05$), у групі з ДД – у 122 (41,6 %) вагітних ($OR = 2,52; 95 \% CI: 1,49-4,28; p < 0,05$), у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і відзначений у 22,0 % вагітних ($p < 0,05$). У другій половині вагітності частка ЗДА становила 253 (53,0 %) ($OR = 3,78; 95 \% CI: 2,29-6,22; p < 0,05$), що майже втричі перевищувало показники одноплідної вагітності (23,0 %), причому в жінок із монохоріальними двійнятами – 95 (51,6 %) ($OR = 3,57; 95 \% CI: 2,06-6,18; p < 0,05$) та 158 (53,9 %) ($OR = 3,91; 95 \% CI: 2,33-6,58; p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах, достовірної різниці між показниками моно- і дихоріальних двійнят не простежували. Анемія є характерним ускладненням для всіх груп жінок із багатоплідною вагітністю, оскільки при багатоплідності організм вагітної потребує вдвічі більшої кількості поживних речовин та мікроелементів, а потреби в цих нутрієнтах нерідко не задовольняються необхідною мірою. Анемія у вагітних сприяє розвитку внутрішньоутробної інфекції (ВУІ), затримці росту плодів, призводить до зниження імунного статусу новонароджених, анемізації та розвитку алергічних реакцій у неонатальному періоді. Високий відсоток анемії також можна пояснити обтяженням акушерсько-

гінекологічним анамнезом обстежуваних, зокрема, високим паритетом у більшості пацієнток зі спонтанною багатоплідністю, частими абортами, наявністю мимовільних викиднів в анамнезі, а також гінекологічними захворюваннями [22, 75, 110, 119, 155]. Із збільшенням гестаційного віку простежується зростання частоти анемії в жінок із багатоплідною вагітністю, що збігається з даними вітчизняних та зарубіжних досліджень [5, 9, 19, 38]. Отже, проведене дослідження підкреслює необхідність профілактичного лікування анемії вже з ранніх термінів вагітності.

Серед ускладнень багатоплідної вагітності провідне місце займала преєклампсія. За даними статистики, частота преєклампсії при багатоплідній вагітності у 3–4 рази вища, ніж при одноплідній, частка її досягає близько 40–45 % і відрізняється раннім початком захворювання, що не характерно для одноплідної вагітності, та більш тяжким перебігом, розвитком поєднаних форм гестозу з характерними ускладненнями [5, 9, 24, 75, 209, 255, 260].

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності засвідчив, що частота преєклампсії згідно з нашими дослідженнями у вагітних із багатоплідністю була втричі вищою, ніж у жінок з одноплідною вагітністю, і становила 157 (32,9 %) (OR = 3,96; 95 % CI: 2,06–7,64; $p < 0,05$) порівняно з 11,0 % – у контрольній групі. Частка преєклампсії залежала від типу плацентажії і становила в групі з монохоріальними двійнятами 89 (48,3 %) випадків, що достовірно перевищує показник групи з дихоріальними двійнятами – 68 (23,2 %) (OR = 3,1; 95 % CI: 2,09–4,61; $p < 0,05$), це збігається з даними низки сучасних наукових літературних джерел [5, 24, 174, 209, 260]. Випадки тяжкої преєклампсії спостерігалися лише в жінок із монохоріальними двійнятами в гестаційні терміни ($33,4 \pm 1,6$ тижня) в 6 випадках.

Під час ретроспективного аналізу дисфункцію

плаценти було виявлено в 98 (53,3 %) вагітних із монохоріальними двійнятами (OR = 5,56; 95 % CI: 3,06–10,1; $p < 0,05$), у групі з дихоріальним типом плацентації частка вагітних із ФПД становила 99 (33,8 %) (OR = 2,49; 95 % CI: 1,40–4,42; $p < 0,05$). У вагітних контрольної групи плацентарна дисфункція відзначалася достовірно рідше – у 17,0 % жінок ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Структура акушерських ускладнень при багатоплідній вагітності

Показник	МХД (n = 184)	ДХД (n = 293)	Одноплідн а вагітність (n = 100)
Загроза передчасних пологів	116 (63,0 %)*	113 (38,6 %)*	19 (19,0 %)
ЗДА	95 (51,6 %)*	158 (53,9 %)*	23 (23 %)
Прееклампсія	89 (48,3 %)*	68 (23,2 %)*	11 (11,0 %)
Плацентарна дисфункція	78 (53,4 %)*	59 (33,9 %)*	17 (17,0 %)
Затримка росту плода (плодів)	58 (31,5 %)	53 (18,1 %)	–
Дискордантний ріст плодів	49 (26,6 %)	54 (18,4 %)	–
Дистрес плода під час вагітності	42 (22,8 %)	27 (9,2 %)	–
* Достовірність стосовно контрольної групи			

Простежується достовірна відмінність між

показниками монохоріальних та дихоріальних двійнят (OR = 2,2; 95 % CI: 1,5–3,25; $p < 0,05$), це зумовлює підвищений ризик розвитку ускладнень на тлі плацентарної дисфункції у вагітних із монохоріальними двійнятами, а саме зростання частоти затримки росту плода, що спостерігається у 2–3 рази частіше, ніж при дихоріальному типі плацентациї [5, 9, 175, 179]. Плацентарна дисфункція була діагностована за допомогою УЗД з доплерометрією кровотоку під час вагітності та підтверджена гістологічним дослідженням плаценти.

За умови своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів при плацентарній дисфункції відбувається активізація компенсаторно-приспосувальних реакцій у плаценті, що підтверджується морфологічним дослідженням. За відсутності терапії розвивається декомпенсована ФПД із переважанням дистрофічних, запальних порушень на тлі патологічної незрілості хоріона, що затримує процес внутрішньоутробного росту плода та призводить до дистресу плода під час вагітності.

Затримку росту плода при багатоплідній вагітності спостерігали у 58 (31,5 %) випадках при монохоріальному типі та в 53 (18,1 %) (OR = 2,08; 95 % CI: 1,35–3,2; $p < 0,05$) жінок із дихоріальними двійнятами, випадки ЗРП у контрольній групі відсутні, що підтверджують дані літературних джерел [75, 165, 180, 193]. Значний відсоток затримки росту плода на фоні плацентарної дисфункції при багатоплідній вагітності потребує вдосконаленого підходу до лікування і профілактики цих ускладнень та є резервом для зниження перинатальної патології. Дистрес плода під час вагітності мав місце у 42 (22,8 %) випадках монохоріальних двійнят та 27 (9,2 %) (OR = 2,91; 95 % CI: 1,72–4,92; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнях за відсутності в групі з одноплідною вагітністю.

Виявлений під час ретроспективного аналізу дискордантний ріст плодів у вагітних із багатоплідністю у 49 (26,6 %) випадках при монохоріальних та 54 (18,4 %) (OR = 1,6; 95 % CI: 1,03–2,49; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах зумовлений синдромом фето-фетальної трансфузії при монохоріальних двійнятах та патологією прикріплення пуповини і фетоплацентарною дисфункцією в разі дихоріального типу плацентації.

Ускладнений перебіг вагітності відбивався на перебігу пологів, найбільша кількість передчасних пологів мала місце в групі з монохоріальними двійнятами – її показник становив 124 (67,4 %), причому всі вагітні з монохоріальними моноамніотичними двійнятами були розроджені шляхом операції кесарева розтину терміном вагітності 32 тижні (згідно з Наказом МОЗ України № 205 «Багатоплідна вагітність» від 8.04.2015 року). У групі з дихоріальними двійнятами відсоток передчасних пологів був достовірно нижчим і становив 112 (38,2 %) (OR = 3,33; 95 % CI: 2,26–4,92; $p < 0,05$). Водночас в групі з монохоріальним типом плацентації частка дуже ранніх передчасних пологів була в 3,7 раза вищою за показники дихоріальних двійнят – 21 (11,4 %) порівняно з 9 (3,1 %) (OR = 4,06; 95 % CI: 1,81–9,08; $p < 0,05$) (табл. 2).

Частота ранніх передчасних пологів при монохоріальних двійнятах також була вищою у 2,4 раза порівняно з дихоріальними двійнятами – 58 (31,5 %) і 39 (13,3 %) відповідно (OR = 2,99; 95 % CI: 1,89–4,74; $p < 0,05$), що не суперечить даним літератури і потребує виділення монохоріальних двійнят у групу ризику розвитку передчасного переривання вагітності та вимагає відповідного моніторингу в пацієток із монохоріальними двійнятами й застосування лікувально-профілактичних заходів із метою попередження передчасних пологів.

Таблиця 2 – Розподіл вагітних за термінами пологів

Термін, тижнів	Монохоріальні двійнята (n = 184)	Дихоріальні двійнята (n = 293)	Контрольна група (n = 100)
22–27	21 (11,4 %)	9 (3,1 %)	–
28–33	58 (31,5 %)	39 (13,3 %)	–
34–36	45 (24,5 %)	64 (21,8 %)	–
37 і більше	60 (32,6 %)	181 (61,8 %)	100 (100 %)
*Статистичні відмінності між групами пацієток із двійнятами			

У процесі проведеного ретроспективного дослідження було виявлено, що передчасний розрив плодових оболонок відзначений у 84 (45,7 %) (OR = 6,16; 95 % CI: 3,15–12,02; $p < 0,05$) і 109 (37,2 %) (OR = 4,34; 95 % CI: 2,27–8,3; $p < 0,05$) жінок відповідно при монохоріальних та дихоріальних двійнятах, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи – 12,0 % (табл. 3).

Достовірна різниця між монохоріальною та дихоріальною вагітністю відсутня. Ураховуючи вплив усіх патогенетичних механізмів, що спричиняють передчасний розрив плодових оболонок, зокрема, перерозтягнення м'язових структур матки за рахунок багатоплідності, наявність укорочення шийки матки та пов'язаний із цим високий ризик інфікування плода, прогестеронову недостатність, комплекс заходів, спрямований на профілактику цього ускладнення, повинен бути науково обґрунтованим і включати всі необхідні патогенетичні ланки.

Таблиця 3 – Ускладнення під час пологів

Показник	Монохоріальні двійнята (n = 184)	Дихоріальні двійнята (n = 293)	Контрольна група (n = 100)
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	84 (45,7 %)*	109 (37,2 %)*	12 (12,0 %)
Аномалії пологової діяльності	52 (28,3 %)	57 (19,5 %)	–
Кровотеча під час пологів та в післяполо- говому періоді	32 (17,4 %)*	39 (13,3 %)*	2 (2,0 %)
*Достовірність щодо контрольної групи ($p \leq 0,05$)			

Аномалії пологової діяльності виявлені в 52 (28,3 %) та 57 (19,5 %) жінок відповідно при моно- і дихоріальних двійнятах, кровотеча під час пологів та в ранньому післяпологовому періоді при багатоплідній вагітності втричі частіша (17,4 та 13,3 % відповідно) порівняно з 2,0 % – у контрольній групі.

За даними різних літературних джерел, відсоток оперативного розродження при багатоплідній вагітності досягає 40–50 %, що зумовлено як низкою гестаційних ускладнень, які потребують оперативного розродження (зокрема, вагітність після застосування ДРТ), так і ускладненнями в пологах, розвитком аномалій пологової діяльності, неправильним положенням та передлежанням плодів [5, 8, 9, 19, 75, 223].

За допомогою ретроспективного аналізу багатоплідних пологів у Сумському обласному клінічному перинатальному центрі за період із 2012 до 2018 року виявлено переважання кількості оперативного

розродження над кількістю вагінальних пологів. Структура методів розродження при багатоплідній вагітності подана на рисунку 9.

Необхідно зазначити, що згідно з проведеним ретроспективним аналізом частота кесарева розтину в групах із багатоплідною вагітністю була достовірно вищою за показник одноплідної – 269 (56,4 %), за відповідного показника в контрольній групі – 23 (23,0 %) (OR = 4,32 % СІ: 2,62–7,13; $p < 0,05$). Отже, більше ніж половина вагітних при багатоплідності була розроджена шляхом операції КР, що в чотири рази перевищує показники одноплідної вагітності (табл. 4).

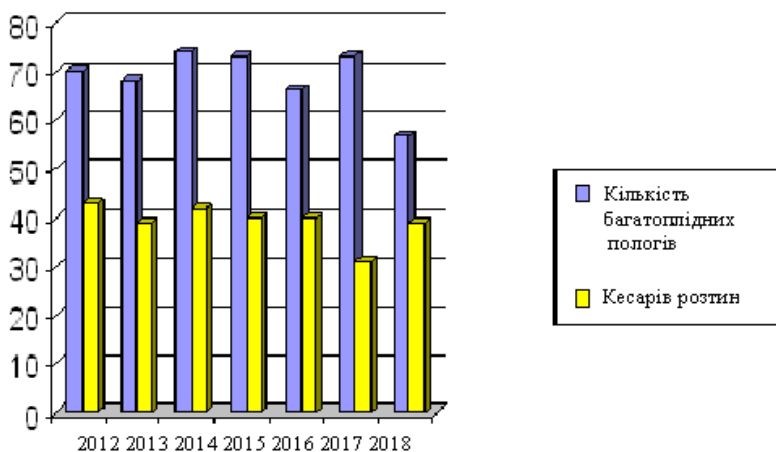


Рисунок 9 – Структура методів розродження при багатоплідній вагітності за даними Сумського обласного клінічного перинатального центру

Одержані результати повною мірою відповідають даним сучасних наукових публікацій [5, 9, 19, 20, 75, 223].

Відповідно частота КР при монохоріальних моноамніотичних двійнятах становила 28 (100,0 %), при монохоріальних діамніотичних – 90 (57,7 %) (OR = 4,56 % CI: 2,59–8,02; $p < 0,05$) та 151 (51,5 %) (OR = 3,56 % CI: 2,11–5,98; $p < 0,05$) – при дихоріальних діамніотичних двійнятах, достовірна відмінність між монохоріальними діамніотичними та дихоріальними двійнятами відсутня.

Таблиця 4 – Частота випадків оперативних та вагінальних пологів

Показник	ММ (n = 28)	МД (n = 156)	ДД (n = 293)	Контрольна група (n = 100)
Кесарів розтин	28 (100,0%)*	90 (57,7 %)	151 (51,5 %)*	23 (23,0 %)
Вагінальні пологи	–	66 (42,3 %)	142 (48,5 %)	77 (77,0 %)
*Достовірність щодо контрольної групи ($p \leq 0,05$)				

Висока частота аномалій пологової діяльності та оперативного розродження при багатоплідності є фактором ризику розвитку акушерських кровотеч, крім того, спрацьовує низка інших вагомих факторів ризику акушерської кровотечі як під час вагітності, так і під час пологів та післяпологовому періоді, а саме: анемія вагітних, аномалії положення та передлежання плода, прееклампсія, перерозтягнення матки [5, 17, 19, 21, 100]. Це пояснює високі показники виникнення в групах із багатоплідністю акушерської кровотечі: 32 (17,4 %) – при монохоріальних, та 39 (13,3 %) – при дихоріальних двійнятах, що є достовірно вищим за показники контрольної групи (2,0 %) ($p < 0,05$).

Під час ретроспективного аналізу карт розвитку новонароджених доведено, що частка маловагових дітей при народженні в разі спонтанної багатоплідної вагітності

була вдвічі меншою, ніж у разі вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ і становила 36,7 % порівняно з 69,3 %, у два – три рази більше дітей народжені в задовільному стані – 41,5 %, порівняно з 16,1 %, а також менше новонароджених, стан яких потребував переведення на другий етап неонатального догляду, – 34,5 % порівняно з 64,5 %.

Частота асфіксії середнього і важкого ступенів при дихоріальних двійнятах становила 27,1 %, при монохоріальних діамніотичних – 64,5 %. Постгіпоксична енцефалопатія при дихоріальній вагітності розвивалася у 63,6 % випадків, при монохоріальних двійнятах – у 84,4 %; реалізація внутрішньоутробної інфекції при монохоріальних двійнятах становила 32,0 % випадків, при дихоріальних – 9,8 %.

Перинатальна смертність при багатоплідній вагітності в 1,5 рази перевищувала показник одноплідної, водночас у разі монохоріальних двійнят вона була втричі вищою за показники дихоріальних, а рання неонатальна смертність при монохоріальних двійнятах була вищою в 5,3 рази.

Структура причин перинатальної смертності при багатоплідності була ідентичною такій при одноплідній вагітності, провідними причинами були дистрес у пологах і тяжка асфіксія при народженні, що становила 42,9 %, уроджені вади розвитку (22,9 %), однак на відміну від одноплідної вагітності в близнюків серед причин неонатальної смертності частка дихальних розладів була значно вищою і становила 14,3 % порівняно з 4,7 % за рахунок значної кількості недоношених новонароджених.

За результатами порівняльного аналізу перебігу вагітності в жінок із багатоплідністю виявили значну кількість гестаційних ускладнень, таких як загроза передчасних пологів, що відзначена у 57,9 % вагітних із

двійнятами (OR = 5,85; 95 % CI: 3,43–9,96; $p < 0,05$) порівняно з 19,0 % при одноплідній вагітності, частка цієї патології становила 63,0 % – при монохоріальних, та 38,6 % – при дихоріальних діамніотичних двійнятах (OR = 2,71; 95 % CI: 1,85–3,97; $p < 0,05$); залізодефіцитна анемія – 53,0 % (OR = 3,78; 95 % CI: 2,29–6,22; $p < 0,05$), що майже втричі перевищувала показники одноплідної вагітності й становила 51,6 % (OR = 3,57; 95 % CI: 2,06–6,18; $p < 0,05$) – у вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами, в жінок із дихоріальними двійнятами цей показник становив 53,9 % (OR = 3,91; 95 % CI: 2,33–6,58; $p < 0,05$), що майже втричі перевищувало показники жінок з одноплідною вагітністю; прееклампсія при багатоплідній вагітності була втричі частішою, ніж при одноплідній, і становила 32,9 % (OR = 3,96; 95 % CI: 2,06–7,64; $p < 0,05$), причому частка при монохоріальних двійнятах становила 48,3 %, що достовірно перевищувало показник групи з дихоріальними двійнятами – 23,2 % (OR = 3,1; 95 % CI: 2,09–4,61; $p < 0,05$); плацентарна дисфункція – 53,3 % (OR = 5,56; 95 % CI: 3,06–10,1; $p < 0,05$) – при монохоріальних та 33,8 % (OR = 2,49; 95 % CI: 1,40–4,42; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах; затримка росту плода при багатоплідній вагітності становила 31,5 % при монохоріальному типі та 18,1 % (OR = 2,08; 95 % CI: 1,35–3,2; $p < 0,05$) – у жінок із дихоріальними двійнятами; дистрес плода під час вагітності мав місце у 22,8 % випадків монохоріальних двійнят та 9,2 % (OR = 2,91; 95 % CI: 1,72–4,92; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах; дискордантний ріст плодів у вагітних із багатоплідністю – 26,6 % випадків при монохоріальних та 18,4 % (OR = 1,6; 95 % CI: 1,03–2,49; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах. Кількість передчасних пологів у вагітних із багатоплідністю становила 52,5 %, причому в жінок із монохоріальними двійнятами 67,4 % випадків, при

дихоріальних двійнятах – 38,2 % (OR = 3,33; 95 % CI: 2,26–4,92; $p < 0,05$). Спостерігали передчасний розрив плодових оболонок, що при монохоріальних діамніотичних двійнятах становив 45,7 % (OR = 6,16; 95 % CI: 3,15–12,02; $p < 0,05$), при дихоріальних – 37,2 % (OR = 4,34; 95 % CI: 2,27–8,3; $p < 0,05$). При багатоплідній вагітності відзначені високий показник аномалій пологової діяльності, що при монохоріальних двійнятах становив 28,3 % порівняно з 19,5 % – при дихоріальних, випадки акушерської кровотечі – 17,4 % порівняно з 13,3 % відповідно, а також висока частота оперативних пологів – 56,4 % (OR = 4,32; 95 % CI: 2,62–7,13; $p < 0,05$), що в чотири рази перевищує показники одноплідної вагітності, при монохоріальних діамніотичних становить 57,7 % (OR = 4,56; 95 % CI: 2,59–8,02; $p < 0,05$) та 51,5 % (OR = 3,56; 95 % CI: 2,11–5,98; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах. Отже, багатоплідність входить до групи дуже високого ризику розвитку акушерських ускладнень, а отже, потребує оптимізації тактики ведення вагітності та пологів із метою профілактики перинатальних втрат.

У процесі проспективного рандомізованого дослідження вивчено перебіг вагітності, пологів і стан неонатальної адаптації новонароджених 320 вагітних зі спонтанними двійнятами та здійснено порівняльний аналіз із даними 40 жінок із фізіологічною одноплідною вагітністю. Вивчено особливості соціального анамнезу, гінекологічної та соматичної патології, паритет, перебіг попередніх вагітностей, пологів і періоду новонародженості.

Усі пацієнтки, без винятку, перебували під наглядом у жіночій консультації, відмінність полягала в термінах взяття на облік із приводу вагітності. Практично всі обстежувані основної групи спостерігались у жіночій консультації, починаючи з ранніх термінів вагітності. Провівши аналіз

анамнестичних даних, було виявлено, що пацієнтки з багатоплідністю були старшими за жінок з одноплідною вагітністю ($p < 0,05$), а їх вік коливався від 16 до 46 років і становив ($29,2 \pm 5,2$) року в групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами, ($28,9 \pm 3,2$) року – в групі з дихоріальними діамніотичними двійнятами, та ($26,8 \pm 4,2$) року – в групі контролю (рис. 10).

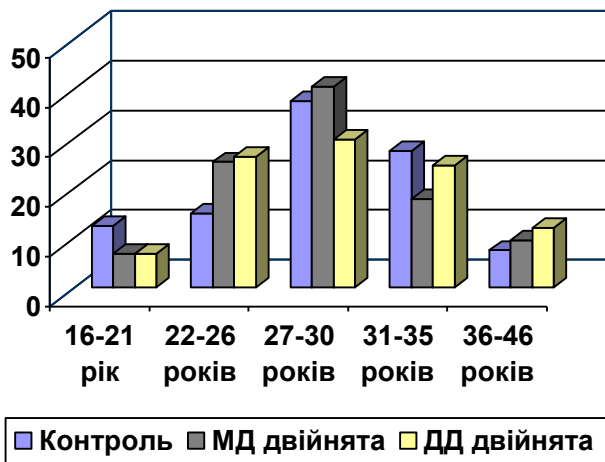


Рисунок 10 – Розподіл обстежуваних за віком, %

У процесі наукового дослідження був підтверджений той факт, що самостійна багатоплідна вагітність частіше трапляється в жінок, які повторно народжували (40,1 %), або тих, які народжували багато разів, а також у пацієнток старшого віку. Під час вивчення репродуктивного анамнезу було встановлено, що дана вагітність була першою у 89 (60,9 %) жінок із монохоріальними двійнятами та в 114 (65,5 %) випадках – при дихоріальних двійнятах, а також у 21 (52,5 %) пацієнтки контрольної групи (табл. 5).

Таблиця 5 – Розподіл обстежуваних жінок за паритетом

Паритет	МД-двійнята (n = 146)		ДД-двійнята (n = 174)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Першороділлі	89	60,9	114	65,5	21	52,5
Повторнороділлі	57	39,1	60	34,5	19	47,5
Багатороділлі	19	13,0	21	12,0	1	2,5

Перебіг вагітності, як одноплідної, так і багатоплідної, значною мірою залежить від стану здоров'я жінки. У процесі проведеного наукового дослідження був установлений високий індекс соматичної патології в групі жінок із багатоплідною вагітністю. Обтяжений соматичний анамнез мали 239 (74,7 %) (OR = 3,99; 95 % CI: 2,03–7,84; $p < 0,05$) жінок із багатоплідністю та 17 (42,5 %) пацієнток контрольної групи. Серед екстрагенітальних захворювань переважали хвороби серцево-судинної системи – 58 (18,1 %) (OR = 2,61; 95 % CI: 1,08–6,33; $p < 0,05$), що в 1,5 раза перевищувало показники групи з одноплідною вагітністю – 5 (12,5 %) випадків ($p < 0,05$) (табл. 6).

У групах із багатоплідною вагітністю серцево-судинні захворювання спостерігалися майже однаковою мірою: в жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами – 27 (18,5 %) та 31 (17,8 %) – при дихоріальних двійнятах, у переважній більшості це артеріальна гіпертензія, вегетосудинна дистонія за гіпертензивним типом, хронічна венозна недостатність.

Патологія сечовидільної системи у вагітних основної групи займала друге місце за частотою і становила 54 (16,8 %) (OR = 1,82; 95 % CI: 0,62–5,34; $p < 0,05$), що достовірно відрізнялося від контрольної групи, в якій цей показник

становив 4 (10,0 %) ($p < 0,05$). У групі з МД-двійнятами – 23 (15,8 %) випадки та 31 (17,8 %) випадок – у групі з ДД-двійнятами, найчастіше серед захворювань сечовидільної системи спостерігали пієлонефрит, цистит, сечокам'яну хворобу.

Таблиця 6 – Структура екстрагенітальної патології в обстежуваних групах

Екстрагенітальна патологія	МД-двійнята (n = 146)		ДД-двійнята (n = 174)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7
Хвороби серцево-судинної системи	27	18,5	31	17,8	5	12,5
Хвороби сечовидільної системи	23	15,8	31	17,8	4	10,0
Ендокринні захворювання.	26	17,8	43	24,7	3	
АІТ.	9	6,2	15	8,6	–	7,5
Гіперандрогенія.	8	5,4	13	7,5	2	–
Ожиріння.	6	4,1	11	6,3	1	5,0
Гіпо- та гіпертиреоз.	3	2,1	4	2,3	–	2,5
Залізодефіцитна анемія	22	15,1	28	16,1	5	12,5
Хвороби органів зору	7	4,8	6	3,4	2	5,0
Захворювання ШКТ	17	11,6	21	12,1	3	7,5
Захворювання органів дихання	11	7,5	9	5,1	3	7,5

Ендокринна патологія становила 69 (21,6 %) (OR = 3,39; 95 % CI: 1,01–11,32; $p < 0,05$) випадків в основній групі, що достовірно відрізнялося від показника контрольної групи – 3 (7,5 %) ($p < 0,05$). Водночас становила 43 (24,7 %) випадки в групі з ДД-двійнятами та близько 26 (17,8 %) випадків – у групі з МД-двійнятами, серед яких автоімунний тиреоїдит – 8,6 % (6,2 %), гіперандрогенія – 7,5 % (5,4 %), ожиріння – 6,3 % (4,1 %), гіпо- та гіпертиреоз – 2,3 % (2,1 %), що в подальшому негативно впливало на репродуктивну функцію.

Патологія органів зору та анемія до настання вагітності з однаковою частотою спостерігалися в усіх обстежуваних. Зокрема, в групі з МД-двійнятами хвороби органів зору становили 7 (4,8 %) випадків, залізодефіцитна анемія – 22 (15,1 %), у групі ДД-двійнятами – 6 (3,4 %) та 28 (16,1 %) відповідно. У контрольній групі хвороби органів зору мали місце у 2 (5,0 %) випадках, а частка хворих на залізодефіцитну анемію становила 5 (12,5 %) випадків.

Захворювання шлунково-кишкового тракту в усіх обстежуваних групах траплялися також приблизно з однаковою частотою: 17 (11,6 %) – при МД-двійнях, та 21 (12,1 %) – при ДД-двійнях, відповідно в контрольній групі цей показник становив 3 (7,5 %) (табл. 6). Хвороби органів дихання становили 11 (7,5 %), 9 (5,1 %) та 3 (7,5 %) випадки відповідно.

Екстрагенітальна патологія впливає на перебіг вагітності та пологів і є фоном, на якому обмежуються адаптаційно-компенсаторні можливості організму вагітної, поглиблюються всі ускладнення, що виникли під час вагітності, пологів та післяпологового періоду в жінок із багатоплідною вагітністю.

Аналіз репродуктивного анамнезу вагітних із багатоплідністю виявив значну частку гінекологічної патології порівняно з контрольною групою. Обтяжений

акушерсько-гінекологічний анамнез мали 178 (55,6 %) (OR = 2,6; 95 % CI: 1,29–5,22; $p < 0,01$) жінок із багатоплідною вагітністю, в контрольній групі кількість здорових становила 27 (67,5 %). Дані порівняно з контрольною групою мали достовірну відмінність ($p < 0,05$). У структурі гінекологічної патології переважали хронічні запальні захворювання геніталій, порушення менструальної функції, безплідність, ендометріоз, патологія шийки матки.

На сьогодні відзначається невинна тенденція до зростання рівня запальних захворювань жіночих статевих органів, що є наслідком активної статевої поведінки молоді з частою зміною партнерів, зростанням захворюваності на інфекції, які передаються статевим шляхом, та зростаючою міграцією населення.

З анамнезу обстежуваних жінок основної групи було встановлено, що в структурі запальних захворювань геніталій переважав хронічний сальпінгоофорит, який спостерігався у 102 жінок (31,9 %) (OR = 2,65; 95 % CI: 1,07–6,51; $p < 0,05$), у контрольній групі більше ніж удвічі менше – 6 (15,0 %) випадків. Між групами вагітних із монохоріальним та дихоріальним типами плацентациї достовірної відмінності не відзначено: 45 (30,8 %) – у групі з МД-двійнятами та 57 (32,8 %) – у жінок із ДД-двійнятами. Проте була встановлена достовірна відмінність щодо частоти запальних захворювань в анамнезі між показниками вагітних із нормальною та вкороченою шийкою матки: в жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами та нормальними розмірами шийки матки відсоток хронічних запальних захворювань в анамнезі становив 13 (18,1 %), що вдвічі менше за показники групи вагітних з укороченою шийкою матки: 32 (43,2 %) жінки, аналогічна тенденція простежується і при дихоріальних діамніотичних двійнятах: 18 (20,9 %) порівняно з 39 (44,3 %),

це є свідченням того, що наявність запальних захворювань репродуктивної системи в анамнезі є фактором ризику невиношування вагітності (рис. 11).

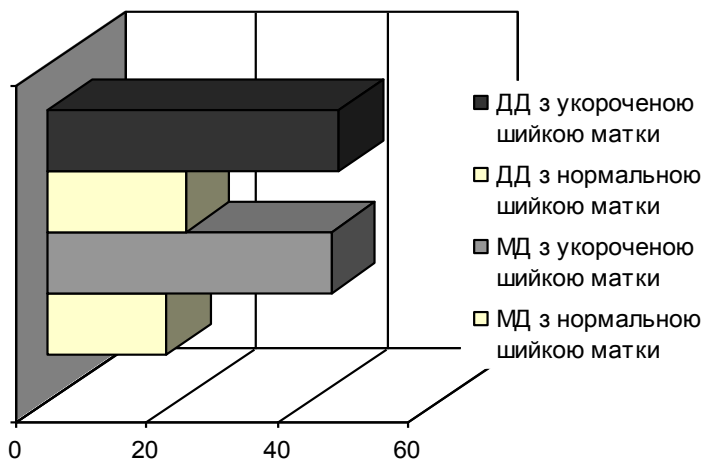


Рисунок 11 – Частота запальних процесів статевих органів в анамнезі вагітних із багатоплідністю

В анамнезі в жінок основної групи відзначено значний відсоток інфекцій, що передаються статевим шляхом, зокрема, в групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами – в 17 (11,6 %) випадках, у групі з дихоріальною двійнею – у 34 (19,5 %), у вагітних групи контролю – у 3 (7,5 %) випадках ($p < 0,05$). У нозологічній структурі інфекцій, що передаються статевим шляхом, переважали хламідіоз, відсоток становив 4,1; 8,6; 2,5 відповідно, мікоплазмоз та уреаплазмоз (2,7; 4,6; 2,5 % відповідно), трихомонадна інфекція (4,8; 6,3; 2,5 % відповідно). У більшості пацієнок спостерігали мікст-інфекцію, що поєднувала кілька вищезазначених штамів збудників. Усім обстежуваним пацієнткам була проведена етіотропна терапія з урахуванням виду інфекційного агента

після бактеріологічного дослідження виділень із піхви та цервікального каналу і проведення ІФА й ПЦР до відповідного збудника. Здійснювали також подальше контрольне обстеження в динаміці спостереження. Одержані дані узгоджувалися з даними літератури щодо несприятливого впливу хронічних запальних захворювань та вогнищ інфекції в матері на перебіг вагітності, ріст і розвиток плодів [2, 11, 17, 19, 21, 67, 133].

На тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом, часто виникає низка запальних захворювань репродуктивних органів, що є етіологічним фактором тривалої безплідності, яка в обстежуваних із багатоплідною вагітністю мала місце в 10 (3,1 %) випадках порівняно з 1 (2,5 %) у групі з одноплідною вагітністю. Тривалість безплідності становила ($5,6 \pm 0,3$) року при спонтанній багатоплідності та 5,3 року в пацієнтки з одноплідною вагітністю, це випадок вторинної безплідності після позаматкової вагітності, правобічної тубектомії та хронічного сальпінгоофориту.

В усіх обстежуваних групах спостерігали значну кількість доброякісних патологічних станів шийки матки: в групі з МД-двійнятами – у 31 (21,2 %), із ДД-двійнятами – у 45 (25,7 %), у контрольній групі – в 11 (27,5 %), серед яких ектопія циліндричного епітелію (7,5; 10,3; 10,0 % відповідно), дисплазія шийки матки (2,7; 2,3; 5,0 % відповідно), екзо- та ендocerвіцити (6,2; 7,4; 7,5 % відповідно), ендометріоз шийки матки (2,7; 3,4; 2,5 % відповідно), поліпи цервікального каналу (2,1; 2,3; 2,5 % відповідно) (табл. 7).

Ендометріоз та лейоміому матки достовірно частіше спостерігали в пацієток із багатоплідністю. Так, у групі з МД-двійнятами – 9 (6,2 %) (OR = 1,24; 95 % СІ: 0,25–6,02; $p < 0,05$), у групі з ДД-двійнятами – 23 (13,2 %) випадки (OR = 2,89; 95 % СІ: 0,65–12,8; $p < 0,05$),

в контрольній групі такі випадки траплялися достовірно рідше – 2 (5,0 %).

Таблиця 7 – Характер гінекологічних захворювань в обстежуваних вагітних

Гінекологічна патологія	МД-двійнята (n = 146)		ДД-двійнята (n = 174)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Пізнє менархе (після 16 років)	17	11,6	34	19,5	3	7,5
Порушення менструального циклу	59	40,4	93	53,4	11	27,5
Хронічні запальні процеси статевих органів	45	30,8	57	32,8	6	15,0
ІПСШ	17	11,6	34	19,5	3	7,5
Кісти яєчників, склерополікістоз	3	2,1	11	6,3	1	2,5
Оперативні втручання на матці та придатках	36	24,7	42	24,1	5	12,5
Доброякісні (фонові) патологічні стани шийки матки	31	21,2	45	25,7	11	27,5
Ендометріоз та лейоміома матки	9	6,2	23	13,2	2	5,0
Безплідність в анамнезі	4	2,7	6	3,4	1	2,5

У групах жінок із багатоплідністю в анамнезі спостерігався достовірно вищий порівняно з контрольною групою відсоток оперативних втручань на органах репродуктивної системи: 78 (24,4 %) випадків порівняно з 5 (12,5 %) (OR = 2,25; 95 % CI: 0,85–5,95; $p < 0,05$). У жінок основної групи в анамнезі мали місце операції на придатках матки (однобічна тубектомія з приводу позаматкової вагітності, гідро- чи піосальпінксу) – 18 (5,6 %) випадків. Крім того, 36 (11,3 %) випадків – операції на матці обсягом консервативної міомектомії (з приводу лейоміоми матки) чи гістерорезектоскопічні втручання (поліп ендометрія, роз'єднання синехій).

Також в анамнезі жінок із двійнятами мали місце 24 (7,5 %) випадки оперативних втручань обсягом сальпінгооваріолізісу з хромогідротубацією, резекція кісти яєчника, вапоризація яєчника (під час лікування ендометріозу, кіст яєчників, склерополікістозу та неплідності).

Звертала на себе увагу досить висока частота репродуктивних втрат в анамнезі у жінок основної групи: мимовільні викидні – 79 (24,7 %) (OR = 2,29; 95 % CI: 0,86–6,05; $p < 0,05$), кількість завмерлих вагітностей – 51 (15,9 %) (OR = 2,33; 95 % CI: 0,69–7,87; $p < 0,05$), ектопічна вагітність – 22 (6,9 %) (OR = 1,4; 95 % CI: 0,31–6,2; $p < 0,05$) випадки, що достовірно відрізнялося від показників контрольної групи (12,5; 7,5; 5,0 % відповідно) (табл. 8).

Таблиця 8 – Структура репродуктивних втрат під час попередніх вагітностей

Наслідок вагітності	МД-двійнята (n = 146)		ДД-двійнята (n = 174)		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Частота мимовільних викиднів у I триместрі вагітності	34	23,3	45	25,9	5	12,5
Завмерла вагітність	31	21,2	20	11,5	3	7,5
Ектопічна вагітність	4	2,7	18	10,3	2	5,0
Артифіціальні аборти	63	43,2	77	43,7	17	42,5

Відзначено достовірну відмінність щодо частоти пізніх мимовільних викиднів та передчасних пологів в анамнезі між підгрупами з нормальною та вкороченою шийкою матки: при монохоріальних діамніотичних двійнятах з укороченою шийкою матки частота пізніх мимовільних викиднів була майже втричі більшою і становила 32,4 % порівняно з 13,9 % (OR = 2,97; 95 % CI: 1,3–6,8; $p < 0,05$) з нормальною шийкою матки, кількість передчасних пологів в анамнезі вагітних з укороченою шийкою матки також була достовірно вищою – 29,7 % порівняно з 9,7 % (OR = 3,9; 95 % CI: 0,76–3,88; $p < 0,05$) відповідно. У підгрупі вагітних із дихоріальними двійнятами та вкороченою шийкою матки частота пізніх мимовільних викиднів була більшою майже вдвічі і становила 39,2 % порівняно з 22,2 % (OR = 2,25; 95 % CI: 1,09–4,65; $p < 0,05$) випадків, частота передчасних пологів – 21,6 % порівняно з 4,7 % (OR = 5,6; 95 % CI: 1,83–17,38; $p < 0,05$).

Менш виражені відхилення продемонструвала частота завмерлих вагітностей, що становила в підгрупах із МД-двійнею з укороченою шийкою матки 19 (25,7 %) (OR = 1,72; 95 % CI: 0,76–3,88; $p < 0,05$) порівняно з 12 (16,7 %) у вагітних із нормальною довжиною шийки матки (рис. 12).

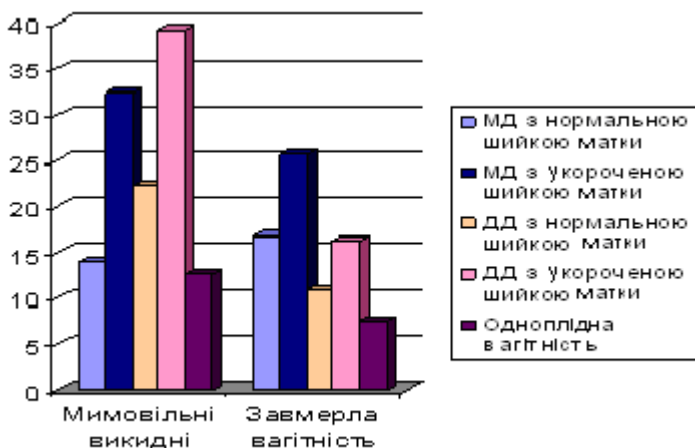


Рисунок 12 – Частота репродуктивних втрат в анамнезі

У підгрупі вагітних із ДД-двійнятами та вкороченою шийкою матки частота випадків завмерлих вагітностей – 12 (16,2 %) (OR = 2,2; 95 % CI: 0,87–5,53; $p < 0,05$) порівняно з 8 (10,8 %) – у підгрупах із нормальною шийкою матки. Отже, результати наших досліджень підтверджують літературні дані про роль обтяженого репродуктивного анамнезу в розвитку невиношування вагітності.

Артифіціальні аборти в анамнезі мали 139 (43,4 %) жінок із двійнятами. У контрольній групі ця частка становила 17 (42,5 %), причому достовірних відмінностей у досліджуваних групах не виявлено (табл. 8).

Підсумовуючи результати клінічної характеристики обстежуваних пацієток, необхідно зазначити, що жінки з

багатоплідністю порівняно з одноплідною вагітністю більше ніж утричі частіше мали обтяжений соматичний анамнез – 239 (74,7 %) (OR = 3,99; 95 % CI: 2,03–7,84; $p < 0,05$), та високий рівень гінекологічних захворювань – 178 (55,6 %) (OR = 2,6; 95 % CI: 1,29–5,22; $p < 0,01$), зростання рівня запальних захворювань, зокрема хронічного сальпінгоофориту, що спостерігався в 102 жінок (31,9 %) (OR = 2,65; 95 % CI: 1,07–6,51; $p < 0,05$). Високий рівень запальних захворювань сприяє підвищенню ризику невиношування вагітності, що підтверджено в нашому дослідженні шляхом виявлення достовірної відмінності щодо частоти запальних захворювань між підгрупами з нормальною та вкороченою шийкою матки. Крім того, у вагітних із багатоплідністю відзначено значну частоту репродуктивних втрат в анамнезі: пізні мимовільні викидні – 79 (24,7 %) (OR = 2,29; 95 % CI: 0,86–6,05; $p < 0,05$), завмерлі вагітності – 51 (15,9 %) (OR = 2,33; 95 % CI: 0,69–7,87; $p < 0,05$), ектопічна вагітність – 22 (6,9 %) (OR = 1,4; 95 % CI: 0,31–6,2; $p < 0,05$), значний відсоток оперативних втручань із боку репродуктивних органів, що достовірно вищий за показники контрольної групи – 78 (24,4 %) порівняно з 5 (12,5 %) (OR = 2,25; 95 % CI: 0,85–5,95; $p < 0,05$), а також висока частка артифіціальних абортів – 139 (43,4 %) у жінок із багатоплідністю.

На основі наведених даних до провідних факторів, що сприяють безсимптомному вкороченню шийки матки, необхідно віднести запальні захворювання органів малого таза, оперативні втручання на органах репродуктивної системи, наявність пізніх мимовільних викиднів та передчасних пологів як пріоритетних анамнестичних факторів розвитку гестаційних ускладнень, що підтверджує результати проведеного попереднього ретроспективного аналізу.

2.1 Ведення багатоплідної вагітності на етапі жіночої консультації

Зазвичай обтяжений соматичний і репродуктивний анамнез, наявність екстрагенітальної патології є тим несприятливим фоном, на якому виснажуються можливості всіх адаптаційних механізмів, призводячи до швидкої декомпенсації стану вагітної та розвитку як гестаційних ускладнень, так і ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді.

Пацієнтки з багатоплідною вагітністю повинні відвідувати жіночу консультацію частіше, ніж з одноплідною: двічі на місяць до 28 тижнів (коли видають листок непрацездатності у зв'язку з вагітністю та пологами), після 28 тижнів – один раз на 7–10 днів. Упродовж вагітності пацієнтки три рази повинні відвідати терапевта.

Враховуючи підвищену потребу в калорійності, білках, мінералах, вітамінах при багатоплідній вагітності, особливу увагу необхідно приділяти питанням повноцінного збалансованого харчування вагітної. Оптимальне при багатоплідності, на відміну від одноплідної вагітності, загальне збільшення маси тіла на 20–22 кг.

Вагітним із багатоплідністю з 16–20 тижнів призначають протианемічну терапію (оральне приймання залізовмісних препаратів дозою 60–100 мг/добу достовірно знижує частоту низького рівня гемоглобіну 100 г/л та менше в пізні терміни вагітності та фолієвої кислоти – 1 мг/добу впродовж 6 місяців).

Приймання перорального кальцію 1 г/добу (в перерахунку на елементарний кальцій), починаючи з 16-го тижня, достовірно знижує частоту гіпертензії на 30 %; преєклампсії – на 52 %. Характеризується максимальним

ефектом у групі пацієнок високого ризику. Частота прееклампсії знижується на 80 %.

Приймання низьких доз аспірину (50–150 мг/добу) після 20 тижнів вагітності супроводжується статистично достовірним зниженням частоти прееклампсії на 13 %.

Для профілактики передчасних пологів вагітним із багатоплідністю рекомендують обмеження фізичної активності, збільшення тривалості денного відпочинку (тричі по 1–2 год). Неefективними, або такими, ефективність яких не доведена, вважають:

- госпіталізацію та ліжковий режим;
- профілактичне призначення токолітиків;
- шов на шийку матки (підвищує ризик передчасних пологів при багатоплідній вагітності більше ніж удвічі);
- препарати прогестерону;
- навчання вагітної моніторингу скоротливої активності матки.

Ефективні заходи: скринінг та лікування бактеріального вагінозу, трихомоніазу та кандидозу, включаючи безсимптомних жінок, знижують частоту передчасних пологів на 45 %, частоту народження дітей із масою тіла:

- менше ніж 2 500 г – на 52 %;
- менше ніж 1 500 г – на 66 %.

Тактика ведення БВ може умовно передбачати базові та специфічні підходи. До базових підходів відносять профілактичні й діагностичні заходи, які потрібно пропонувати всім пацієнткам із БВ. Специфічні підходи (залежні від хоріальності) відрізняються для моно- і біхоріальних двійнят.

Базові підходи до ведення багатоплідної вагітності:

Пацієнткам із БВ необхідно відвідувати жіночу консультацію

частіше ніж з одноплідною:

- до 28 тижнів – 1 раз на місяць;
- до 34 тижня – 1 раз на 10–14 днів;
- з 34-го тижня – 1 раз на 7–10 днів.

Таким чином, при одноплідній вагітності кількість відвідувань жіночої консультації становить у середньому 10–12, а при багатоплідній – 15–17 разів. В усіх випадках, коли БВ супроводжується ускладненнями і потребує інтенсивнішого антенатального спостереження, графік відвідувань може бути індивідуалізованим.

Рутинний скринінг з урахуванням підвищеного ризику прееклампсії:

- АТ та загальний аналіз сечі у 20, 24, 28 згодом 1 раз на 2 тижні;
- висота стояння дна матки (ВДМ);
- ведення гравідограми для двійнят:
$$\text{ВДМ (см)} = \text{ГТ (тиж.)} + 10 \% \text{ ГТ.}$$

2.2 Особливості ультразвукового скринінгу при багатоплідній вагітності

Під час проведення першого УЗД в 10–13 тижнів визначають життєздатність плода, хоріальність, товщину шийної складки (анеуплоїдія). Під час наступного УЗД (16–21 тиж.) виявляють структурні аномалії та ВВР.

УЗД на ранніх термінах вагітності сприяє:

- ранньому виявленню БВ та визначенню типу хоріальності;
- зниженню частоти індукції пологів унаслідок переносування вагітності;
- підвищенню частоти виявлення аномалій розвитку плода.

Наявність двох окремо розташованих плацент та міжплодової перегородки завтовшки понад 2 мм є достовірним критерієм біхоріальних двійнят. У разі виявлення єдиної «плацентарної маси» потрібно диференціювати «єдину плаценту» (монохоріальні двійнята) від двох, які злилися (біхоріальні двійнята). Наявність специфічних ультразвукових критеріїв – Т- і λ -ознак, що формуються в основі міжплодової перегородки, – з великою мірою достовірності дозволяє встановити діагноз моно- або біхоріальних двійнят. Виявлення λ -ознаки при УЗД на будь-яких термінах гестації свідчить про біхоріальний тип плацентації, Т-ознака свідчить про монохоріальність. Найбільш оптимальним терміном вагітності для діагностики хоріальності двійнят є 10–13-й тижні гестації. Необхідно враховувати, що після 16 тижнів вагітності λ -ознака стає менш доступною для дослідження. Диференціальний діагноз моно- і дихоріальних двійнят у ранні терміни вагітності ґрунтувався на визначенні кількості плідних яєць, зокрема ембріонів у плідному яйці, а також на

виявленні Т- або λ -ознак під час ретельного дослідження міжплодової перегородки (рис. 6, 7).

Особливості плацентації за різних типів багатоплідної вагітності



Рисунок 13 – λ -ознака під час УЗД (дихоріальні двійнята)

Відсутність міжплодової перегородки є підставою для встановлення діагнозу монохоріальних моноамніотичних двійнят.

Товщина міжплодової перегородки, що є одним із діагностичних критеріїв хоріальності, коливалася від 0,8 мм до 1,1 мм при монохоріальних двійнятах і від 1,4 мм до 2,8 мм при дихоріальному типі плацентації.



Рисунок 14 – Т-ознака при УЗД (монохоріальні двійнята)

Однією з цілей ведення БВ є своєчасне розпізнавання плода (плодів), малого для гестаційного віку. Ультразвукова фетометрія при БВ може бути високочутливим методом діагностики під час прогнозування МГВ немовлят.

Пацієнтка з БВ повинна бути проінформована щодо особливостей перебігу та найбільш частих ускладнень БВ, особливостей антенатального спостереження і необхідних лікувально-діагностичних утручань.

2.3 Роль трансвагінальної цервікометрії в прогнозуванні ризику передчасних пологів

Для прогнозування передчасних пологів необхідно дослідити стан шийки матки. Визначення довжини шийки матки за допомогою або пальцевого вагінального дослідження, або УЗД рекомендується як метод оцінювання ризику передчасних пологів. У цьому разі методом вибору служить трансвагінальна цервікографія, яка дозволяє, крім оцінювання довжини шийки матки, визначити стан внутрішнього зіву, що неможливо під час бімануального дослідження. Терміни гестації з 22–24-го до 25–27-го тижнів – «критичні» для вагітних із багатоплідністю щодо ризику передчасних пологів. За довжини шийки матки 34 мм на 22–24-му тижнях підвищений ризик передчасних пологів до 36-го тижня; критерієм ризику передчасних пологів на 32–35-му тижнях є довжина шийки матки 27 мм, а критерієм ризику «ранніх» передчасних пологів (до 32 тижнів) – 19 мм.

Достовірними факторами ризику передчасних пологів є безсимптомне вкорочення шийки матки. «Короткою» називають шийку матки, довжина якої становить 25 мм і менше та виявляється в середині другого триместру вагітності за даними трансвагінальної ультразвукової цервікометрії. На сьогодні ТВУЦ є найінформативнішим методом дослідження шийки матки, що дозволяє оцінити її довжину й стан внутрішнього зіву, має значні переваги над вагінальним дослідженням і трансабдомінальним скануванням та є прогностичним критерієм загрози переривання вагітності ще на доклінічній стадії [5, 17, 45, 59, 63, 67].

Причини виникнення «короткої» шийки матки різноманітні й до кінця не вивчені [5, 63, 67]. Перерозтягнення нижнього сегмента матки при

багатоплідній вагітності та надмірний тиск на шийку матки часто сприяють її безсимптомному вкороченню, що призводить до пролабіювання та інфікування навколоплідних оболонок із подальшим їх передчасним розривом, що ініціює розвиток несправжніх переймів і спричиняє невиношування вагітності [5, 17, 45, 63, 67, 151–153, 163]. Здебільшого єдиною достовірною ознакою загрози переривання вагітності є передчасне вкорочення шийки на тлі скоротливої діяльності матки. Досить часто при багатоплідній вагітності спостерігаються вкорочення, розм'якшення шийки матки та розширення цервікального каналу, що розпочинається в другому триместрі вагітності за відсутності клінічних проявів загрози переривання вагітності, тобто безсимптомне вкорочення шийки матки, що виявляється за допомогою ультрасонографічного дослідження. У науковій літературі недостатньо висвітлена тема стану шийки матки при багатоплідній вагітності, не відстежується її стан після проведення серкляжу. У зв'язку з цим ми розробили прогностичні критерії розвитку передчасних пологів при багатоплідній вагітності на підставі вивчення стану шийки матки в пацієнок, вагітність у яких була ускладнена загрозою переривання та завершилася передчасними пологами.

Виявлено, що довжина шийки матки при одноплідній вагітності під час ультразвукового дослідження терміном 16 тижнів у середньому становила ($41,2 \pm 4,5$) мм і коливалася в межах від 33 мм до 45 мм. Ширина цервікального каналу не перевищувала 2–3 мм. У міру прогресування одноплідної вагітності довжина шийки матки достовірно не змінювалася до 25 тижнів і становила в контрольній групі в терміні 16–21 тиждень ($38,5 \pm 3,9$) мм, у 22–24 тижні – ($37,2 \pm 4,3$) мм. Оцінюючи цервікальний канал, відзначені його прямолінійне розміщення та Т-подібна форма. Після 24 тижнів спостерігають поступове

укорочення шийки матки (табл. 9). Водночас відрізнялися також темпи вкорочення шийки матки: так, у першій половині вагітності вони становили в середньому 0,23–0,35 мм за один тиждень, у подальшому зростали і на початку третього триместру збільшилися до 0,57 мм за один тиждень, а після 36 тижнів досягали 1,02 мм за один тиждень. Лише в третьому триместрі Т-подібна форма цервікального каналу змінювалася на У-подібну та спостерігалось помірне розширення внутрішнього зіву до 5–6 мм, тобто вкорочення цервікального каналу відбувалося за рахунок розширення внутрішнього зіву. Перед пологами довжина шийки матки становила $(31,6 \pm 3,8)$ мм (рис. 15). Для шийки матки вагітних із неускладненим перебігом вагітності характерне вкорочення її довжини зі збільшенням терміну вагітності, тобто з моменту першого ультразвукового обстеження до 16–21-го тижнів від $(38,2 \pm 3,9)$ мм до $(37,3 \pm 4,3)$ мм.

Контрольна група

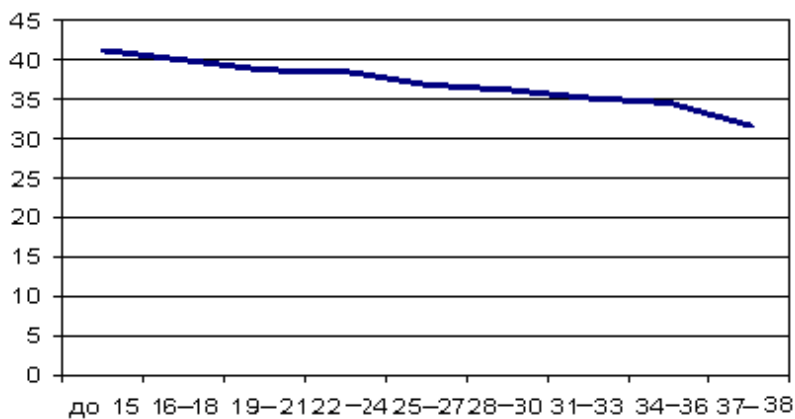


Рисунок 15 – Довжина шийки матки (визначена за допомогою трансвагінальної ультразвукової цервікометрії) в жінок з одноплідною (контрольна група) вагітністю

У подальшому під час проведення трансвагінальної цервікометрії спостерігалось прогресивне вкорочення шийки матки в міру зростання гестаційного терміну. Так, у 22–24 тижні вагітності темпи вкорочення зростали, і довжина шийки матки зменшувалася з $(37,3 \pm 4,3)$ мм до $(34,7 \pm 4,1)$ мм (рис. 16).

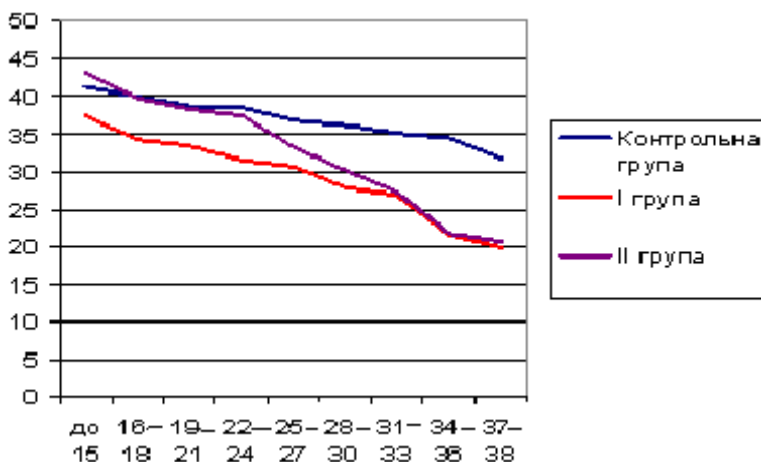


Рисунок 16 – Довжина шийки матки (визначена за допомогою трансвагінальної ультразвукової цервікометрії)

Спостерігалось прогресивне зменшення довжини шийки матки, і до 37-го тижня її розміри становили $(21,8 \pm 1,4)$ мм ($p < 0,001$). З 25–27-го тижнів спостерігали V-подібне розкриття маткового зів'я більше ніж у половини вагітних. Було виявлено, що до терміну 22–24 тижні вагітності довжина шийки матки в пацієток із багатоплідністю, які мали термінові пологи, достовірно не відрізнялася від показників одноплідної вагітності.

Проте вже з 22–24-го тижнів при багатоплідності спостерігалось прогресивніше вкорочення шийки матки, ніж при одноплідній вагітності: у вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами – $(31,5 \pm 4,5)$ мм,

при дихоріальних двійнятах – $(34,7 \pm 4,1)$ мм, порівняно з показниками контрольної групи – $(37,2 \pm 4,3)$ мм (табл. 9). Тобто, починаючи з цього терміну, темпи вкорочення шийки матки при вагітності двійнятами значно перевищують показники контрольної групи, особливо це стосується монохоріальних діамніотичних двійнят (відмінності між контрольною та основною групами статистично не достовірні).

Таблиця 9 – Довжина шийки матки при трансвагінальній цервікометрії, мм

Термін вагітності	МД-двійнята (n = 146)	ДД-двійнята (n = 174)	Одноплідна вагітність (n = 40)
До 15 тижнів	$37,4 \pm 5,6$	$38,2 \pm 3,9$	$38,9 \pm 3,9$
16–21-й тижні	$36,3 \pm 3,8$	$37,3 \pm 4,3$	$38,5 \pm 3,9$
22–24-й тижні	$31,5 \pm 4,5$	$34,7 \pm 4,1$	$37,2 \pm 4,3$
25–28-й тижні	$26,8 \pm 2,5$	$27,2 \pm 3,9$	$36,2 \pm 4,1$
29–32-й тижні	$21,6 \pm 2,7$	$24,3 \pm 2,8$	$32,2 \pm 3,9$
34–36-й тижні	$19,4 \pm 1,2$	$21,8 \pm 1,4$	$31,6 \pm 3,8$

Найбільша відмінність щодо показників довжини шийки матки спостерігається в III триместрі. Так, у гестаційному терміні 25–28 тижнів довжина шийки матки становила в групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами $(26,8 \pm 2,5)$ мм, у групі з дихоріальною двійнею – $(27,2 \pm 3,9)$ мм та $(36,2 \pm 4,1)$ мм – у жінок з одноплідною вагітністю. До терміну пізніх передчасних

пологів довжина шийки матки при монохоріальних діамніотичних двійнятах становила ($19,4 \pm 1,2$) мм, при дихоріальних діамніотичних – ($21,8 \pm 1,4$) мм, при одноплідній вагітності – ($30,5 \pm 2,7$) мм (рис. 17). Така відмінність довжини шийки матки при одноплідній та багатоплідній вагітностях пояснюється темпами її вкорочення, що, починаючи вже з другого триместру, була значно вищою у вагітних із багатоплідністю за показники жінок з одноплідною вагітністю.

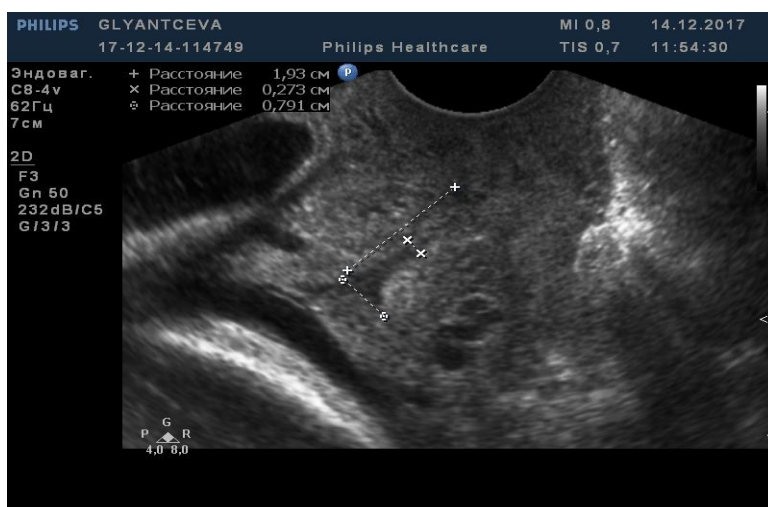


Рисунок 17 – Вагітність 31 тиждень. Дихоріальні діамніотичні двійнята. Вкорочення шийки матки. ТВУЦ

Прогресуюче безсимптомне вкорочення шийки матки, за даними ТВУЦ, виконаної на 16–21-му тижнях вагітності, вважається найважливішим прогностичним фактором спонтанних передчасних пологів, основними критеріями розвитку яких вважали вкорочення шийки матки < 27 мм, величину істміко-цервікального коефіцієнта (ЩК) $> 0,52$. Прогностичне оцінювання функціонального стану шийки матки проводиться з урахуванням

модифікованої шкали Штембера для верифікації діагнозу та визначення необхідності застосування превентивних методів лікування (додаток А).

Існує три можливих параметри для оцінювання стану шийки матки – основний (довжина шийки матки) і додаткові (стоншення передньої стінки нижнього сегмента матки < 6 мм і заднього кута шийки матки понад 90°). Додаткові критерії не повинні оцінюватися, якщо лікар УЗД не обізнаний із методикою їх визначення. На другому рівні надання допомоги за наявності вагінального датчика достатньо оцінити лише довжину шийки матки.

Серед вагітних із багатоплідністю, яких ми обстежили у терміні 16–21 тиждень, сонографічне вкорочення шийки матки було виявлене в 74 (50,7 %) жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами та у 88 (50,6 %) пацієток із дихоріальними двійнятами, діаметр внутрішнього вічка більше ніж 6 мм був виявлений у 46 (62,2 %) жінок із монохоріальними двійнятами і вкороченою шийкою матки та в 49 (55,7 %) – при дихоріальних двійнятах, ПЦК $> 0,52$ – у 64 (86,5 %) та 65 (73,9 %) відповідно.

Було виявлено кореляційний зв'язок між кількістю пізніх викиднів і передчасних пологів в анамнезі та безсимптомним укороченням шийки матки (< 27 мм) в гестаційному терміні 16–21 тиждень у вагітних із двійнятами: при вкороченій шийці матки сумарна кількість пізніх мимовільних викиднів та передчасних пологів в анамнезі становила 62,2 % (OR = 5,3; 95 % CI: 2,59–10,9; $p < 0,05$) при монохоріальних та 54,5 % (OR = 3,96; 95 % CI: 2,06–7,60; $p < 0,05$) – при дихоріальних двійнятах порівняно з 23,6 та 23,3 % у відповідних групах із нормальними розмірами шийки матки. Отже, пізні мимовільні викидні та передчасні пологи в анамнезі підвищують імовірні шанси невиношування вагітності в 5,3 раза при монохоріальних та в 4 рази – при дихоріальних двійнятах.

2.4 Сучасні принципи лікування та профілактики гестаційних ускладнень при багатоплідності

Однією з найбільш складних проблем сучасного акушерства залишається тактика ведення пологів при багатоплідній вагітності, що пов'язано зі значною частотою ускладнень для матері та новонародженого. Несприятливі наслідки можуть бути зумовлені ускладненим перебігом вагітності, недоношеністю, відсутністю диференційованого підходу до розродження при багатоплідній вагітності [5, 9, 54, 78, 154, 156, 158, 240, 220, 258]. При багатоплідній вагітності простежуються значний ризик низької маси тіла при народженні та високі показники перинатальної смертності, а також ряд ускладнень, асоційованих із недоношеністю та низькою масою при народженні порівняно з одноплідними вагітностями [17, 109]. Незважаючи на численні спроби покращання методів профілактики передчасних пологів, що ґрунтуються на доказовій базі, багатоплідна вагітність до цього часу залишається провідним фактором ризику передчасних пологів. У ряді клінічних досліджень доведено ефективність призначення прогестерону з метою профілактики передчасних пологів (Arabin B., Halbesma J. R., Vork F. et al., 2003), використання цервікального серкляжу [17, 27, 49, 63, 77, 151, 152] та акушерського розвантажувального песарію. Проте ці превентивні методи продемонстрували свою ефективність щодо зменшення кількості передчасних пологів при одноплідній вагітності, при багатоплідності ефективність цих методів є контрверсійною. Так, на сьогодні не існує доказів ефективності елективного серкляжу або песарію щодо зниження частоти ранніх спонтанних пологів у жінок із багатоплідністю [17, 63, 59, 61]. Метааналіз ряду рандомізованих клінічних досліджень, в яких вивчали

ефективність накладання хірургічного серкляжу на вкорочену шийку матки (визначалася довжина шийки матки в трьох дослідженнях менше ніж 25 мм, в одному – менше ніж 15 мм), продемонстрував ефективність цервікального хірургічного серкляжу при одноплідній вагітності, що корелює зі зниженням ризику розвитку ранніх та дуже ранніх передчасних пологів на 26 %. Проте в жінок із багатоплідністю накладання шва при сонографічно вкороченій шийці матки супроводжується достовірним збільшенням ризику передчасних пологів більше ніж удвічі (рівень достовірності А). Згідно з дослідженнями T. J. Rafael, V. Berghella et al. (2014) у жінок із короткою шийкою матки серкляж навіть збільшує ризик передчасних пологів [5, 6, 100, 247, 255, 257].

Існують докази щодо ефективності програм скринінгу та лікування вагінальних інфекцій у вагітних для зниження частоти розвитку передчасних пологів і народження маловагових недоношених дітей [5, 17, 49]. Проте роль сучасних досліджень полягає в проведенні оцінювання різних скринінгових програм та визначенні оптимальних термінів їх проведення. Жодна із запропонованих методик не знижує рівня передчасних пологів при багатоплідній вагітності, проте результати проведених сучасних досліджень щодо ефективності превентивних комбінацій довели, що у вагітних із двійнятами при безсимптомному вкороченні шийки матки застосування розвантажувального акушерського песарію в комбінації з вагінальною формою прогестерону сприяє пролонгуванню вагітності та покращанню перинатальних наслідків [5, 30, 17, 63].

Визначення того, які з багатоплідних вагітностей мають тенденцію до дострокового завершення, є надзвичайно складним завданням. Вітчизняні вчені – Ю. П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько і співавт.

210310310310

(2011) – для оцінювання ймовірного ризику розвитку передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю рекомендують проведення трансвагінальної ультразвукової цервікометрії як методу оцінювання стану шийки матки. За даними Fleisher і співавт. (1992), процеси, що виникають у шийці матки, можуть впливати на результат вагітності [5, 6]. У нормі довжина шийки матки не повинна змінюватися до III триместру вагітності. За даними Хіт і співавт., середня довжина шийки матки характерна для кожного терміну вагітності, а саме на 23-му тижні середня довжина шийки матки повинна дорівнювати 38 мм. J. and D. Iams et al. (1997) стверджують, що у 24 тижні вагітності середня довжина шийки дорівнює 35 мм, а у 28 тижнів – 34 мм [5, 6, 61, 63, 67, 253].

Проведена кореляція довжини шийки матки з розвитком мимовільних передчасних пологів: укорочення шийки матки менше ніж на 25 мм із високою достовірністю пов'язане з розвитком мимовільних передчасних пологів до 32 тижнів вагітності. Проте немає чітких даних про частоту проведення трансвагінального УЗД з метою визначення довжини шийки матки. Трансвагінальна ультразвукова цервікометрія дозволяє прогнозувати ризик передчасних пологів, проте не впливає на зменшення ймовірності їх настання та пролонгування вагітності. Трансвагінальне дослідження довжини шийки матки дозволяє своєчасно визначити рівень лікувального закладу для розродження та вчасного проведення курсу профілактики респіраторного дистрес-синдрому у плодів. Проведені заходи є ефективними для покращання перинатальних наслідків та зниження неонатальної захворюваності й смертності [6, 5, 59, 62, 65, 67, 228, 294]. Якщо за результатами трансвагінальної цервікометрії терміном 24–26 тижнів вагітності довжина шийки матки більша ніж 35 мм, то жінка належить до групи низького

ризик передчасних пологів до 34 тижнів [5, 6, 17, 62, 67].

Визначено низку ультразвукових предикторів загрози передчасних пологів: пролабіювання плодового міхура, вкорочення довжини шийки матки, стоншення передньої стінки нижнього маткового сегмента, збільшення діаметра внутрішнього вічка цервікального каналу. Пролабіювання плодового міхура більшість авторів розглядають як характерний прояв неспроможності шийки матки. Задній кут шийки матки необхідно враховувати як показник щодо відбору пацієток для проведення серкляжу; оскільки його легко виміряти, він має високу відтворюваність порівняно з внутрішнім зівом. Отже, встановлено три основних параметри оцінювання стану шийки матки, основним із яких потрібно вважати довжину шийки матки, додатковими є стоншення передньої стінки нижнього маткового сегмента менше ніж на 6 мм і збільшення заднього кута шийки більше ніж на 90° [6, 17, 27, 36, 44, 61–63, 67, 87, 109].

Ведення пологів при багатоплідності потребує чіткої орієнтації в акушерській ситуації, насамперед зумовленій положенням і передлежанням плодів. На сьогодні спостерігається зростання показника оперативного розродження при багатоплідній вагітності, частота кесарева розтину становить 42,8–49,2 % випадків [5, 17, 20, 64, 68, 75, 112]. За даними деяких авторів, неправильне положення або передлежання хоча б одного з плодів при двійнятах є причиною збільшення частоти кесаревих розтинів утрічі, а також підвищення показника перинатальної смертності на 15 %. Існує думка про те, що плановий кесарів розтин порівняно з пологами через природні пологові шляхи асоціюється з більш високими показниками перинатальної смертності, що зумовлено в основному високою частотою неонатальних ускладнень. На сьогодні показаннями до планового кесарева розтину є

тазове передлежання першого плода з двійнят, дистрес плода, монохоріальні, моноамніотичні двійнята [5, 81, 88, 95, 110, 122].

За останні роки спостерігається певне збільшення показника частоти кесаревих розтинів для народження другого плода з двійнят після народження першого плода через природні пологові шляхи. Найчастішими показаннями до кесарева розтину для вилучення другого плода є випадання дрібних частин чи петель пуповини, поперечне положення другого плода, лобне передлежання, задній вид лицьового передлежання чи передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти [5, 9, 75].

На цей час, незважаючи на сучасні досягнення в неонатології, що дає можливість виходжування плодів із гестаційним віком більше ніж 22 тижні, проблема передчасних пологів продовжує асоціюватися з неонатальними втратами [5, 17, 108]. Підходи до лікування і профілактики гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності поділяють на базові й специфічні. Базові підходи відносять до лікувально-профілактичних заходів, характерних для всіх вагітних із багатоплідністю, специфічні підходи різні й залежать від типу плацентації [5, 9].

До базових підходів належить превентивна протианемічна терапія препаратами заліза, що призначається після 12 тижнів вагітності [5, 11, 105]. З цією метою рекомендують застосування препаратів заліза дозою 60–100 мг/добу, що достовірно зменшує частоту залізодефіцитної анемії; крім того, для зменшення частоти дефектів нервової трубки рекомендоване застосування фолієвої кислоти в дозуванні 400 мкг/добу.

Згідно з нормативною базою МОЗ України при багатоплідній вагітності профілактику прееклампсії необхідно проводити препаратами кальцію дозою 1 г/добу,

починаючи з 16 тижнів вагітності, крім того, рекомендоване застосування аспірину дозою 50–150 мг/добу після двадцяти тижнів вагітності. Доведено, що проведення профілактики преєклампсії достовірно зменшує частоту випадків гіпертензії на 30 %, преєклампсії – на 52 %, материнську смертність – на 20 % [5, 105]. Особливо доцільним є проведення профілактики преєклампсії у вагітних групи ризику [5, 11, 12, 24, 105, 255].

Лікувально-профілактичні заходи у випадку загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності передбачають токолітичну терапію, призначення гестагенів, профілактику синдрому дихальних розладів із використанням кортикостероїдної терапії, антибактеріальну терапію за показаннями [20, 166, 168, 173, 221].

На жаль, на сьогодні немає конкретного ефективного способу профілактики передчасних пологів при багатоплідності [5, 17, 76, 80, 166]. До схем лікування входять токолітичні й спазмолітичні середники, препарати прогестерону, метаболічні та дезагрегантні засоби. Ряд рандомізованих досліджень продемонстрував, що до групи високого ризику розвитку передчасних пологів відносять жінок із наявністю передчасних пологів в анамнезі чи вкороченням шийки матки. Застосування прогестерону є ефективним засобом, що сприяє зниженню частоти передчасного переривання вагітності на 35 % [5, 17, 62, 76, 80, 166].

При багатоплідній вагітності для профілактики передчасних пологів неефективними, шкідливими або такими, ефективність яких не доведена, вважають такі лікувально-профілактичні методи: ліжковий режим, призначення токолітиків із метою профілактики, профілактичне призначення прогестерону, накладання хірургічного серкляжу на шийку матки (за даними ряду

рандомізованих досліджень доведено, що це навпаки збільшує ризик передчасних пологів більше ніж удвічі) [5, 6, 17, 62, 151]. У той самий час визнані як ефективні такі заходи: скринінг та етіотропне лікування баквагінозу, вагінального кандидозу, трихомоніазу, зокрема в безсимптомних жінок, що дають можливість зменшити частоту розвитку передчасних пологів до 45 %, а також на 52 % знижують частоту випадків народження дітей до 2 500,0 г та на 66 % зменшують частоту народження дітей до 1 500,0 г [5, 17, 109]. Проте, за даними Кохрейнівського огляду, з метою попередження передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю доведена ефективність ліжкового режиму, оскільки це сприяє зменшенню ризику безсимптомного вкорочення шийки матки внаслідок перерозподілу внутрішньоматкового тиску [5, 6, 35, 59, 62, 67, 109, 133].

На сьогодні вчені досліджують роль застосування різних форм прогестерону з метою профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності [17, 21, 76, 80, 100]. Британськими вченими проведено дослідження значення прогестерону в профілактиці передчасних пологів при багатоплідній вагітності (STOPPIT – Study of Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Twins). Були зроблені висновки, що застосування прогестерону при двійнятах не знижує частоти передчасних пологів або внутрішньоутробної загибелі плода до 34 тижнів вагітності [5, 21, 80, 100, 101, 246, 279]. Можливо, це пов'язано з недостатнім дозуванням препаратів прогестерону. За допомогою аналізу кількох європейських рандомізованих досліджень доведено, що призначення вагінальної форми мікронізованого прогестерону дозою від 200 мг до 400 мг вагітним із багатоплідністю та вкороченою шийкою матки дозволяє зменшити кількість передчасних пологів до 35

тижнів вагітності на 42 %, кількість ранніх передчасних пологів – на 19 %, дуже ранні передчасні пологи знизити на 16,2 % [17, 76, 80, 246].

Дослідженням А. Conde-Aguledo та співавт. [295, 297] було встановлено подібну ефективність використання вагінального прогестерону та цервікального шва у жінок, які мали передчасні пологи в анамнезі. До дослідження були залучені вагітні з передчасними пологами в анамнезі та сонографічно вкороченою шийкою матки, що мала довжину менше ніж 25 мм. На фоні застосування вагінального прогестерону вдалося зменшити частоту передчасних пологів на 53 %, а при накладанні цервікального шва на шийку матки – на 39 %, водночас ризик ранньої неонатальної смертності вдалося знизити на 57 %, а при застосуванні серкляжу – на 38 % [5, 76, 80, 100, 295, 297]. Низкою авторів доведена неефективність застосування 17-гідроксипрогестерону капроату у вагітних із двійнятами та істміко-цервікальною недостатністю [100, 246, 295].

Підвищення дози прогестерону не впливає на зниження частоти передчасних пологів, а, навпаки, асоціюється з виникненням таких побічних ускладнень, як холестаз [100, 295]. Простежується закономірність у разі застосування вагінального прогестерону на тлі сонографічного вкорочення шийки матки, при довжині шийки матки ≤ 25 мм частота передчасних пологів та рівень неонатальної смертності ймовірно вищі, ніж при довжині шийки матки ≤ 28 мм [100, 296]. Доведена ефективність хірургічного серкляжу при сонографічно вкороченій шийці матки в жінок з одноплідною вагітністю, що знижує ризик ранніх та дуже ранніх передчасних пологів на 26 %, за умови передчасних пологів в анамнезі – на 40 %, при втраті вагітності в другому триместрі в анамнезі – на 43 %, проте низкою досліджень доведено, що

накладання шва на сонографічно вкорочену шийку матки при багатоплідній вагітності супроводжується достовірним підвищенням ризику передчасних пологів до 34 тижнів більше ніж удвічі [5, 24, 100, 160, 167]. При істміко-цервікальній недостатності у вагітних із багатоплідністю застосування шва на шийку матки підвищує ризик передчасних пологів [5, 100, 145].

За пропозицією Британської королівської колегії акушерства і гінекології, розродження при дихоріальних двійнятах необхідно планувати на 37–38-й тижні вагітності, якщо відсутні показання для дострокового розродження, ці рекомендації були відображені в клінічних протоколах [5, 100, 105]. Ретроспективне когортне дослідження, проведене в США, в процесі якого було проаналізовано перинатальні результати в 60 443 пар двійнят, продемонструвало, що розродження двійнят після 40 тижнів вагітності порівняно з 37 тижнями супроводжувалося достовірним збільшенням випадків неонатальної смертності у 2,5–3,5 раза та зростанням частоти розвитку асфіксії тяжкого ступеня в 1,8 раза. Автори зробили висновок, що з метою зниження ризику антенатальної та неонатальної загибелі плода розродження при двійнятах необхідно проводити на 37-му тижні гестації [5, 9, 100, 105, 144, 160].

Ураховуючи високий ризик внутрішньоутробної загибелі плодів при монохоріальних двійнятах порівняно з дихоріальними, а також високі рівні ризику неонатальної смертності, вважається доцільним проведення пологів для монохоріальних моноамніотичних двійнят у 32 тижні вагітності після проведення курсу терапії кортикостероїдами, монохоріальних діамніотичних двійнят – терміном 36–37 тижнів, а дихоріальних двійнят – 37–38 тижнів вагітності [5, 9, 105].

Незважаючи на численні літературні джерела, немає

чітких та однозначних рекомендацій щодо ефективного антенатального нагляду при багатоплідній вагітності на різних термінах гестації. Алгоритм антенатального догляду при багатоплідній вагітності повинен бути розроблений з урахуванням груп ризику розвитку передчасних пологів та перинатальних ускладнень. До цього часу є ряд неоднозначних питань щодо проблем діагностики й ведення багатоплідної вагітності, що потребують подальшого детального вивчення та оптимізації тактики ведення гестаційного періоду і пологів. Для ранньої діагностики ЗРП необхідний ретельний динамічний ультразвуковий моніторинг. Для вироблення тактики ведення вагітності й пологів, крім фетометрії, при багатоплідності так само, як і при одноплідній вагітності, велике значення має оцінювання стану плодів (КТГ, доплерометрія кровотоку, біофізичний профіль). Істотного значення набуває визначення кількості навколоплідних вод (багато- і маловоддя) в обох амніонах.

Вагітним із багатоплідністю після 12-го тижня гестації призначають *превентивну протианемічну терапію* (оральне застосування залізовмісних препаратів дозою 60–100 мг/добу і 400 мкг/добу фолієвої кислоти впродовж 6 місяців). Застосування препаратів заліза зазначеними дозами в поєднанні з фолієвою кислотою достовірно знижує частоту виявлення рівня гемоглобіну 100 мг/л і менше на пізніх термінах вагітності та може зменшувати потребу в гемотрансфузії в післяпологовому періоді.

Частота розвитку гестозу в жінок при багатоплідності досягає 45 %. При БВ гестоз зазвичай виникає раніше, і його перебіг більш тяжкий, ніж при одноплідній вагітності, що пояснюють збільшенням об'єму плацентарної маси (гіперплацентозом). У значній кількості вагітних із двійнятами внаслідок надмірного збільшення внутрішньосудинного об'єму розвиваються артеріальна

гіпертензія (АГ) та набряки, і цих жінок помилково відносять до групи вагітних із гестозом. У таких випадках швидкість клубочкової фільтрації підвищена, протеїнурія незначна або відсутня, а зниження величини гематокриту в динаміці свідчить про збільшений об'єм плазми [6, 17].

На сьогоднішні існують незаперечні дані (рівень доказовості А), що свідчать про високу ефективність застосування низьких доз ацетилсаліцилової кислоти і препаратів кальцію для *профілактики прееклампсії*. Використання низьких доз ацетилсаліцилової кислоти (50–150 мг/добу) з 20-го тижня вагітності супроводжується статистично достовірним помірним зниженням частоти прееклампсії на 13 %. Кальцій дозою 2 г/добу з 16-го тижня вагітності порівняно з плацебо знижує ризик високого артеріального тиску на 30 % [16, 17]. Максимальний ефект спостерігається в групі високого ризику (жінки з ожирінням, АГ і т. ін.) – частота прееклампсії знижується на 80 %. Поєднаний показник материнської захворюваності й смертності достовірно зменшується на 20 % [11, 21]. Передчасні пологи (народження раніше 37-го тижня) відбуваються в 43,6 % випадків усіх пологів двійнятами порівняно з 5,6 % при одноплідній вагітності. Ризик передчасних пологів вищий при монохоріальних двійнях, ніж при дихоріальних, – 9,2 % монохоріальних двійнят народжуються раніше 32-го тижня порівняно з 5,5 % дихоріальних двійнят. Ризик передчасного народження виявляється ще вищим за більшої кількості плодів і досягає 80 % при вагітності трійнятами.

На підставі проведеного ретроспективного та проспективних досліджень ми запропонували комплекс лікувально-профілактичних заходів, що ґрунтувався на сучасних принципах лікування і був спрямований на профілактику гестаційних ускладнень при багатоплідній

вагітності. Комплексний алгоритм методики, яку ми запропонували, передбачав таке:

1. Проведення трансвагінальної цервікометрії всім вагітним із багатоплідністю терміном 16–21 тиждень для визначення ризику розвитку передчасних пологів шляхом вимірювання довжини шийки матки та обчислення істміко-цервікального коефіцієнта (рис. 18). Формула для визначення істміко-цервікального коефіцієнта:

$\text{ІЦК} = (A + 1)/B$, де A – глибина лійки цервікального каналу; B – довжина інтактної частини шийки матки.

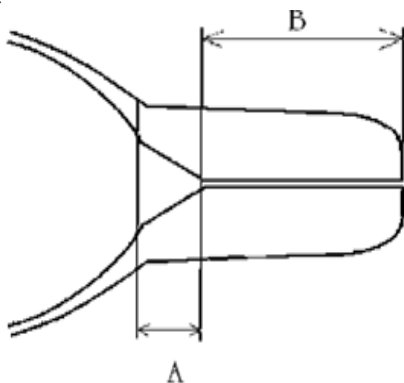


Рисунок 18 – Визначення істміко-цервікального коефіцієнта

Нормальним вважали значення ІЦК $< 0,52$, за якого ризик передчасних пологів був мінімальним (Vaussière C. et al., 2005). Підвищення ІЦК $> 0,52$ вважали характерним предиктором загрози невиношування [166].

Трансвагінальну ультразвукову цервікометрію після корекції акушерським розвантажувальним песарієм проводили на 3–4-й дні, в подальшому – в динаміці кожні 2–3 тижні. Дані заносили до цервікограми. Вибір тактики ведення вагітної з песарієм на шийці матки залежно від результатів проведеної цервікометрії здійснювали згідно з розробленими алгоритмами для кожної групи

обстежуваних (додаток Б).

2. Застосування акушерського розвантажувального песарію пацієнткам із багатоплідною вагітністю за умови вкорочення шийки матки < 27 мм та збільшення ІЦК > 0,52 для попередження передчасних пологів.

Із метою профілактики висхідного інфікування з моменту введення вагітним із багатоплідністю розвантажувального акушерського песарію застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8,0 мл один раз на добу впродовж 10 днів.

3. Для нормалізації кровообігу в системі «мати – плацента – плід», активації тканинного метаболізму матері та плодів, корекції дисметаболических порушень, попередження розвитку прееклампсії й передчасних пологів при багатоплідності застосовували такі препарати:

– мікронізований прогестерон (по 200 мг на добу трансвагінально до 36 тижнів вагітності);

– внутрішньовенно краплинно 100 мл комплексу, що містить в 1 мл розчину 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину, один раз на добу впродовж одного тижня з подальшим пероральним застосуванням сиропу L-аргініну в дозуванні 5 мл (1 г розчину L-аргініну аспартату) 3–4 рази на добу в комбінації з пероральною формою левокарнітину 10 мл (100 мг/мл левокарнітину) двічі на добу впродовж двох тижнів із моменту встановлення діагнозу сонографічного вкорочення шийки матки.

Використання вищеописаного комплексу дозволяє впливати на всі ланки етіопатогенезу розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності. Тривалість і якість проведення лікувально-профілактичних заходів залежали від результатів додаткових методів дослідження, що динамічно повторювалися починаючи з 20 тижнів

вагітності.

Оцінювання ефективності запропонованої схеми лікувально-профілактичних заходів проводили на підставі клініко-біофізичного моніторингу стану плодів та порівняльного аналізу результатів закінчення вагітності. Первинним критерієм ефективності застосування розробленого алгоритму вважали частоту спонтанних пологів, які розпочалися до 34 тижнів вагітності, а вторинними – показник перинатальної смертності, небажані неонатальні наслідки та необхідність надання спеціалізованої неонатальної допомоги.

Дослідження передбачало вивчення особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів при багатоплідності, перинатальної захворюваності й смертності, оцінювання стану новонароджених в обстежуваних групах. Здійснено статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій вагітності та пологів (форма 096/0) і карт розвитку новонароджених (форма 097/0) породіль усіх груп. Під час проспективного дослідження застосовували клініко-лабораторні методи обстеження в динаміці за загальноприйнятими методиками.

Обстеження вагітних та їх новонароджених проводили за спеціально розробленими анкетами. Клінічні методи включали традиційне збирання інформації з урахуванням скарг вагітної, аналізу соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, дослідження репродуктивної сфери, а саме частоту пізніх викиднів та передчасних пологів в анамнезі, випадки завмерлої вагітності та частоту артифіціальних абортів, наслідки попередніх вагітностей. У процесі наукового дослідження вивчали особливості перебігу вагітності, наявність ускладнень під час пологів та в післяпологовому періоді. Стан здоров'я новонароджених оцінювали на основі

клінічних даних після народження, вивчали перинатальні наслідки, аналізували захворюваність та смертність новонароджених.

В основу розробленого алгоритму покладено створення способу лікування й профілактики невиношування при багатоплідній вагітності, що полягає в комплексному поєднанні застосування розвантажувального акушерського песарію в комбінації з мікронізованим прогестероном із метою пролонгування вагітності та профілактики передчасних пологів (Патент на корисну модель № 118264. Спосіб лікування та профілактики невиношування при багатоплідній вагітності. (51) МПК А 61 К 31/57 25.07.2017, Бюл. № 14) [59].

Механізм дії акушерського розвантажувального песарію полягає:

- в замиканні цервікального каналу стінками центрального отвору песарію та формуванні вкороченої і частково відкритої шийки, що перешкоджає подальшому розкриттю внутрішнього вічка, особливо при тривалому положенні тіла стоячи;

- зменшенні тиску на шийку матки внаслідок її фізіологічної сакралізації з утворенням гострого заднього кута між шийкою та маткою, що запобігає прямому тиску на навколоплідні оболонки на рівні внутрішнього зіву, тим самим сприяє частковому передаванню внутрішньоматкового тиску на нижній передній сегмент матки;

- збереженні слизової пробки завдяки утриманню шийки матки, що попереджає розвиток висхідної інфекції та забезпечує пролонгування вагітності;

- попередженні виникнення спонтанних перейм, індукованих подразненням рецепторного апарату стінок піхви внаслідок тиску на шийку матки, що сприяє вивільненню окситоцину гіпофізом, тобто попереджує розвиток відомого рефлексу Ferguson.

Протипоказаннями до введення акушерського песарію були:

- рецидивні кров'яністі виділення зі статевих шляхів;

- виражена істміко-цервікальна недостатність із пролабіюванням плодового міхура та порушенням його цілісності;

- передлежання плаценти;

- розвиток регулярних маткових скорочень;

- вади розвитку плода, несумісні з життям.

Переваги запропонованого методу полягають в його атравматичності, досить високій ефективності, безпеці, можливості застосовувати як в умовах стаціонару, так і амбулаторно. Умовами до застосування розвантажувального акушерського песарію були відсутність протипоказань до його введення та письмова згода пацієнтки. До індивідуальної карти вагітної та породіллі (під час проведення інсталяції песарію в амбулаторних умовах) або медичної карти стаціонарного хворого (за умови введення песарію в стаціонарі) вносили показання до введення песарію, зазначали дату введення, розміри песарію, а також графік відвідування і передбачувану дату його видалення.

Перед уведенням акушерського песарію всім пацієнткам проводили трансвагінальну ультразвукову цервікометрію для уточнення розмірів шийки матки та вибору розміру песарію, а також брали цервікальні й піхвові мазки для бактеріологічного і бактеріоскопічного аналізу та проводили огляд шийки матки в дзеркалах із метою виключення наявності кровотечі, а також пролабіювання плодового міхура в піхву та порушення його цілісності.

Наявність вагінальної інфекції не була протипоказанням до інсталяції песарію, проте в разі виявлення запальних захворювань піхви, шийки матки,

зовнішніх статевих органів проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем для профілактики інфікування амніотичних оболонок напередодні застосування песарію. Якщо після його введення виявляли ознаки бактеріальної інфекції, песарій не видаляли, а проводили санацію статевих шляхів вагінальним гелем, до складу якого входять три компоненти: декаметоксин, гіалуронова кислота та лактатний буфер [45].

Декаметоксин має протизапальну, десенсибілізуючу, спазмолітичну дію, здійснює виражену бактерицидну, фунгіцидну та вірусцидну дію, впливає на грампозитивні й грамнегативні бактерії, віруси, хламідії, мікоплазми, а також на антибіотико-резистентні мікроорганізми. Гіалуронова кислота сприяє репарації епітелію слизової оболонки піхви, посилюючи її еластичні властивості та забезпечує протитравматичну дію при подразненні слизової оболонки песарієм. Лактатний буфер сприяє нормалізації й підтриманню динамічної рівноваги мікробіоценозу піхви, забезпечує зменшення симптомів порушення кислотно-лужного балансу (подразнення, свербіж), сприяє зволоженню слизової оболонки піхви і створює відчуття комфорту. Після видалення песарію призначали антисептичний вагінальний гель для профілактики висхідного інфікування та післяпологових гнійно-септичних ускладнень. Препарат дозволений для застосування в будь-якому терміні вагітності.

Песарій вилучали напередодні пологів у терміні 36 тижнів вагітності, через дві години після вилучення песарію проводили вагінальне дослідження з метою встановлення безсимптомного розкриття шийки матки. У разі планового кесарева розтину вилучали песарій безпосередньо перед операцією. Песарій негайно вилучали в усіх вагітних, незалежно від терміну вагітності, у

випадку вагінальної кровотечі, передчасного відходження навколоплідних вод та в разі початку спонтанних регулярних перейм. При застосуванні розвантажувального акушерського песарію на відміну від цервікального випадки ішемії, некрозу та подальшої травматичної ампутації шийки матки не спостерігалися [17, 40, 44, 45, 59, 63, 77].

Доведено, що основою розвитку гестаційних ускладнень, таких як загроза передчасних пологів, преєклампсія, фетоплацентарна дисфункція, затримка росту плода, є ендотеліальна дисфункція – морфологічний субстрат цих порушень, тому в основі розробленого лікувально-профілактичного комплексу, спрямованого на попередження ускладнень при багатоплідній вагітності, є засоби, що сприяють попередженню та усуненню ендотеліальної дисфункції [12, 25, 57, 60, 93]. У контексті викладення алгоритму розробленого комплексу лікування вважаємо за доцільне подати більш докладну фармакологічну характеристику запропонованих лікарських препаратів для профілактики та лікування гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності, що є основою нашого винаходу (Патент на корисну модель № 122070. Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції. (51) МПК (2017.01) А 61 К 31/00 26.12.2017, Бюл. № 24) [60]. Поставлене завдання корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції шляхом впливу L-аргініну, що приводить до підвищення рівня вазодилаторів – стабільних метаболітів синтезу оксиду азоту (NO), та зниження концентрації потужного вазоконстриктора ендотеліну в сироватці крові в комбінації з левокарнітином. Це дозволить попередити розвиток ендотеліальної дисфункції на рівні мікроциркуляторного русла, що є морфологічним субстратом фетоплацентарної дисфункції та преєклампсії у

вагітних із багатоплідністю, які становлять групу ризику з виникнення цих ускладнень [12, 25, 57, 60, 85, 86, 93, 170].

Ми вважаємо, що включення в процес корекції ендотеліальних порушень при багатоплідній вагітності лікувального комплексу з широким спектром дії, активного щодо метаболічного обміну, який містить комбінацію аргініну гідрохлориду та левокарнітину, буде мати позитивний клінічний ефект, сприятиме нормалізації показників антиоксидантного захисту і гормонального гомеостазу фетоплацентарного комплексу [12, 60, 86]. L-аргінін та левокарнітин відносять до класу умовно незамінних амінокислот, що мають антигіпоксичну, мембраностабілізуювальну, антиоксидантну, антирадикальну, цитопротекторну, дезінтоксикаційну активність, виявляючи себе як активні регулятори тканинного обміну, а також процесів енергозабезпечення в клітинах печінки, відіграють ключову роль у процесах підтримання гормонального гомеостазу [12, 60, 74, 86]. Левокарнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі в умовах гіпоксії шляхом транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого окиснення та утворення енергії. Також бере участь в окисненні трикарбонових кислот у циклі Кребса, стимулює активність ключового ферменту гліколізу – піруватдегідрогенази, таким чином, прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів. Наявність левокарнітину обов'язкова в процесі окиснення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонових тіл в анаеробних умовах [12, 60, 86, 170]. Комплекс двох незамінних амінокислот сприяє ендотелійзалежній вазодилатації, усуває порушення процесів мікроциркуляції на рівні фетоплацентарного кровообігу, виводить недоокиснені продукти процесу перекисного окиснення ліпідів, сприяє усуненню

513313313313

метаболічного ацидозу в плода при хронічній гіпоксії [12, 60, 74, 86]. Використання комбінації препаратів L-аргініну з левокарнітином у комплексі лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності дозволить зменшити кількість гестаційних ускладнень, зокрема фетоплацентарної дисфункції та затримки росту плода, прееклампсії, невиношування вагітності, що дозволить достовірно знизити рівень перинатальної патології [12, 60, 86].

У науковій літературі широко обговорюється питання вибору корекції короткої шийки матки. Існують також суперечливі думки щодо ефективності кожного з цих методів, оскільки проблема виявлення істинної причини і механізмів укорочення шийки матки є надзвичайно складною. Крім того, відсутність динамічного спостереження не дозволяє своєчасно скоригувати лікувальну тактику [17, 45, 63, 67, 253, 257]. Одним із консервативних методів лікування короткої шийки матки є введення акушерського розвантажувального песарію. Механізм дії песарію полягає у формуванні вкороченої й частково відкритої шийки та зменшенні на неї тиску внаслідок фізіологічної сакралізації шийки матки і часткового перерозподілу внутрішньоматкового тиску та його передаванню на передню стінку матки, крім того, в змиканні шийки стінками центрального отвору акушерського песарію, збереженні слизової пробки [17, 45, 59, 63, 67].

При безсимптомному вкороченні шийки матки терміном 16–21 тиждень для профілактики передчасних пологів 42 (28,8 %) вагітним із монохоріальними діамніотичними двійнятами та 46 (26,4 %) пацієнткам із дихоріальними двійнятами був установлений розвантажувальний акушерський песарій у поєднанні з вагінальним прогестероном та комплексом лікувально-

профілактичних заходів для попередження гестаційних ускладнень.

Повторну ТВУЦ проводили через 3–4 дні після встановлення песарію та кожні 2–3 тижні в динаміці. Результати заносили до цервікограми (рис. 19).

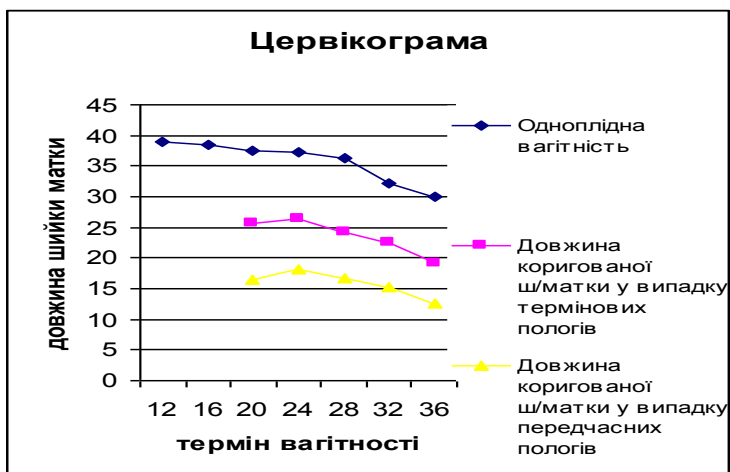


Рисунок 19 – Цервікограма вагітних із коригованою шийкою матки

Протипоказаннями до введення акушерського песарію були: рецидивні кров'яністі виділення зі статевих шляхів у II–III триместрах гестації, пролабіювання плідного міхура та порушення його цілісності. У разі запальних захворювань піхви проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем вагінальних мазків. Песарій вводили вагітним в умовах стаціонару, після інсталяції песарію здійснювали регулярне бактеріологічне дослідження мазків із піхви кожні 2–3 тижні. За умови виникнення патогенної мікрофлори проводили санацію піхви вагінальним гелем з

антибактеріальними, протизапальними властивостями та противірусною дією. Під час санації песарій не видаляли. У жодної з обстежуваних вагітних ускладнень не відзначено, навіть за тривалого використання песарію впродовж 20 тижнів, не відзначено випадків трофічних ускладнень [59].

Темпи укорочення шийки в жінок із багатоплідною вагітністю, які народили передчасно, значно перевищували такі при одноплідній. Під час аналізу показників довжини шийки матки в пацієток із двійнятами, які народили передчасно, виявлена кореляція динаміки змін шийки матки з термінами розвитку спонтанної пологової діяльності.

Простежувалася відповідна кореляція: в разі настання пологів терміном 32–34 тижні довжина шийки матки у 25–27 тижнів вагітності становила $(28,0 \pm 3,9)$ мм, а в разі розвитку передчасних пологів до 32 тижнів гестації шийка матки була в 1,5 раза коротшою: $(19,0 \pm 3,2)$ мм (рис. 20).

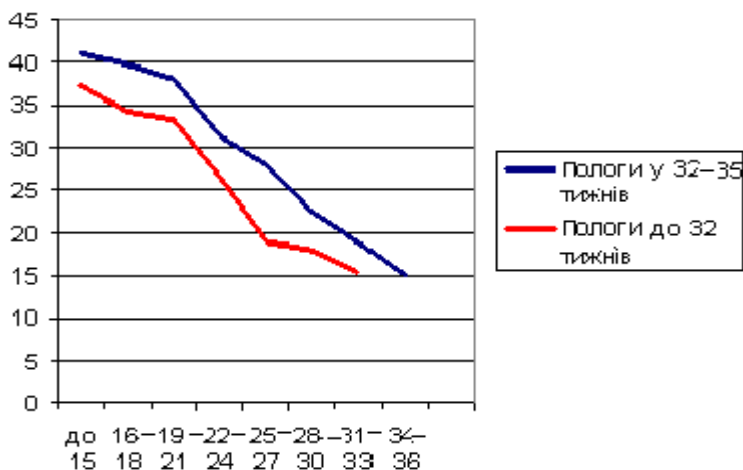


Рисунок 20 – Показники довжини шийки матки в обстежуваних із двійнятами у разі ранніх та пізніх передчасних пологів
Для диференційованого підходу до прогнозування

передчасних пологів на особливу увагу заслуговує трансвгінальне визначення довжини шийки матки в динаміці з 16–21-го до 24-го тижнів вагітності, а прогностичним критерієм ризику передчасних пологів є довжина шийки матки < 27,0 мм.

Додатковим критерієм, що впливав на наслідки вагітності, був стан цервікального каналу та внутрішнього вічка. Відзначено, що чим раніше відбулися пологи, тим вагомішими були виявлені зміни довжини шийки матки, які проявлялися не лише її укороченням, а й V- чи U-подібним розкриттям внутрішнього вічка та цервікального каналу (рис. 21) [5, 45].

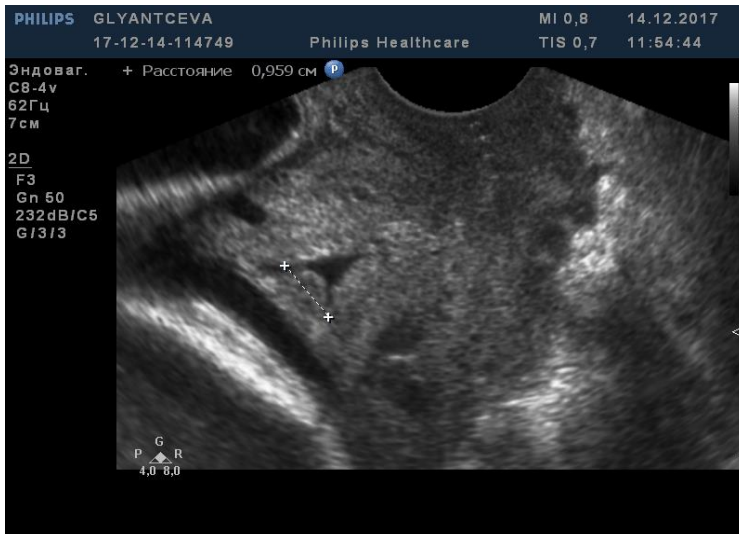


Рисунок 21 – Вагітність 31 тиждень. Дихоріальні діамніотичні двійнята. Відкриття внутрішнього зівя V-подібної форми. ТВУЦ

Спостереження за вагітними, яким був установлений розвантажувальний акушерський песарій, виявило такі результати: пізні передчасні пологи (34–36 тижнів) мали місце в 6 (18,7 %) жінок із МД-двійнятами, яким не вводили песарії, та в 31 (43,1 %) пацієнтки з

МД-двійнятами, яким був установлений песарій у комбінації з прогестероном (табл. 10).

Таблиця 10 – Результати спостережень за обстежуваними вагітними з двійнятами, яким був установлений песарій (n = 88)

УЗ-маркери та наслідки	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 42), абс. число (%)	Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 46), абс. число (%)
Стабілізація довжини шийки матки	23 (54,8 %)	26 (56,5 %)
Зменшення кута нахилу шийки матки < 90°	41 (97,6 %)	44 (95,7 %)
Діаметр внутрішнього зіву > 6 мм	6 (14,3 %)	4 (8,6 %)
ЩК > 0,52	5 (11,9 %)	6 (13,1 %)
Призначення токолітичної терапії	27 (64,3 %)	14 (30,4 %)
Антенатальне призначення кортикостероїдів	22 (52,4 %)	15 (32,6 %)
Передчасні пологи терміном 22–27 тижнів	2 (4,8 %)	–
Передчасні пологи терміном 28–33 тижні	17 (40,5%)	12 (26,1 %)
Перинатальні втрати	1 (1,2 %)	–
* Статистичні відмінності між групами пацієнток із двійнятами		

При дихоріальних двійнях простежується

відповідна тенденція – пізні передчасні пологи у вагітних без песарію відбулися в 13 (31,0 %) жінок та у 42 (48,8 %) випадках – у вагітних, яким був застосований комбінований метод профілактичного лікування. Відповідно гірший результат одержали у вагітних, яким не проводили профілактичного введення песарію як при монохоріальних діамніотичних, так і при дихоріальних двійнятах. Дуже ранні передчасні пологи в гестаційному терміні 22–27 тижнів вагітності при МД мали місце в 11 (34,4 %) вагітних, у підгрупі, де був застосований песарій у поєднанні з вагінальним прогестероном та лікувально-профілактичним комплексом, дуже ранні передчасні пологи сталися у 2 (4,8 %) випадках. При дихоріальних двійнятах дуже ранні передчасні пологи мали місце в 7 (16,7 %) випадках у вагітних, яким не вводили песарію, в решти – передчасних пологів не було. У терміні гестації 28–33 тижні в жінок з МД-двійнятами без песарію пологи відбулися в 14 (43,8 %) жінок, у тих жінок із МД-двійнятами, яким вводили песарій, – у 24 (33,3 %); при дихоріальних двійнятах найбільший відсоток ранніх передчасних пологів мав місце у підгрупі без песарію – 16 (38,1 %), у підгрупі, де був застосований песарій у поєднанні з вагінальним прогестероном та лікувально-профілактичним комплексом, дуже ранні передчасні пологи мали місце у 21 (24,4 %) жінки. Як у пацієток із багатоплідною вагітністю, які народили передчасно, так і в жінок із терміновими пологами не виявлено достовірної відмінності щодо довжини шийки матки в першо- та повторнороділь. Також відсутня достовірна відмінність щодо темпів укорочення шийки матки залежно від типу плацентациї.

Винятком були троє вагітних із монохоріальними двійнятами з різко вкороченою шийкою матки: один випадок – укорочення шийки матки до 19 мм на 19-му тижні вагітності в пацієнтки з ВЗОП та подальшим пізнім

абортом; ще два випадки – монохоріальні двійнята з установленим синдромом фето-фетальної гемотрансфузії тяжкого ступеня, в яких своєчасно не була проведена внутрішньоутробна корекція цього стану, у зв'язку з цим мали місце передчасні пологи на 26-му та 28-му тижнях.

Трансвагінальний моніторинг при багатоплідній вагітності несе важливу інформацію щодо довжини шийки матки, стану внутрішнього зіва, а також цервікального каналу та дозволяє своєчасно сформувати групи ризику щодо невиношування вагітності.

Профілактичне використання β -міметиків для попередження передчасних пологів

Результати РКД і метааналізу свідчать про відсутність ефекту щодо зниження частоти передчасних пологів при БВ, тому профілактичне призначення β -міметиків не може бути рекомендоване для рутинного використання. Унаслідок профілактичного застосування 17 α -гідроксипрогестерону не було виявлено статистично значущої відмінності щодо зниження частоти передчасних пологів при БВ, передчасного розриву плодових оболонок, перинатальної смертності (після виключення уроджених вад розвитку плода), респіраторного дистресу новонароджених або гіпербілірубінемії.

Пренатальне введення кортикостероїдів

Уведення кортикостероїдів пацієнткам до 34 тижнів вагітності, коли існує ризик передчасних пологів у наступні 48 годин, сприяє поліпшенню результату для немовлят.

Профілактична госпіталізація і ліжковий режим

Раніше профілактичну госпіталізацію для додержання ліжкового режиму рекомендували як можливий метод зниження частоти передчасних пологів

серед жінок із вагітністю двійнятами. Проте в Кокранівському систематичному огляді з оцінювання ролі профілактичної госпіталізації і ліжкового режиму для жінок із БВ виявлено, що госпіталізація таких пацієнток збільшує ймовірність передчасних пологів порівняно з жінками, які не були госпіталізовані.

Існують докази найбільш високого рівня достовірності, що програми перинатального скринінгу і лікування інфекцій вагітних можуть знижувати частоту передчасних пологів та народження недоношених дітей із малою масою тіла.

Розділ 3

Результати проведення клініко-лабораторних і біофізичних обстежень жінок та оцінювання стану плодів при багатоплідній вагітності

3.1 Стан гормонального гомеостазу вагітних при багатоплідності

Одним із найоб'єктивніших методів оцінювання функції плаценти та стану плодів є дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу: прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу, ембріонального білка альфа-фетопротеїну. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу є прогностично значущим для формування груп ризику розвитку акушерської та перинатальної патології. Зміни гормонопродукуючої функції плаценти відображають адаптаційно-приспосувальні процеси під час вагітності та рівень компенсаторно-приспосувальних реакцій, що розвиваються під впливом зовнішніх та ендогенних пошкоджувальних факторів на функціональний стан ФПК. Вивчення гормонального статусу дає можливість виявити функціональні порушення в різні терміни вагітності та прогнозувати ризики розвитку гестаційних ускладнень [3, 4, 21, 57, 74, 79, 100, 101].

Під час проведення дослідження гормонального гомеостазу ми виявили достовірно вищу концентрацію плацентарних гормонів прогестерону, естріолу, плацентарного лактогену в пацієток із багатоплідною вагітністю порівняно з показниками одноплідної ($p \leq 0,05$). Одним з основних гормонів, відповідальних за збереження і пролонгацію вагітності, є прогестерон. За результатами проведеного аналізу було встановлено, що рівень прогестерону на 21-му тижні при одноплідній вагітності становив $(246,3 \pm 27,3)$ нмоль/л, у той час як середнє значення концентрації прогестерону при багатоплідній вагітності було достовірно вищим, зокрема при

монохоріальних діамніотичних двійнятах вище ніж у 1,3 раза, а при дихоріальних двійнятах – в 1,8 раза. Простежується достовірна відмінність показників рівня прогестерону між монохоріальних та дихоріальних двійнятах на користь дихоріальних двійнят ($p \leq 0,05$).

Згідно з літературними даними можна припустити, що це пов'язано насамперед із наявністю більшої площі плаценти за дихоріального типу плацентациї [4, 57, 58, 88, 100]. Спостерігається також позитивна динаміка приросту концентрації прогестерону відповідно до зростання гестаційного терміну, що зумовлено ростом плаценти.

Досліджуючи гормональний профіль ФПК, ми виявили статистично значущі відмінності в обстежуваних підгрупах. Так, було відзначено, що на 21-му тижні вагітності простежується достовірно нижчий рівень прогестерону в підгрупах з укороченою шийкою матки як при монохоріальних ($279,7 \pm 32,5$) нмоль/л, так і при дихоріальних двійнятах ($376,9 \pm 36,2$) нмоль/л, у пацієток із нормальними розмірами шийки ці показники становили відповідно ($364,8 \pm 47,2$) нмоль/л при монохоріальних та ($537,4 \pm 42,4$) нмоль/л при дихоріальних двійнятах, що свідчить про зниження гормонопродукуючої функції плаценти, яку варто розцінювати як ранній предиктор дисфункції плаценти в цих групах вагітних, одним із клінічних проявів якої є розвиток загрози передчасних пологів. Спостерігалася позитивна динаміка приросту рівня прогестерону зі збільшенням гестаційного терміну в усіх групах, проте вона була нерівномірною. У підгрупах, яким застосовувала вагінальний прогестерон, його рівень у сироватці крові був дещо вищим, проте достовірна відмінність порівняно з підгрупами з нормальною шийкою матки була відсутня.

Терміном 32–34 тижні рівень прогестерону в групі з монохоріальними двійнятами та нормальними розмірами

шийки становив ($463,1 \pm 56,9$) нмоль/л порівняно з ($776,5 \pm 75,8$) нмоль/л у вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнятами, що пояснюється меншою функціональною здатністю монохоріальної плаценти, зниженням компенсаторно-приспосувальних реакцій і здатністю підтримувати високий рівень плацентарних гормонів для пролонгування вагітності [3, 88, 100]. Рівень прогестерону у вагітних, яким разом із вагінальною формою мікронізованого прогестерону застосовували лікувально-профілактичний комплекс, був достовірно вищим і наближався до показників вагітних із нормальними розмірами шийки матки, що свідчить про активізацію адаптаційних компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу вагітних із багатоплідністю на тлі проведеного лікування.

Згідно з літературними даними рівень плацентарного лактогену за умови фізіологічного перебігу вагітності динамічно зростає, тому визначення його рівня використовується під час моніторингу перебігу вагітності для оцінювання функції плаценти, прогнозування гестаційних ускладнень. Дуже низькі його концентрації виявляються напередодні антенатальної загибелі плода, або за 1–3 дні до самовільного викидня [3, 4, 88, 253]. У більш пізні терміни вагітності зниження концентрації плацентарного лактогену може виявлятися в разі хронічної гіпоксії плода, водночас вона може знижуватися втричі. У разі дисфункції плаценти плацентарний лактоген коливається в значних межах, однак у більшості вагітних цей показник нижчий від межі фізіологічної норми для цього терміну вагітності. Більш вагому клінічну значущість має різке зниження концентрації плацентарний лактоген, зокрема, в разі його зниження на 50 % від референтних значень відзначається погіршення стану плода, а в разі зниження на 80 % – прогнозується його антенатальна

смерть [4, 74, 78, 101, 246]. Концентрація плацентарного лактогену індивідуальна та варіабельна і залежить від кількості плацент. За даними нашого дослідження, при багатоплідній вагітності спостерігається невпинне наростання концентрації плацентарного лактогену, що насамперед пов'язано зі збільшенням площі та об'єму плаценти. За нашими даними, при багатоплідній вагітності вміст плацентарного лактогену в сироватці крові на початку третього триместру перевищував норми, характерні для одноплідної вагітності, проте достовірної відмінності щодо концентрації плацентарного лактогену при багатоплідній та одноплідній вагітності не виявлено.

Починаючи з 30-го тижня вагітності різниця щодо концентрації ПЛ при одноплідній та багатоплідній вагітності відрізнялася на 20 % при монохоріальних двійнятах та на 30 % – від показників при дихоріальному типі плацентації. Зниження гормонопродукуючої функції плаценти в підгрупах вагітних з укороченою шийкою матки в 2,4 раза є прогностичною передумовою для формування плацентарної дисфункції в цих групах. Прогностично значущим маркером функціонального стану плаценти є комплексне визначення плацентарного лактогену в комбінації з некон'югованим естріолом. У випадках дуже ранніх та ранніх передчасних пологів у показниках плацентарного лактогену та естріолу виявлені значні індивідуальні відхилення.

Одним із важливих гормонів, необхідних для підтримання і розвитку вагітності, є естріол. Його рівень поступово зростає з прогресуванням вагітності, досягаючи свого піку в третьому триместрі вагітності, рівень естріолу є маркером не лише наявності хромосомної патології (входить до комплексу біохімічних тестів пренатального скринінгу другого триместру поряд з альфа-фетопротеїном та β -ХГЛ), а також стану плода і ФПК [3, 4, 80]. Зниження

рівня естріолу при багатоплідній вагітності свідчить про декомпенсацію гормоносинтезувальної функції плаценти і служить предиктором розвитку плацентарної дисфункції та патології плода (затримки росту плода, хромосомної патології, патології наднирникових залоз).

У нашому дослідженні концентрація естріолу у вагітних із багатоплідністю була достовірно вищою ($p < 0,05$). Простежувалася тенденція до зростання показників цього гормону в міру прогресування вагітності. Незважаючи на нормальні середні показники естріолу при МД- та ДД-двійнятах, простежується їх достовірна відмінність між цими групами на 20 % ($p \leq 0,05$), що засвідчує менші резервні можливості цього типу плаценталії. У вагітних із багатоплідністю, які мали дуже ранні та ранні передчасні пологи, під час проведення пренатального скринінгу II триместру простежувалося достовірне зниження рівня плацентарних гормонів: плацентарного лактогену – у 1,4 раза порівняно з контролем (OR = 1,42; 95 % CI: 2,9–11,2; $p < 0,01$); показник вільного естріолу у 25,4 % випадках залишався без змін, а в 64,6 % – знижений порівняно з контролем ($p < 0,05$). Отже, зниження рівнів плацентарного лактогену та вільного естріолу може бути прогностичним маркером розвитку передчасних пологів.

Подібна негативна тенденція коливання рівнів плацентарних гормонів спостерігалася у вагітних у випадку внутрішньоутробної смерті одного плода з двійнят: у МД 1-ї підгрупи відзначено зниження рівня плацентарного лактогену вдвічі, рівень естріолу теж був нижчим від гестаційної норми ($75,4 \pm 25,4$) нмоль/л, що могло бути свідченням зриву компенсаторних можливостей ФПК. Одержані результати підтверджують дані попередніх наукових досліджень, які свідчать, що зниження рівня плацентарного лактогену та естріолу в жінок із багатоплідністю до норми, характерної для

одноплідної вагітності, є предиктором плацентарної дисфункції, передчасних пологів, ЗРП та антенатальної смерті плода [3, 4, 74, 80].

Аналізуючи зв'язок перинатальних наслідків із рівнем гормональної активності ФПК, було виявлено, що в жінок із багатоплідною вагітністю, новонароджені яких потребували постнатальної допомоги в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених та етапного виходжування в Сумській обласній дитячій клінічній лікарні, був знижений рівень прогестерону в сироватці крові, а також плацентарного лактогену та естріолу, порівняно з тими обстежуваними, діти яких не потребували подальшого лікування і були виписані додому в задовільному стані.

Була вивчена динаміка рівня АФП, концентрація якого при одноплідній вагітності в третьому триметрі має тенденцію до динамічного зростання з максимальними значеннями в терміні гестації 32 тижні, з подальшим поступовим зниженням до вихідного рівня (рис. 22). У вагітних із багатоплідністю за умови фізіологічного перебігу вагітності було виявлено підвищення рівня альфа-фетопротеїну до терміну 32–34 тижні, відмінність щодо показників одноплідної вагітності становила 30 %, у подальшому відмінність щодо показників одноплідної вагітності зростала, достовірної відмінності між показниками в підгрупах із багатоплідною вагітністю не виявлено.

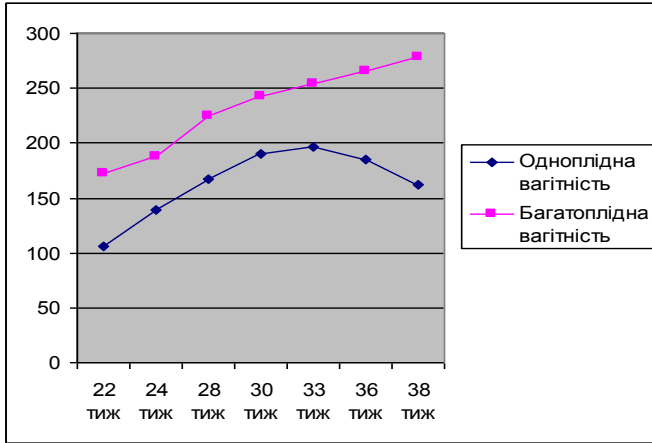


Рисунок 22 – Вміст альфа-фетопротейну при одноплідній та багатоплідній вагітності

Визначення концентрації ПЛ, естріолу, АФП має значення для оцінювання стану плодів при багатоплідній вагітності, водночас, порівнюючи з показниками одноплідної вагітності, необхідно враховувати, що вміст гормонів і білка є значно вищим за середні показники одноплідної вагітності.

Зниження рівня плацентарних гормонів у вагітних з укороченою шийкою матки є свідченням порушення функціонування адаптаційно-приспосувальних механізмів ФПК, що розвиваються на тлі плацентарної дисфункції і є прогностичними маркерами розвитку гестаційних ускладнень: невиношування вагітності, розвитку преєклампсії та затримки росту плодів. Високий рівень альфа-фетопротейну може бути ознакою функціональної незрілості плодів та несприятливою прогностичною ознакою. Виходячи з цього, на підставі визначення концентрації гормонів ФПК можна прогнозувати ризик настання передчасних пологів та несприятливий перинатальний результат при багатоплідній вагітності.

Предиктором розвитку передчасних пологів є зниження концентрації прогестерону до показників рівня одноплідної вагітності, а одночасне зниження рівня прогестерону і плацентарного лактогену до норми одноплідної вагітності або незначне її перевищення до 10 % свідчить про несприятливі перинатальні наслідки.

Аналізуючи результати гормонопродукуючої функції плаценти при багатоплідній вагітності, які ми одержали, засвідчують більш сприятливий перебіг дихоріальних двійнят порівняно з монохоріальною в плані розвитку гестаційних ускладнень. Проте необхідно зазначити, що монохоріальний тип плацентації на тлі застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, який ми розробили, характеризується досить високим рівнем компенсаторних можливостей гормонопродукуючої функції плаценти та відсутністю істотних відхилень у рівні гормонів.

Необхідно зазначити, що вкорочення шийки матки у другому триместрі вагітності корелювало зі змінами гормонального статусу жінок із багатоплідністю та характеризувалося зниженням рівня плодових і плацентарних гормонів, пов'язане зі змінами у фетоплацентарному комплексі та є раннім предиктором розвитку фетоплацентарної дисфункції. Достовірно нижчими були показники гормонопродукуючої функції плаценти у вагітних, які мали в подальшому передчасні пологи та дискордантний ріст плодів, що пов'язано з порушенням процесів плацентації. Ці дослідження гормонопродукуючої функції фетоплацентарного комплексу корелюють із результатами морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент у жінок обстежуваних груп. Отже, на підставі одержаних у процесі наукового дослідження результатів можна говорити про гормонопродукуючу функцію ФПК, що може служити

діагностичним критерієм об'єктивного оцінювання стану плодів при багатоплідній вагітності та бути предиктором розвитку множинних ускладнень як під час гестації, так і пологів та перинатальних ускладнень.

Визначення біохімічних маркерів для прогнозування ускладнень при багатоплідній вагітності базувалося на відомій ролі ендотеліального фактора росту плаценти (PIGF – placental growth factor) у регуляції процесів інвазії трофобласта. Відомо, що в разі зниження концентрації в крові матері фактора росту плаценти спостерігається порушення розвитку ворсинок хоріона. PIGF продукується ендотеліальними клітинами трофобласта та плацентарними макрофагами [18, 57–58, 93]. Плацентарний фактор росту сприяє ангіогенезу, маючи виражений ангіогенний потенціал, впливає на гестаційну трансформацію судинн. PIGF – це речовина білкової природи, що сприяє розвитку і росту ендотелію, реалізація біологічного ефекту якого відбувається шляхом активації рецепторів судинної стінки з подальшою стимуляцією процесів васкулогенезу та ангіогенезу. Порушення ангіогенезу на ранніх стадіях розвитку вагітності супроводжуються недостатністю першої і другої хвили міграції та інвазії цитотрофобласта й призводять до формування тяжких форм первинної плацентарної дисфункції, що в подальшому сприяє внутрішньоутробній загибелі плода, передчасним пологам, розвитку гестозу [46, 123, 275]. Концентрація фактора росту плаценти збільшується в міру прогресування вагітності й до кінця II триместру зростає у чотири рази, водночас пік його концентрації реєструється на 29–32-му тижнях гестації [57–58, 135, 275]. Зниження концентрації PIGF в тканинах трофобласта безперечно призводить до порушення розвитку ворсинок хоріона, зниження транспортування кисню та поживних речовин плода, створюючи модель

фетоплацентарної дисфункції з подальшою затримкою росту плода. Отже, PlGF за нормального перебігу вагітності циркулює в крові у високій концентрації і вважається високочутливим специфічним маркером порушення ангиогенезу, а отже, є раннім предиктором плацентарної дисфункції, ЗРП, преєклампсії та передчасних пологів. Найбільша цінність цього маркера ангиогенезу полягає в можливості виявлення патогенетично обґрунтованих закономірностей у разі плацентарної дисфункції. Наявність низького рівня експресії PlGF корелює з процесами порушення формування та функціонального дозрівання плаценти [57, 135, 275]. Український фонд медицини плода рекомендує проводити визначення PlGF під час вагітності сумісно з PAPP-A та АФП [57, 135].

Ураховуючи високий ризик розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності, більшість з яких зумовлена саме порушенням інвазії цитотрофобласта та ангиогенезу, був визначений фактор росту плаценти як високочутливий специфічний прогностичний маркер в сироватці крові обстежуваних вагітних у терміні 16–24 тижні та проведена кореляція цього показника з частотою розвитку передчасних пологів, преєклампсії, фетоплацентарної дисфункції в обстежуваних групах. У результаті проведеного дослідження було виявлено зниження рівня PlGF нижче від референтних значень для даного терміну гестації в 47,3 % вагітних з укороченою шийкою матки з монохоріальним типом плацентації та в 40,9 % жінок із дихоріальним типом плацентації та вкороченою шийкою матки (рис. 23).

**Зниження рівня PIGF
нижче відреферентних значень до терміну
гестації**

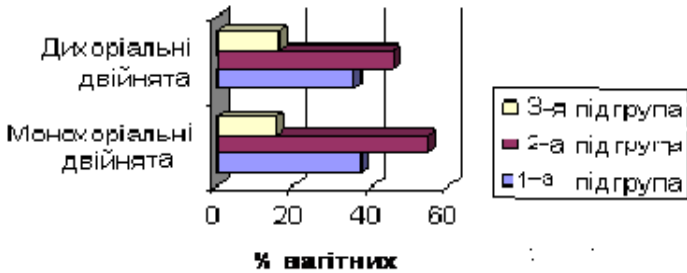


Рисунок 23 – Зниження рівня фактора росту плаценти у вагітних

Переривання вагітності на 21-му тижні сталося в однієї з пацієток із монохоріальними діамніотичними двійнятами, а внутрішньоутробна смерть одного з плодів спостерігалась у 6 (1,9 %) вагітних із багатоплідністю. Перебіг багатоплідної вагітності у 97 (66,4 %) випадках при монохоріальних та у 96 (55,2 %) – при дихоріальних діамніотичних двійнятах супроводжувався симптомами рецидивної загрози переривання у I і на початку II триместрів. Ці жінки частіше перебували на стаціонарному лікуванні у терміни з 8-го до 28-го тижнів вагітності. У контрольній групі випадків мимовільного переривання вагітності у I і II триместрах не зафіксовано, в 11 (27,5 %) випадках мала місце загроза переривання вагітності в першому триместрі.

Майже в половини обстежуваних пацієток із багатоплідністю – 143 (44,7 %) порівняно з групою з одноплідною вагітністю – 7 (17,5 %) (OR = 3,8; 95 %

CI: 1,63–8,86; $p < 0,05$) під час первинного обстеження були виявлені ознаки запального процесу в піхві та каналі шийки матки у вигляді бактеріально-вірусних асоціацій. Виходячи з цього, можемо зробити висновок про те, що групу невиношування при багатоплідній вагітності формують пацієнтки з ускладненим перебігом першої половини вагітності, обтяженим соматичним та інфекційним анамнезом і перенесеними інфекційними захворюваннями в I триместрі вагітності, тобто саме в ті терміни, коли відбувається імплантація плідного яйця, інвазія цитотрофобласта та формування ворсинчастого хоріона з подальшим формуванням плаценти. Предиктором порушення стану фетоплацентарного комплексу є фактор росту плаценти, рівень якого в крові вагітних достовірно знижується і є прогностичним маркером розвитку гестаційних ускладнень.

Підтверджується роль фактора росту плаценти й у разі прееклампсії, що мала місце в нашому дослідженні в 30 (17,2 %) вагітних із дихоріальним типом плацентациї та у 33 (22,6 %) – при монохоріальних діамніотичних двійнятах. Так, на 16–24-му тижнях вагітності виявлено зниження рівня PlGF, середнє значення якого становило ($307,86 \pm 25,4$) пг/мл, що достовірно відрізнялося від показника групи з одноплідною вагітністю – ($427,2 \pm 14,4$) пг/мл ($p < 0,01$). Під час аналізу кореляційної залежності низького рівня фактора росту плаценти (показник нижче ніж 100 пг/мл) і розвитку прееклампсії тяжкого ступеня, що мала місце в 4 (12,2 %) вагітних із монохоріальними та у 2 (6,7 %) з дихоріальними двійнятами, виявлений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,43$). У здорових вагітних із багатоплідністю, які не мали гестаційних ускладнень, показники рівня PlGF на 20–30 % були вищими за групу з одноплідною вагітністю. У вагітних із багатоплідністю, які в подальшому мали дуже ранні та

ранні передчасні пологи, також простежувалося достовірне зниження рівня PIGF порівняно з показниками жінок із фізіологічним перебігом гестації та терміновими пологами, а також із середніми референтними показниками для даного терміну вагітності в 3,7 раза при монохоріальному та у 2,7 раза при дихоріальному типах плацентації ($p < 0,05$). Середній показник рівня PIGF у вагітних із монохоріальним типом плацентації, які мали ранні та дуже ранні передчасні пологи, становив ($114,23 \pm 18,4$) пг/мл, при дихоріальних двійнятах – ($154,23 \pm 18,4$) пг/мл.

У разі виникнення фетоплацентарної дисфункції також простежувався позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,43$) між зниженням рівня PIGF нижче від референтних значень для даного терміну вагітності та розвитком ФПД. Середні показники PIGF у разі розвитку фетоплацентарної дисфункції при монохоріальному типі плацентації становили ($159,74 \pm 26,4$) пг/мл, при дихоріальному – ($203,24 \pm 16,4$) пг/мл.

У випадках фетоплацентарної дисфункції з порушенням кровотоку середній рівень PIGF становив ($111,23 \pm 8,4$) пг/мл. Низький рівень PIGF у сироватці крові вагітних із багатоплідністю в разі розвитку передчасних пологів, фетоплацентарної дисфункції та прееклампсії порівняно з відповідними показниками при одноплідній вагітності є прогностичним маркером розвитку даних гестаційних ускладнень і негативного завершення вагітності, що підтверджується статистично ($p < 0,01$). Отже, визначення рівня плацентарного фактора росту у вагітних із багатоплідністю є раннім предиктором прогнозування несприятливого результату вагітності. Раннє проведення патогенетично зумовленої медикаментозної корекції за низьких показників рівня фактора росту плаценти у вагітних із багатоплідністю дає можливість пролонгувати вагітність та покращити перинатальні наслідки.

3.2 Аналіз стану мікробіоценозу статевих шляхів в обстежуваних вагітних

Вагому роль у розвитку гестаційних ускладнень (зокрема, й при багатоплідній вагітності) відіграє не лише наявність хронічних запальних захворювань сечостатевої системи в анамнезі, а й насамперед загострення інфекції чи первинне інфікування у I триместрі вагітності, а саме в ті терміни, коли проходить нідація плідного яйця, перша та друга хвилі інвазії цитотрофобласта, диференціювання ворсинок хоріона і подальший плацентогенез. Ураховуючи цей фактор, необхідно розцінювати інфекційно-запальний процес із властивою йому високою активністю прозапальних цитокінів як один із найвагоміших етіологічних факторів невиношування вагітності. Основою розвитку інфекційно-запального процесу є порушення локальних механізмів протимікробного захисту внаслідок зміни співвідношення нормальної мікрофлори піхви та цервікального каналу з активацією патогенів на тлі локальної імуносупресії [5, 17].

У процесі наукового дослідження було вивчено стан мікробіоценозу піхви та цервікального каналу і виявлено переважання кокової мікрофлори в жінок із багатоплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки. До того ж у 44,7 % пацієток під час первинного обстеження були виявлені ознаки запального процесу в піхві та цервікальному каналі порівняно з 17,5 % (OR = 3,8; 95 % CI: 1,63–8,86; $p < 0,05$) у групі з одноплідною вагітністю, що характеризувалося лейкоцитозом піхвових виділень і контамінацією бактеріально-вірусних асоціацій, що включали патогенний стафілокок, мікоплазму й уреоплазму, грибові інфекції та бактеріальний вагіноз. Була виявлена достовірна відмінність кількості лейкоцитів у піхвових виділеннях у I триместрі між підгрупами жінок із нормальною та

вкороченою шийкою матки. У жінок із багатоплідністю, яким у схемі запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів застосовували антисептичний гель, до складу якого входить декаметоксин, гіалуронова кислота, лактатний буфер, для санації піхви та профілактики порушень вагінальної екосистеми, під час долідження вагінальної мікрофлори у II триместрі виявили зменшення кількості випадків інфекційно-запальних процесів. У результаті проведеного порівняльного аналізу вагінальної мікрофлори було встановлено, що частіше дисбіотичні порушення мали місце в групах із багатоплідною вагітністю з укороченою шийкою матки, порівняно з іншими обстежуваними вагітними (табл. 11).

Таблиця 11 – Дослідження мікробного спектра вагінальної екосистеми

Мікроорганізм	Монохоріальні діамніотичні двійнята		Дихоріальні діамніотичні двійнята		Контрольна група (n = 40)	
	абс. число	%	абс. число	%		
Lactovacillus	38	26,0*	54	31,0	37	92,5
Bifidobacterium	41	28,1*	48	27,6	29	72,5
Candida albicans	48	32,9	23	13,2	5	12,5
Enterococcus	37	25,4	33	18,9	–	–
Staphylococcus epidermidis	26	17,8*	12	6,9	1	2,5
Staphylococcus aureus	12	8,2*	6	3,4	1	2,5
Escherishia coli	12	8,2	7	4,0	–	–
Gardnerella vaginales	11	7,5	13	7,5	3	7,5
*Достовірні відмінності порівняно з контрольною групою						

Зі збільшенням гестаційного терміну відбувається швидше вкорочення шийки матки при багатоплідній вагітності порівняно з одноплідною та збільшується ймовірність проникнення патогенної мікрофлори через цервікальний канал, а також зсув рН піхви у лужний бік, що є фактором ризику передчасних пологів та розвитку внутрішньоутробної інфекції. Застосування в комплексному лікуванні вагітних трикомпонентної вагінальної системи, яка містить лактатний буфер, сприяло зниженню рН вагінального вмісту обстежуваних, а також зменшенню кількості вагінальних інфекцій.

Простежений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,43$) між кількістю передчасних пологів та випадків розвитку хоріонамніоніту в цих підгрупах порівняно з підгрупами, яким був застосований лікувально-профілактичний комплекс, що в своєму складі містив антисептичний трикомпонентний гель.

Виявлені зміни мікробіоценозу піхви в обстежуваних вагітних є наслідком порушення локальних факторів протимікробного захисту. Ці порушення могли сприяти розвитку невиношування вагітності, передчасних пологів та реалізації внутрішньоутробної інфекції. Проведення своєчасної діагностики та ефективної профілактики таких порушень сприяють попередженню цих ускладнень та зниженню перинатальних втрат.

3.3 Результати дослідження цитокінового статусу жінок із гестаційними ускладненнями

Під час гестаційного процесу система цитокінів набуває особливого значення, оскільки саме внаслідок її дії реалізується взаємодія трофобласта та децидуальних клітин, що забезпечують толерантність між матір'ю і плодом. Плацента продукує велику кількість регуляторних цитокінів, баланс яких підтримується внаслідок взаємодії клітин фетоплацентарного комплексу. Цитокіни сприяють реалізації адекватної імунної відповіді. Порушення цитокінового балансу внаслідок дії численних факторів може бути причиною ускладненого перебігу вагітності, зокрема призводити до невиношування вагітності [95].

Реалізація механізмів системної запальної реакції відбувається за посередництвом інтерлейкінів (IL), що являють собою клас цитокінів, які здійснюють взаємодію між лейкоцитами і залежно від своєї ролі поділяються на прозапальні та протизапальні. Фізіологічному перебігу гестаційного процесу характерна відносна імуносупресія, що полягає в переважанні протизапальних цитокінів. Порушення цитокінового балансу може стати пусковим механізмом ускладненого перебігу вагітності. Було проведено дослідження цитокінового балансу та ролі системних запальних реакцій у генезі розвитку гестаційних порушень у вагітних із багатоплідністю. Вважали за доцільне визначення концентрації прозапальних (IL-1, IL-8) та протизапальних цитокінів (IL-4 та γ -ІФН) у сироватці крові обстежуваних вагітних [16, 42, 49, 100].

IL-1 є медіатором локальних і системних запальних реакцій та одним з основних маркерів розвитку інфекційного процесу. Підвищення концентрації IL-1 на початку вагітності є необхідним для нормальної

імплантації плідного яйця, здійснюючи посилення адгезивної здатності трофобласта. У нормі після завершення імплантації концентрація ІЛ-1 зменшується [16, 100]. Ліпосахариди клітинної стінки є основним стимулятором утворення ІЛ-1, це пояснює причину розвитку цитокінового дисбалансу в разі хронічних запальних процесів різної локалізації з подальшими посиленням синтезом простагландинів, що є стимулятором скорочень міометрія та ініціюють розкриття шийки матки, що сприяє розвитку передчасної пологової діяльності [16, 49, 100].

У вагітних із двійнятами та вкороченою шийкою матки порівняно з пацієнтками з нормальною шийкою та контролем ($p < 0,05$) виявлено достовірне підвищення рівнів прозапальних цитокінів класів ІЛ-1 та ІЛ-8 в сироватці крові, що є прогностичним критерієм загрози переривання вагітності і може свідчити про участь цих цитокінів у патогенезі розвитку передчасних пологів.

Порівняння показників основної та контрольної груп виявило підвищення рівня ІЛ-1 у 2,7 раза при двійнях та вкороченій шийці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що може розглядатися як прогностична ознака загрози переривання вагітності та свідчить про участь даних прозапальних цитокінів у патогенезі її розвитку. Достовірної відмінності між групою з одноплідною вагітністю та пацієнтками з багатоплідністю з нормальною шийкою матки не простежувалося. Виражений дисбаланс вмісту цитокінів у сироватці крові обстежуваних з укороченою шийкою матки характеризує високий ступінь інфекційного ризику в цієї категорії вагітних.

ІЛ-8 сприяє вкороченню шийки матки шляхом стимуляції поліморфноядерних лейкоцитів до хемотаксису, що виділяють колагенази різного класу, які

сприяють процесу безсимптомного вкорочення шийки матки. Структурні зміни шийки матки також сприяють розвитку передчасних пологів. Рівень IL-8 у крові вагітних основної групи з укороченою шийкою матки достовірно перевищував показники пацієток із нормальними розмірами шийки, як у вагітних із монохоріальними двійнятами (у 2,6 раза), так і у жінок із дихоріальними діамніотичними двійнятами (втричі) ($p < 0,05$). У вагітних з нормальною шийкою матки та контролем достовірних відмінностей не виявлено.

Отже, результати проведеного імунологічного дослідження свідчать про те, що пацієтки з укороченою шийкою матки при багатоплідній вагітності складають групу високого ризику розвитку інфекційних ускладнень, що підтверджується результатами проведених клінічних досліджень. Підвищення рівня прозапальних цитокінів на системному рівні може бути спричинене вогнищем запального процесу як у жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації, частіше в нирках, про що свідчить наявність безсимптомної бактеріурії та пієлонефриту, що корелює з даними клініко-лабораторного обстеження пацієток, оскільки вагітні основної групи частіше мали вогнища запального процесу різної локалізації та обтяжений інфекційно-запальний анамнез. Підвищення рівня прозапальних цитокінів у вагітних із багатоплідністю та вкороченою шийкою матки є свідченням впливу системного запального процесу на активізацію маткових скорочень та розвиток передчасної пологової діяльності. Ураховуючи інтравагінальне застосування кількох інтервенцій, вважали недоречним визначення рівня інтерлейкінів у цервікальному секреті через недостовірність результатів, тому рівень прозапальних цитокінів визначався в сироватці крові обстежуваних вагітних.

Хоріонамніоніт є причиною реалізації внутрішньоутробної інфекції в разі дуже ранніх та ранніх передчасних пологів (внутрішньоутробної пневмонії – 69 (72,6 %) спостережень, уродженого кандидозу – 21 (22,1 %), некротизуючого ентероколіту – 22 (23,2 %) спостережень у групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами). У 27 (96,4 %) новонароджених із крайнім ступенем морфофункціональної незрілості виявлена уроджена генералізована інфекція: у 12 (42,8 %) діагностований неонатальний сепсис, внутрішньоутробна пневмонія – у 15 (53,6 %), некротизуючий ентероколіт – у 12 (42,8 %) спостережень.

Ці тяжкі ускладнення і стали причиною ранньої неонатальної смерті 17 (11,8 %) новонароджених у групі з монохоріальними та 4 (2,4 %) новонароджених у групі з дихоріальними діамніотичними двійнятами. Наявність ВУІ підтверджена даними гістологічного дослідження послідів, спостерігаються явища хоріонамніоніту саме в цих підгрупах вагітних у разі дуже ранніх та ранніх передчасних пологів.

Порушення цитокінового балансу може бути спричинене прогресуванням внутрішньоутробного інфікування на фоні локального запального процесу. Установлено кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,43$) між підвищенням рівня прозапальних цитокінів та розвитком дуже ранніх та ранніх передчасних пологів при багатоплідній вагітності.

Підвищення рівня прозапальних цитокінів сприяє порушенню коагуляційного гомеостазу в судинах фетоплацентарного комплексу та розвитку плацентарної дисфункції.

Застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, що включає препарати прогестерону, нормалізує імунологічний гомеостаз у групі

жінок із багатоплідністю, про що свідчать показники цитокинового балансу в пацієнток основної групи після проведеного лікування (табл. 12).

Таблиця 12 – Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові обстежених вагітних після проведеного лікування

Показник, пг/мл	Сироватка крові	
	ІЛ-1	ІЛ-8
Одноплідна вагітність (n = 40)	52,4±27	43,2±1,4
МД до лікування	(135,1 ± 3,1) ^{*/**}	(194,5 ± 1,4) ^{*/**}
МД після лікування	58,2 ± 2,6	46,2 ± 1,4
МД із нормальною шийкою матки	68,3 ± 3,76	64,9± 9,2
ДД до лікування	(112,9 ± 2,4) ^{*/**}	(156,5 ± 2,1) ^{*/**}
ДД після лікування	53,6 ± 2,5	44,3 ± 1,3
ДД з нормальною шийкою матки	58,7 ± 3,5	55,9 ± 4,3
[*] Достовірна відмінність порівняно з контрольною групою. ^{**} Достовірна відмінність між підгрупами із багатоплідністю		

IL-4, або В-клітинний фактор росту, продукується популяцією Т-хелперних лімфоцитів, а також макрофагами, опасистими клітинами та клітинами стромы. IL-4 викликає проліферацію В-лімфоцитів, регулює секрецію імуноглобулінів, а також стимулює протипухлинну дію Т-лімфоцитів [72, 100]. Основними напрямками його біологічної активності є секреція Ig G4 та опосередкована Th2-клітинами гуморальна імунна відповідь, пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів та простагландинів з активованих моноцитів, продукцію цитокінів Th1-лімфоцитами (γ -ІФН, IL-2 та інші) [72].

Дослідження рівнів протизапальних цитокінів у вагітних основної групи виявило їх достовірне зниження після проведеного лікування в підгрупах з укороченою шийкою матки, яким було застосоване загальноприйняте лікування. Застосування вагітним лікувально-профілактичного комплексу дало достовірно кращі результати, що простежується в підвищенні рівнів протизапальних цитокінів. Рівень γ -ІФН після лікування в цих вагітних був достовірно вищим ($21,6 \pm 5,3$) пг/мл та відповідно ($24,2 \pm 6,3$) порівняно з ($16,5 \pm 8,1$) пг/мл та ($19,6 \pm 5,3$) ($p < 0,05$) порівняно з вагітними, яким застосовувалася традиційна терапія.

Одержані дані дозволяють зробити висновок про більш істотий вплив на цитокіновий профіль застосованого алгоритму порівняно із загальноприйнятими методами лікування у жінок із багатоплідністю. У результаті знижується мікробна стимуляція цитокінової ланки імунітету та відбувається повернення даного медіаторного статусу до норми з поліпшенням захисних імунологічних реакцій та метаболізму в цих вагітних, що є запорукою профілактики ранніх передчасних пологів та внутрішньоутробного інфікування. Рівень IL-4 в

обстежуваних підгрупах також залежав від способу лікування. У жінок з укороченою шийкою матки, яким застосований удосконалений комплекс, відзначене достовірне підвищення протизапального цитокіну ІЛ-4, що свідчить про ефективність запропонованої терапії.

Отже, підбиваючи підсумки імунологічного дослідження, визначення рівнів цитокінів у сироватці крові дає можливість незалежно від виду та локалізації збудника визначити активність перебігу інфекційно-запального процесу та з'ясувати ризики щодо розвитку передчасних пологів і можливість реалізації внутрішньоутробної інфекції в новонароджених. Прогностично значущими необхідно вважати зміни показників цитокінового статусу, а рівні прозапальних ІЛ-1, ІЛ-8 та протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-4 та ІФН- γ , можна використовувати як прогностичні маркери розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності ще до виникнення клінічної симптоматики. Дослідження показників прозапальних та протизапальних цитокінів розширюють можливості вибору раціональної, патогенетично обґрунтованої терапії.

Проаналізувавши рівень TNF- α в обстежуваних підгрупах, ми виявили, що в крові вагітних із багатоплідністю та вкороченою шийкою матки, яким застосовували загальноприйнятту терапію, рівень TNF- α був вищим, ніж у підгрупах із нормальною шийкою: $(16,21 \pm 0,85)$ нг/мл – при монохоріальних та $(14,27 \pm 0,41)$ нг/мл – при дихоріальних двійнятах порівняно з $(8,23 \pm 0,44)$ нг/мл та $(10,32 \pm 0,44)$ нг/мл відповідно, у контрольної групи з фізіологічним перебігом гестаційного процесу рівень TNF- α крові становив $(3,45 \pm 0,23)$ нг/мл та був нижчим у 4,7 раза порівняно з МД 1-ю та у 4,1 раза – порівняно з ДД 1-ю підгрупами з укороченою шийкою матки ($p < 0,05$). У вагітних, яким було призначено розроблений удосконалений алгоритм, ці показники достовірно не

відрізнялися від підгруп із нормальною шийкою та були меншими в 1,7 раза при монохоріальних та вдвічі – при дихоріальних двійнятах за дані підгрупи, в якій була застосована загальноприйнята терапія.

За допомогою лазерної цитофлюориметрії визначено в крові вагітних кількість нейтрофілів, які несуть мембранні рецептори першого типу TNF-R-1, оскільки загальновідомим фактом є те, що послідовність цитотоксичних реакцій, індукованих різноманітними патогенними чинниками, реалізується за рахунок активації TNF-рецепторів першого типу [86]. Відповідно до одержаних даних у жінок з одноплідною вагітністю кількість активованих TNF-R-1-нейтрофілів у крові становила $(8,22 \pm 0,51)$ % порівняно з $(16,75 \pm 0,66)$ % при монохоріальних та $(12,51 \pm 0,32)$ % – при дихоріальних двійнятах із нормальною шийкою. У підгрупах вагітних із багатоплідністю та вкороченою шийкою матки відсоток активованих TNF-R-1 нейтрофілів у крові був достовірно вищим та становив $(20,15 \pm 0,45)$ та $(22,15 \pm 0,51)$ % відповідно при монохоріальних та дихоріальних двійнятах ($p < 0,05$).

Показники кількості активованих TNF-R-1-нейтрофілів у крові вагітних із двійнятами, яким був застосований комплекс лікувально-профілактичних заходів, були достовірно нижчими і становили при монохоріальних двійнятах $(11,75 \pm 0,32)$ %, при дихоріальних двійнятах – $(12,25 \pm 0,16)$ % ($p < 0,05$). Звідси можна зробити висновок, що високий рівень активованих рецепторів до TNF-нейтрофілів крові є відповіддю на активацію TNF- α , який опосередковано зв'язаний із програмованою загибеллю клітин. Отже, активація дегенеративних проапоптичних факторів у крові вагітних відповідає тяжкості змін у структурах фетоплацентарного комплексу. Тому в разі підвищення концентрації TNF- α - та активованих TNF-R-1-нейтрофілів у

кріві вдвічі – тричі можна прогнозувати несприятливий перебіг вагітності та розвиток передчасних пологів.

Розвиток метаболічних порушень та апоптичні зміни в плацентарній тканині підтверджені на морфологічному рівні у вигляді деструктивних та некротичних змін у мікроциркуляторному руслі плаценти. В умовах активації прозапальних цитокінів, оксидативного стресу формуються передумови для порушення інвазії трофобласта в децидуальну оболонку, відбувається патологічний ангиогенез із ремоделюванням спіральних артерій, що створює підґрунтя для порушення плацентарної перфузії, розвитку фетоплацентарної дисфункції з подальшою ЗРП [123, 135].

3.4 Дослідження процесів апоптозу нейтрофілів крові, TNF- α та TNF-R-1 в обстежуваних вагітних

В умовах оксидативного стресу у вагітних із багатоплідністю внаслідок активації вільнорадикального окиснення відбувається пошкодження ліпідного шару клітинних мембран, розвивається патологічна проникність клітинної стінки, що посилює активацію прозапальних цитокінів та активує посилення процесів апоптозу. Посилення цитотоксичних процесів на рівні мікроциркуляторного русла відбувається шляхом пошкодження ендотелію судинної стінки, що супроводжується порушенням плацентарної перфузії з розвитком дисфункції плаценти [86].

Найбільш чутливими до впливу цитокінів є нейтрофіли, посилення апоптозу яких сприяє зниженню інтенсивності запальної реакції та розвитку імуносупресії за тривалого хронічного запалення. Апоптотичний шлях загибелі нейтрофілів є більш сприятливим для патогенних мікроорганізмів, нейтрофіли відіграють ключову роль у підтриманні локального імунітету і першими зустрічають

антигени, що здатні стимулювати апоптоз. Фагосоми поглинають апоптотичні кільця, які виходять із клітини, без викиду медіаторів запалення і запуску в повному обсязі запальної реакції, перешкоджаючи розмноженню патогенного агента та генералізації процесу. У разі некрозу відбувається розрив мембрани імунокомпетентної клітини з викидом протеолітичних ферментів та цитокінів, що активізує процес фагоцитозу [86, 118].

У процесі наукового дослідження визначено роль нейтрофілів в активізації програмованої загибелі клітини як маркера процесу апоптозу і некрозу та їх роль у розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності. Дослідження нейтрофілів крові проводили методом проточної цитофлюориметрії. Проведено визначення частки нейтрофілів, що перебували на стадії апоптозу й некрозу, кореляційний взаємозв'язок цих показників із неускладненим перебігом гестаційного процесу при багатоплідній вагітності та з розвитком гестаційних ускладнень.

Під час оцінювання апоптозу нейтрофільних гранулоцитів у крові обстежуваних на 32-му тижні вагітності виявлено, що в жінок з одноплідною вагітністю та фізіологічним перебігом гестаційного процесу ранній апоптоз нейтрофілів крові перебував у межах ($4,45 \pm 0,25$) %. У вагітних основної групи з неускладненим перебігом гестаційного процесу частка анексин-позитивних нейтрофілів у крові становила ($15,80 \pm 0,18$) %, в той час при монохоріальних двійнятах з укороченою шийкою матки – ($24,30 \pm 0,50$) % нейтрофільних клітин, що достовірно відрізнялося між собою та контрольною групою ($p < 0,001$).

Аналогічні зміни кількості анексин-позитивних нейтрофілів виявлені у вагітних із дихоріальними двійнятами, де показники активації ранньої фази апоптозу

в підгрупі з укороченою шийкою матки теж були достовірно вищими за дані вагітних із нормальною шийкою матки вдвічі, порівняно з показниками контрольної групи перевищували їх у 5,6 рази ($p < 0,05$).

Під час визначення стадії пізнього апоптозу чи некрозу нейтрофілів у крові вагітних основної групи з укороченою шийкою матки при монохоріальних двійнятах його рівень становив ($13,70 \pm 0,34$) % нейтрофілів та ($12,65 \pm 0,24$) % нейтрофілів – при дихоріальних двійнятах, що достовірно відрізнялося від показника підгрупи з нормальною шийкою матки та вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). У підгрупах вагітних, яким був застосований розроблений нами комплекс, показники активації ранньої фази апоптозу виявилися нижчими вдвічі при монохоріальних та у 2,7 рази при дихоріальних двійнятах порівняно з даними підгруп, яким застосовували загальноприйняті методи лікування. Визначення рівня пізнього апоптозу чи некрозу нейтрофілів у цих підгрупах показало достовірно нижчі результати: в 1,6 рази при монохоріальних та у 1,9 рази – при дихоріальних двійнятах менше за показники підгруп з укороченою шийкою матки, яким було застосоване загальноприйняте лікування, крім того, їх результати достовірно не відрізнялися від підгруп із нормальною шийкою матки.

Розділ 4

**Порівняльні аспекти перебігу гестаційного процесу
та результати впровадження запропонованих
лікувально-профілактичних заходів для попередження
ускладнень при багатоплідній вагітності**

**4.1 Особливості перебігу першої та другої половин
вагітності в обстежуваних жінок**

Проведено проспективне рандомізоване дослідження 320 вагітних із двійнятами, які склали основну групу, та 40 здорових жінок із самостійною одноплідною вагітністю, які ввійшли до контрольної групи.

У дослідженні взяли участь пацієнтки з багатоплідною вагітністю залежно від типу хоріальності: МД – з монохоріальними діамніотичними двійнятами (146 вагітних), та ДД – дихоріальними діамніотичними двійнятами (174 пацієнтки).

Усі вагітні були поділені на дві групи залежно від стану шийки матки на 16–21-му тижнях вагітності. До першої групи ввійшли пацієнтки із сонографічно вкороченою шийкою матки (< 27 мм), другу групу склали вагітні з нормальними розмірами шийки матки.

Залежно від виду лікування перша група (із сонографічно вкороченою шийкою матки (< 27 мм)) була поділена на дві підгрупи залежно від способу профілактики передчасних пологів: вагітні з монохоріальними діамніотичними двійнятами – МД 1 (n = 32) та дихоріальними діамніотичними двійнятами – ДД 1 (n = 42), які отримували загальноприйнятну терапію та МД 2 (n = 42) з монохоріальними та ДД 2 (n = 46) із дихоріальними діамніотичними двійнятами, які

одержували вдосконалений комплекс лікування. Ведення пацієнток із нормальними розмірами шийки матки – групи МД 3 (n = 72) та ДД 3 (n = 86) – відбувалося відповідно до здорової фізіологічної вагітності.

Дослідження перебігу вагітності в жінок із багатоплідністю виявило високу частоту загрози переривання вагітності в цієї категорії, що достовірно відрізнялося від контрольної групи з одноплідною вагітністю та перевищувало її показники майже втричі: 175 ((54,7 ± 2,27) %) (OR = 3,18; 95 % CI: 1,53–6,59; p < 0,05) випадків, у контрольній – 11 (27,5 %) випадків. Достовірної відмінності між частотою загрози переривання вагітності у I триместрі між монохоріальними та дихоріальними двійнятами не виявлено. У підгрупах жінок із багатоплідною вагітністю, в яких було виявлено вкорочення шийки матки на 16–21-му тижнях, відсоток загрози передчасних пологів у I триместрі був достовірно вищим за показники групи з нормальними розмірами шийки матки: у групі з МД-двійнятами – 53 (71,6 %) (OR = 5,37; 95 % CI: 2,64–10,91; p < 0,05) випадків порівняно з 23 (31,9 %); у групі з ДД-двійнятами – 61 (69,3 %) (OR = 2,85; 95 % CI: 1,53–5,31; p < 0,05), порівняно з 38 (44,2 %) (табл. 13).

Найчастіше загроза переривання вагітності виникала на 12–28-му тижнях гестації, проте спостерігається розвиток її симптомів і до 12-го тижня. Загроза переривання вагітності в I триместрі виявлялася вагінальною кровотечею, що пов'язана з частковим відшаруванням хоріона. Після 12 тижнів простежувалося зниження кількості вагінальних кровотеч в обстежуваних вагітних, проте частіше вони відзначалися в групах із вкороченою шийкою матки 22 (29,7 %) (OR = 3,92; 95 % CI: 1,55–9,91; p < 0,05), порівняно з 7 (9,7 %) при монохоріальних діамніотичних двійнях та 23 (26,1 %)

(OR = 2,41; 95 % CI: 1,09–5,32; p < 0,05) порівняно з 11 (12,8 %) – при дихоріальних двійнятах і були зумовлені відшаруванням плаценти чи структурними змінами шийки матки.

Таблиця 13 – Особливості перебігу першої половини вагітності у вагітних обстежуваних груп

Захворювання	МД вкороч. ш/м (n = 74)	МД норм. ш/м (n = 72)	ДД вкороч. ш/м (n = 88)	ДД норм. ш/м (n = 72)	Контр. група (n = 40)
	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)	абс. чис. (%)
Загроза переривання вагітності	53 (71,6)*	23 (31,9)*	61 (69,3)*	38 (44,2)*	11 (27,5)
Кровотеча з піхви до 12-го тиж. вагітності	27 (36,5)	8 (11,1)	32 (36,4)*	7 (8,1)*	3 (7,5)
Кровотеча з піхви після 12-го тиж. вагітності	22 (29,7)	7 (9,7)	23 (26,1)	11 (12,8)	1 (2,5)
Безсимптомна бактеріурія	16 (21,6)*	13 (18,1)*	17 (19,3)*	14 (16,3)*	3 (7,5)
Пієлонефрит, цистит	8 (10,8)	7 (9,7)	11 (12,5)	5 (5,8)	–
Залізодефіцитна анемія	36 (48,6)*	31 (43,1)*	38 (43,2)*	36 (41,8)*	11 (27,5)
Гостра вірусна інфекція	21 (28,4)	17 (23,6)	23 (26,1)	19 (22,1)	9 (22,5)
Кольпіт, бактеріальний вагіноз	45 (60,8)	13 (18,1)	63 (71,6)	22 (25,6)	7 (17,5)
*Достовірна відмінність порівняно з контрольною групою (p < 0,05)					

У динаміці перебігу гестаційного процесу після

проведеного лікування в II та III триместрах вагітності ми простежували такі результати. Насамперед була виявлена достовірна відмінність між частотою загрози переривання вагітності між монохоріальними та дихоріальними двійнятами: 90 (61,6 %) при монохоріальних та 78 (44,8 %) – при дихоріальних двійнятах (OR = 1,97; 95 % CI: 1,26–3,09; $p < 0,05$), збільшення відсотка загрози переривання вагітності при монохоріальних двійнятах вдвічі порівняно з дихоріальними свідчить про більш несприятливий перебіг монохоріальних діамніотичних двійнят.

Порівняно з контрольною групою, де цей показник становив 9 (22,5 %), при монохоріальних діамніотичних двійнятах частота загрози переривання вагітності виникала у 2,7 рази частіше, а при дихоріальних діамніотичних – майже вдвічі частіше ($p < 0,05$). Застосування жінкам із багатоплідністю у II триместрі вагітності алгоритму для попередження гестаційних ускладнень, де комбінація акушерського песарію з вагінальним прогестероном була доповнена удосконаленим комплексом лікувально-профілактичних заходів, сприяло достовірному зниженню частки загрози переривання вагітності при монохоріальних двійнятах у 1,5 рази – 24 (57,1 %) (OR = 4,05; 95 % CI: 1,3–12,57; $p < 0,05$) порівняно з 27 (84,4 %) ($p < 0,05$), водночас показники наближалися до результатів вагітних із нормальними розмірами шийки матки на момент рандомізації 39 (54,2 %) ($p > 0,05$).

При дихоріальних двійнятах частота загрози переривання вагітності в жінок із нормальною шийкою на момент рандомізації становила 31 (36,0 %), що достовірно відрізнялося від показників вагітних з укороченою шийкою, де її частка становила 29 (69,1 %) (OR = 3,95; 95 % CI: 1,79–8,70; $p < 0,05$). У підгрупі, в якій комбінація акушерського песарію з вагінальним прогестероном була доповнена вдосконаленим комплексом лікувально-

профілактичних заходів, частка загрози переривання вагітності на тлі проведеного лікування достовірно не відрізнялася від показника жінок із нормальною шийкою і становила 18 (39,1 %).

Отже, при багатоплідній вагітності комплексна схема дозволяє знизити частоту загрози передчасних пологів в 1,8 раза порівняно з ізольованим застосуванням вагінального прогестерону. Застосування запропонованого лікувально-профілактичного комплексу в жінок із багатоплідною вагітністю та безсимптомним укороченням шийки матки достовірно знижує частоту загрози переривання вагітності та розвиток передчасних пологів у II та III триместрах. Аналіз клінічних результатів застосованих методів лікування в обстежуваних групах поданий у таблиці 14.

Результати проведеного лікування загрози переривання вагітності в усіх обстежуваних групах оцінювали за швидкістю зменшення клінічних симптомів, що в МД 1-ї та ДД 1-ї підгруп відзначені на $(3,5 \pm 1,2)$ та $(2,8 \pm 1,2)$ дня, в контрольній групі – на $(1,5 \pm 1,0)$ дня, в підгрупах, які отримували запропонований комплекс – на $(2,4 \pm 1,5)$ та $(2,2 \pm 1,2)$ дня, регрес ультразвукових маркерів: нормалізація товщини міометрія відзначена відповідно у МД 1-ї та ДД 1-ї підгруп на $(5,0 \pm 1,4)$ та $(4,5 \pm 1,2)$ дня, у контрольній групі – на $(3,0 \pm 0,5)$ дня, в групах обстежуваних, які отримували розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів, ці ультразвукові маркери регресували вдвічі швидше – $(3,5 \pm 1,5)$ та $(3,2 \pm 1,7)$ дня. Використання розвантажувального акушерського песарію в комбінації з вагінальною формою мікронізованого прогестерону асоціювалося зі збільшенням тривалості періоду від установлення діагнозу сонографічно вкороченої шийки матки до пологів на $(14,16 \pm 4,04)$ тижня у МД 2-ї підгрупи та на $(14,92 \pm 5,08)$ тижня у ДД 2-ї підгрупи, порівняно з показниками МД 1-ї та ДД 1-ї підгруп –

(12,32 ± 4,5) та (13,22 ± 4,02) тижня.

Таблиця 14 – Аналіз клінічних результатів застосованого лікування в підгрупах із багатоплідною вагітністю

Група обстеження	МД 1	МД 2	МД 3	ДД 1	ДД 2	ДД 3
	(n = 32)	(n = 42)	(n = 72)	(n = 42)	(n = 46)	(n = 86)
Зменшення клінічних симптомів ЗПВ, день	3,5±1,2 p<0,05	2,4±1,5	2,0±2,0	2,8±1,2 p<0,05	2,2±1,2	1,5±1,6
Регрес УЗ-маркерів: нормалізація товщини міометрія	5,0±1,4 p<0,05	3,5±1,5	3,5±1,2	4,5±1,2 p<0,05	3,2±1,7	3,0±0,5
Тривалість від встановлення вкорочення шийки матки до пологів, тижні	12,3 ± ± 4,5	14,1 ± ± 4,4	14,4 ± ± 4,3	13,2 ± ± 4,2	14,9 ± ± 5,1	14,4 ± ± 4,2
Тривалість перебування у стаціонарі, дні	21 ± ± 1,6	14 ± ± 1,2	12 ± ± 1,6	18 ± ± 1,3	12 ± ± 1,2	11 ± ± 1,2

Застосування запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів сприяє швидкому усуненню клінічних симптомів та регресу ультразвукових маркерів загрози переривання вагітності, коротшому періоду перебування в стаціонарі.

У вагітних із багатоплідністю під час вкорочення

шийки матки < 27 мм інтравагінальне використання прогестерону не знижує рівня передчасних пологів та не покращує перинатальних наслідків, поєднання песарію з вагінальною формою мікронізованого прогестерону та метаболічним комплексом, що включає донатори оксиду азоту та левокарнітин, який асоціюється зі збільшенням латентного періоду від встановлення діагнозу сонографічного вкорочення шийки матки до пологів у середньому на 14,9 % порівняно з інтравагінальним застосуванням прогестерону ($p < 0,05$).

Однією з патогенетичних причин розвитку загрози переривання вагітності є наявність інфекційного процесу будь-якої локалізації, переважно це інфекційно-запальні захворювання уrogenітального тракту: хронічний ендометрит, на тлі якого розвинулася вагітність, хоріонамніоніт унаслідок висхідного інфікування навколоплідних оболонок за наявної вагінальної інфекції, безсимптомна бактеріурія та пієлонефрит, загострення хронічних запальних захворювань на фоні імуносупресії у вагітних [80]. Під час проведеного дослідження ми виявили високий відсоток інфекційно-запальних захворювань у вагітних основної групи, а саме безсимптомну бактеріурію та пієлонефрит. У першій половині вагітності в жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами безсимптомна бактеріурія траплялася у 29 (19,9 %) випадках ($OR = 3,05$; 95 % CI : 0,88–10,61; $p < 0,05$), при дихоріальних діамніотичних двійнятах – 31 (17,8 %) ($OR = 2,67$; 95 % CI : 0,77–9,22; $p < 0,05$), необхідно зазначити, що контрольна група достовірно відрізнялася за цими показниками – 3 (7,5 %) (табл. 21). Пієлонефрит та цистит у першій половині вагітності було виявлено в 15 (10,3 %) вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами та в 16 (9,2 %) жінок із дихоріальним типом плацентації, достовірна відмінність

між групами відсутня. У вагітних контрольної групи пієлонефрит у першій половині вагітності не зустрічався, у другій половині вагітності мав місце в 1 (2,5 %) пацієнтки. У другій половині вагітності гестаційний пієлонефрит найчастіше розвивався на 22–28-му тижнях та дуже негативно впливав на перебіг вагітності та стан плода, сприяючи внутрішньоутробному інфікуванню плода, невиношуванню вагітності, розвитку прееклампсії, затримки росту плода, дистресу плода під час вагітності. Достовірної різниці в частоті розвитку гестаційного пієлонефриту у вагітних із багатоплідністю не простежувалося, проте порівняно з контрольною групою відзначається достовірна відмінність показників ($p < 0,05$).

Окрім інфекційного процесу в нирках та сечовивідних шляхах важливу роль у невиношуванні вагітності відіграють вагінальні інфекції, особливо небезпечним стає контамінація піхви патогенними збудниками та наявність кольпіту за умови вкорочення шийки матки, що, за даними літератури, в кілька разів підвищує ризик розвитку передчасних пологів та внутрішньоутробне інфікування [5]. Випадки вагінальної інфекції та бактеріального вагінозу мали місце у 45 (60,8 %) жінок із монохоріальними двійнятами та вкороченою шийкою матки й у 13 (18,1 %) пацієнток цієї групи з нормальною шийкою. У вагітних із дихоріальними двійнятами та вкороченою шийкою матки цей показник становив 63 (71,6 %), частоти кольпіту в жінок із нормальною шийкою – 22 (25,6 %), у контрольній групі – 7 (17,5 %) жінок, що достовірно відрізнялося від показників жінок із багатоплідною вагітністю та укороченою шийкою матки.

Значний відсоток вагітних із багатоплідністю мали ультразвукові ознаки внутрішньоутробної інфекції, а саме: багатоводдя та гіперплазія плаценти виявлені в 11 (34,4 %) та 14 (43,8 %) вагітних МД 1-ї підгрупи, у МД 2-ї підгрупи – 9 (21,4 %) та 7 (16,7 %) відповідно. Простежується

достовірна відмінність з підгрупою жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами та нормальною шийкою матки, де ці ознаки виявлялися достовірно рідше – у 8 (11,1 %) та в 7 (9,7 %) вагітних.

У вагітних із дихоріальними двійнятами в ДД 1-ї підгрупи полігідрамніон виявлений у 12 (28,5 %) жінок, компенсаторна гіперплазія плаценти – в 17 (40,5 %) пацієнток, у вагітних ДД 2-ї підгрупи полігідрамніон – у 7 (15,2 %), гіперплазія плаценти – в 9 (19,6 %) випадках (табл. 15). У контрольній групі показник був достовірно нижчим – 3 (7,5 %).

Одне з провідних місць серед ускладнень багатоплідної вагітності займає прееклампсія, її розвитку сприяє ряд загальновідомих патогенетичних механізмів, що виникають під час вагітності та супроводжуються різними порушеннями з боку нервової, серцево-судинної, ендокринної систем тощо. За сучасними літературними даними, частота прееклампсії при багатоплідній вагітності в 3–4 рази перевищує показники одноплідної й досягає близько 40–45 %, характеризується більш тяжким перебігом, розвитком поєднаних форм та характерними ускладненнями [5, 24, 57, 209, 255, 260]. Основою патогенезу прееклампсії є порушення інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії міометрія, поверхнева інвазія трофобласта з подальшим неповним ремоделюванням судинних структур, у яких спостерігається сповільнення кровотоку у зв'язку з підвищенням судинного опору [26, 32, 57, 72, 140].

Сповільнений кровотік провокує пошкодження ендотелію, сприяє мікротромбозу в судинах та розвитку інфарктів у плаценті. Унаслідок підвищення проникливості судинної стінки запускається каскад гемодинамічних порушень, що призводить до зриву регуляторних механізмів і сприяє розвитку хронічного ДВЗ-синдрому та

плацентарної дисфункції [57, 72, 140]. Неповна інвазія трофобласта, зі свого боку призводить до порушення плацентарного ангиогенезу і, таким чином, відіграє ключову роль у розвитку преєклампсії. Порушення ангиогенезу та процесів інвазії спіральних артерій прямо пов'язане з їх недостатністю і провокує розвиток гестаційних ускладнень: формування фетоплацентарної дисфункції, невиношування вагітності та прогресування преєклампсії [32–33, 57]. Недооцінювання тяжкості перебігу преєклампсії супроводжується цілим рядом тяжких укладнень як для матері, так і для плода.

Преєклампсія у вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами згідно з нашими дослідженнями траплялася достовірно частіше – 48 (32,9 %), ніж при дихоріальних двійнятах – 37 (21,3 %) (OR = 1,81; 95 % CI: 1,09–2,99; $p < 0,05$) за показника 2 (5,0 %) в жінок із фізіологічною одноплідною вагітністю. Тяжка преєклампсія в наших спостереженнях розвинулася в гестаційні терміни ($33,4 \pm 1,6$) тижня в 6 випадках, із яких 4 (12,2 %) – при монохоріальних діамніотичних, та 2 (6,7 %) випадки – при дихоріальних двійнятах.

Преєклампсія в підгрупах із монохоріальними діамніотичними двійнятами за ступенем тяжкості розподілялася так: легкого ступеня – 34 (70,8 %), середнього ступеня – 10 (20,8 %), і важкого ступеня – 4 (8,4 %) випадки (рис. 24). У вагітних із дихоріальними двійнятами структура цього ускладнення розподілялася так: легкого ступеня – 24 (70,6 %), середнього ступеня – 11 (32,4 %), і важкого – 2 (5,9 %), у вагітних контрольної групи мала місце преєклампсія легкого ступеня у 2 (5,0 %) випадках ($p < 0,05$). Преєклампсія важкого ступеня була відсутня в пацієток МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп та в групі контролю, що засвідчує ефективність застосованого лікувально-профілактичного комплексу, до складу якого входять

донатори оксиду азоту в комбінації з левокарнітином та натуральний мікронізований прогестерон.

Таблиця 15 – Ультразвукові ознаки внутрішньоутробного інфікування

Обстежувана група	МПП, полігідрамніон		Порушення структури плаценти (гіперплазія плаценти)	
	абс. число	%	абс. число	%
Контрольна група (n = 40)	3	7,5	3	7,5
МД 1-ша підгрупа (n = 32)	11	34,4	14	43,8
МД 2-га підгрупа (n = 42)	9	21,4	7	16,7
МД 3-тя підгрупа (n = 72)	8	11,1	7	9,7
ДД 1-ша підгрупа (n = 42)	12	28,5	17	40,5
ДД 2-га підгрупа (n = 46)	7	15,2	9	19,6
ДД 3-тя підгрупа (n = 86)	8	9,3	11	12,8
Примітка. Достовірна відмінність між показниками обстежуваних груп				

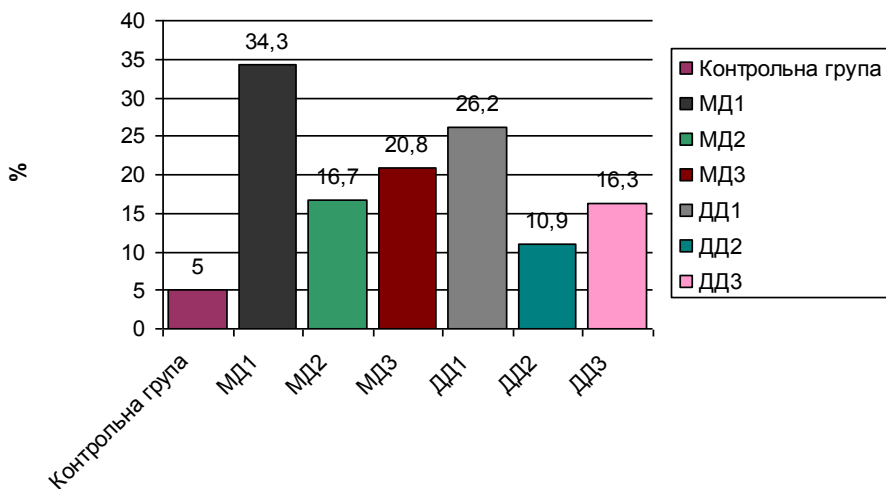


Рисунок 24 – Частота преєклампсії в обстежуваних вагітних

У I триместрі вагітності в обстежуваних жінок із багатоплідністю простежується достовірна відмінність щодо частоти розвитку анемії порівняно з одноплідною вагітністю: при монохоріальних двійнятах цей показник становив 67 (45,9 %) (OR = 2,23; 95 % CI: 1,03–4,81; $p < 0,05$), при дихоріальних – 74 (42,5 %), (OR = 1,95; 95 % CI: 0,91–4,15; $p < 0,05$), при одноплідній вагітності – 11 (27,5 %). Дані проспективного дослідження співзвучні з результатами проведеного ретроспективного аналізу. Із збільшенням гестаційного віку простежується зростання частоти анемії в жінок із багатоплідною вагітністю, що збігається з даними вітчизняних та зарубіжних досліджень.

У II та III триместрах вагітності залізодефіцитна анемія траплялася з однаковою частотою в усіх підгрупах із багатоплідною вагітністю незалежно від призначеного комплексного лікування, що достовірно відрізнялося від показників жінок з одноплідною вагітністю – 13 (32,5 %)

вагітних ($p \leq 0,05$). Отже, проведене дослідження підкреслює необхідність застосування профілактичного лікування анемії при багатоплідній вагітності, починаючи ще з ранніх термінів гестації.

Ускладнення гестаційного процесу сприяють плацентарній дисфункції, морфологічним проявом якої є порушення розвитку ворсинок хоріона, зниження транспортування кисню та поживних речовин [32, 33, 73, 140]. У процесі наукового дослідження дисфункцію плаценти було виявлено у 18 (56,3 %) вагітних МД 1-ї підгрупи, у ДД 1-ї підгрупі частка вагітних із плацентарною дисфункцією становила 19 (45,2 %), у МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп вагітних, які отримували лікувально-профілактичний комплекс, що ми розробили, відсоток плацентарної дисфункції був достовірно нижчим і становив – 13 (31,0 %) та 10 (21,7 %) відповідно. У вагітних контрольної групи плацентарна дисфункція відзначалася значно рідше, лише в 3 (7,5 %) жінок ($p < 0,05$) (додаток В).

У МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп з укороченою шийкою матки вдалося знизити частоту плацентарної дисфункції у 1,8 та 2 рази, що свідчить про ефективність застосованої терапії. Водночас показники в цих підгрупах були кращими за дані підгруп з нормальними розмірами шийки матки на момент рандомізації, яким застосовувалася вичікувальна тактика, ($p < 0,05$).

Фетоплацентарна дисфункція призводить до ЗРП, яка у вагітних із багатоплідністю мала місце в 35 (23,9 %) вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами та у 28 (16,1 %) (OR = 1,64; 95 % CI: 0,94–2,86; $p < 0,05$) жінок із дихоріальними двійнятами за відсутності цього ускладнення в групі з одноплідною вагітністю. Простежується достовірно зниження частоти ЗРП у підгрупах вагітних, які отримували розроблений комплекс: у підгрупі МД 2 відзначено 7 (16,7 %) випадків, що вдвічі

менше за показник МД 1-ї підгрупи – 11 (34,4 %) ($p < 0,05$). У 1-й підгрупі з дихоріальними діамніотичними двійнятами цей показник становив 12 (28,6 %) порівняно з 4 (8,7 %) – у ДД 2-ї підгрупи, що в 3,3 раза менше ($p < 0,05$).

Оцінюючи ступінь тяжкості ЗРП у вагітних із багатоплідністю, необхідно зазначити, що найбільша частота випадків ЗРП II та III ступенів була відзначена у вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами, що входили до МД 1-ї підгрупи – у 5 (15,6 %) випадках. У вагітних МД 2-ї підгрупи у 2 (4,8 %) випадках, що у 3,2 раза менше за показники МД 1-ї підгрупи. При дихоріальних двійнятах випадки ЗРП II–III ступенів мали місце у 5 (14,2 %) вагітних ДД 1-ї підгрупи за відсутності їх у ДД 2-ї підгрупи, де був застосований алгоритм лікування, який ми запропонували.

Наслідки дисфункції плаценти при багатоплідності проявлялися в дискордантному рості плодів (ДРП), а також розвитком дистресу одного з плодів під час вагітності (табл. 16).

Оцінювання стану плодів проводили за допомогою визначення біофізичного профілю плодів, починаючи з 30-го тижня вагітності та доплерометрії кровотоку. Серцеву діяльність плодів оцінювали за допомогою КТГ. Під час проведення кардіотокографії щодо виявлення патологічних типів КТГ дистрес одного з плодів був діагностований у 4 (12,5 %) вагітних МД 1-ї підгрупи порівняно з 2 (4,8 %) у МД 2-ї підгрупі, у якій був застосований запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що у 2,6 раза менше та достовірно не відрізняється від МД 3-ї підгрупи.

Таблиця 16 – Порушення стану плода в обстежуваних вагітних

Показник	МД двійнята (n = 146)			ДД двійнята (n = 174)			Контр. група (n=40)
	МД 1 (n=32)	МД 2 (n=42)	МД 3 (n=72)	ДД 1 (n = 42)	ДД 2 (n=46)	ДД 3 (n=86)	
Дистрес плода під час вагітності	4 (12,5 %)	2 (4,8 %)	3 (4,2 %)	4 (9,5 %)	1 (2,2 %)	2 (2,3 %)	1 (2,5 %)
ДРП I плода з критичним порушенням кровотоку	4 (12,5 %)	2 (4,8 %)	3 (4,2 %)	4 (9,5 %)	–	4 (4,7 %)	–
ДРП II плода з критичним порушенням кровотоку	2 (6,2 %)	1 (2,4 %)	1 (2,8 %)	3 (7,1 %)	–	1 (1,2 %)	–
Примітка. Достовірна відмінність між підгрупами							

При дихоріальних двійнятах частота дистресу одного з плодів під час вагітності в ДД 1-ї підгрупи в 4,3 раза перевищила показник ДД 2-ї підгрупи, в якій також був застосований комплекс донаторів оксиду азоту з левокарнітином. У контрольній групі діагностовано лише 1 випадок патологічного типу КТГ ($p \leq 0,05$).

Нерівномірність росту одного плода з двійнят із реверсним або нульовим кровотоком траплялася в 6 (18,7 %) випадках в обстежуваних вагітних МД 1-ї підгрупи та у 7 (16,7 %) випадках у ДД 1-ї підгрупи, в підгрупі з монохоріальними двійнятами, якій був застосований комплекс лікувально-профілактичних заходів, які ми

запропонували, цей показник був у 2,6 раза нижчим – 3 (7,2 %) випадки, у ДД 2-ї підгрупи випадків дискордантного росту плодів із критичними порушеннями кровотоку не відзначено, що підтвердило ефективність запропонованої комплексної терапії ($p < 0,05$). Для одноплідних вагітностей цей патологічний процес був не характерним.

При дихоріальних двійнятах у підгрупі ДД 1 затримка росту плода II–III ступенів із реверсним чи нульовим кровотоком мала місце у 4 (9,5 %) випадках у I плода, у II плода – у 3 (7,1 %) випадках. У ДД 2-ї підгрупи критичних параметрів кровотоку в плодів із ЗРП не виявлено. Отже, застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, до складу якого входять донатори оксиду азоту в поєднанні з левокарнітином, дає можливість знизити частоту ЗРП у вагітних із багатоплідністю та у 4 рази знизити частоту ЗРП II і III ступенів при монохоріальних діамніотичних двійнятах та повністю усунути ЗРП із критичними параметрами кровотоку при дихоріальних двійнятах.

При дискордантному розвитку плодів визначалося підвищення показників судинного опору кровотоку в артерії пуповини та аорті. Подібні зміни гемодинамічних параметрів простежувалися в плодів із монохоріальним діамніотичним типом плацентації, чого не відзначалося при дихоріальних двійнятах.

Досліджений стан артеріальної та венозної гемодинаміки в судинах головного мозку плодів за відсутності критичних порушень кровотоку не залежав від типу плацентації, що відповідає даним попередніх наукових досліджень [4, 38, 88, 110, 131, 144].



Рисунок 25 – Порушення кровотоку в середньомозковій артерії I плода з дихоріальних діамніотичних двійнят при ЗРП III ступеня

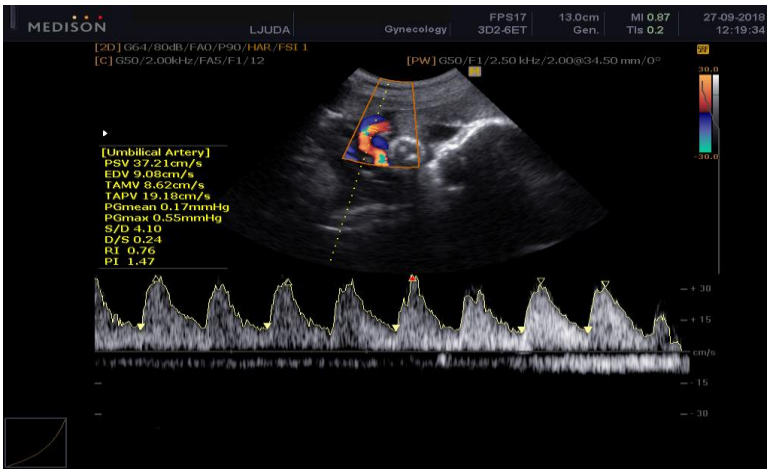


Рисунок 26 – Порушення кровотоку в артерії пуповини I плода при ЗРП III ступеня у вагітній з дихоріальними діамніотичними двійнятами. Вагітність I, 31 тиждень

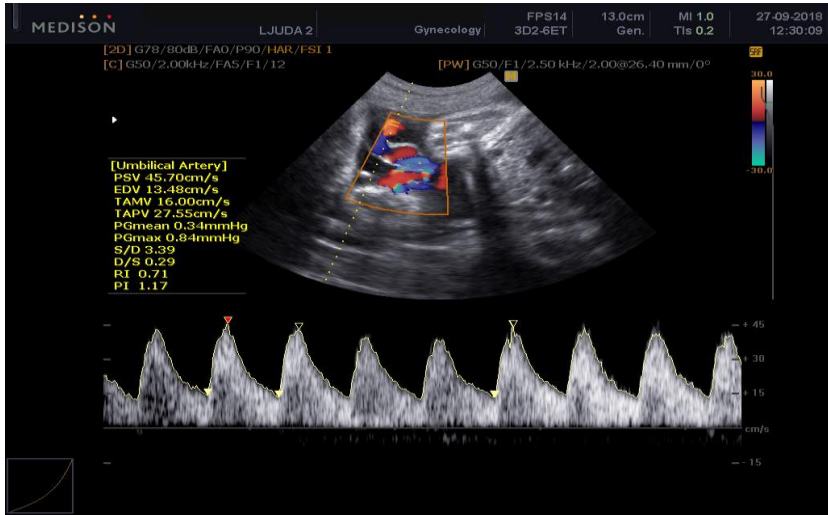


Рисунок 27 – Вагітність I, 31 тиждень. Дихоріальні, діамніотичні двійнята. Порухення кровотоку в артерії пуповини II плода у вагітної ДД 1-ї підгрупи. ЗРП III ступеня

Характерним для монохоріальних двійнят є таке специфічне ускладнення, як синдром фето-фетальної трансфузії, що в нашому дослідженні мав місце у вагітних із монохоріальними двійнятами у 16 (11,0 %) випадках. Цей синдром зумовлений розвитком судинних анастомозів у плаценті і пов'язаний із високим ризиком інвалідності та смертності. Відтік крові від плода-донора зменшував об'єм циркулюючої крові (ОЦК), призводив до гіпоксії тканин, затримки росту, ішемії нирок у плода та олігурії і маловоддя, що перешкоджає нормальному розвитку легень (рис. 28) [5, 150, 186, 189, 213].

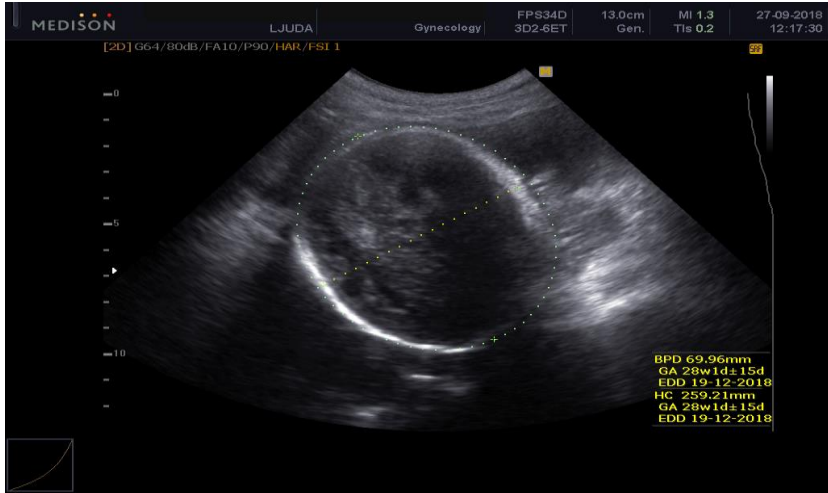


Рисунок 28 – Вагітність 31 тиждень. Монохоріальні двійнята.
ЗРП III ступеня першого плода з двійнят

Унаслідок синдрому «близнюкового перетікання» страждає також і плід-реципієнт, в якого різко зростає ОЦК, що підвищує навантаження на серце та нирки плода, призводить до серцевої недостатності та багатоводдя [5, 150, 186, 189, 213]. В усіх випадках ВЗОП не було чітких даних щодо часу ураження плода, який загинув. У разі розвитку СФФТ до 26 тижнів зазвичай відбувається загибель плодів, у нашому дослідженні мала місце ВЗОП як результат синдрому «близнюкового перетікання» в трьох випадках в обстежуваних із монохоріальними діамніотичними двійнятами.

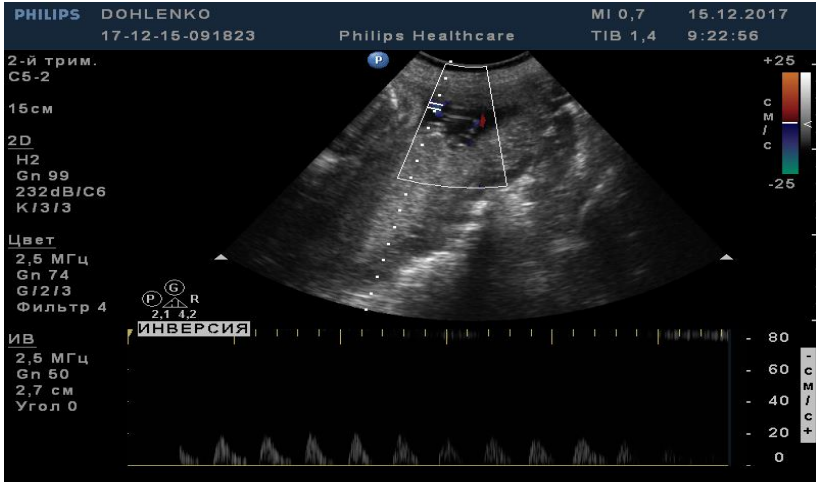


Рисунок 29 – Вагітність 29–30 тижнів. Двійнята монохоріальні діамніотичні. Дискордантний ріст плодів. Нульовий кровотік в артерії пуповини I плода

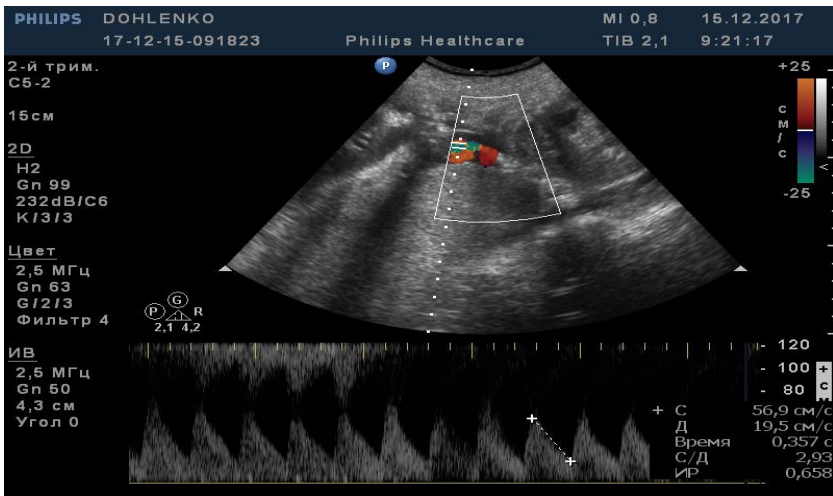


Рисунок 30 – Вагітність 29–30 тижнів. Двійнята монохоріальні діамніотичні. Сповільнений кровотік в артерії пуповини II плода

Після встановлення факту ВЗОП проводили ретельний моніторинг стану плода, що вижив із визначенням біофізичного профілю плода щотижнево, доплерометрією плодового кровотоку та динамічним кардіомоніторингом (рис. 29). За відсутності ознак внутрішньоутробного ушкодження плода, який вижив, обирали тактику подальшого пролонгування вагітності. Метод розродження залежав від акушерської ситуації та стану матері. Наводимо клінічні приклади випадків ВЗОП в обстежуваних групах.

Клінічний приклад № 1

Вагітна С., 23 роки. Інд. карта стаціонарного хворого № 557, 2018 рік. вагітна зі спонтанними монохоріальними діамніотичними госпіталізована до гінекологічного відділення Сумського обласного клінічного перинатального центру в гестаційному терміні 19 тижнів зі скаргами на підтікання навколоплідних вод, болі внизу живота. Вагітність друга, в анамнезі штучний аборт. Хворіє на лейоміому матки. Перебіг вагітності на тлі загрози переривання у 5–6, 8–9 та 13 тижнів вагітності, з приводу чого лікувалася стаціонарно. Під час проведення УЗД на момент госпіталізації встановлена антенатальна смерть одного з плодів. Обидва плоди в головному передлежанні, спостерігалось відставання розмірів загиблого плода на два тижні до відповідного гестаційного терміну, розміри живого плода відповідали передбачуваному терміну вагітності, встановлений олігогідрамніон другого плода з двійнят. Плацента по задній стінці, 0–I ступенів зрілості, однорідної структури. Під час трансвагінальної ехографії одержано інформацію про стан шийки матки: шийка матки довжиною 12,0 мм, спостерігалось розширення внутрішнього зіву до 20 мм. Відбувся мимовільний аборт терміном 20 тижнів вагітності мертвим плодом, другий плід із двійнят помер через п'ять хвилин після народження.

Клінічний приклад № 2

Вагітна Г., 25 років, зі спонтанними монокоріальними діамніотичними двійнятами. Іст. пологів № 2010, 2017 рік. Вагітність перша, на обліку з 13-го тижня, перебіг вагітності на тлі набутого токсоплазмозу, цитомегаловірусної та герпетичної інфекції, низької плаценталії терміном 15 тижнів. На 25-му тижні вагітності встановлений дискордантний ріст плодів на тлі СФФТ, з приводу чого перебувала на стаціонарному лікуванні. На 32-му тижні вагітності діагностована внутрішньоутробна загибель одного плода з двійнят, материнсько-плодова інфекція на тлі набутого токсоплазмозу, цитомегаловірусної та герпетичної інфекції. Дисфункція плаценти. Після встановлення діагнозу ВЗОП пацієнтку госпіталізовано на III рівень надання допомоги, встановлений динамічний моніторинг за станом плода, який вижив із доплерометрією кровотоку щотижня та визначенням біофізичного профілю плода, призначено симптоматичне лікування. У зв'язку із задовільним станом матері та плода, який вижив, була обрана тактика пролонгування вагітності до доношеного терміну. Пологи відбулися на 37-му тижні гестації шляхом КР з приводу сідничного передлежання I плода з двійнят. Мертвонароджений вагою 345,0 г та зростом 31 см чоловічої статі, другий новонароджений чоловічої статі вагою 3 030,0 г, зростом 50 см. У новонародженого, який вижив, діагностовано поліцитемію, гіпотрофію I ступеня, реалізацію ВУІ, дихальну недостатність II ступеня, був переведений на 4-ту добу до Сумської обласної дитячої клінічної лікарні для подальшого лікування. Результат аутопсії I плода: Р.02.3. Ураження плода та новонародженого, зумовлені СФФТ; Р.02.6. Ураження плода, зумовлені іншими станами пуповини.

Клінічний приклад № 3

Вагітна Д., 24 роки. Іст. пологів № 221, 2018 рік. Вагітність перша, що настала спонтанно. Двійнята монохоріальні діамніотичні, на обліку з 12-го тижня, перебіг вагітності на тлі пієлонефриту на 12-му та 24-му тижнях – ЗРП I плода на тлі СФФТ, на 30-му тижні вагітності діагностована антенатальна загибель плода. Терміном вагітності 31 тиждень відбулися передчасні пологи шляхом КР з приводу дистресу II плода. Мертвонароджений плід жіночої статі, вагою 1 320,0 г, зростом 39 см. Друга дитина з двійнят жіночої статі, вагою 1 730,0 г, зростом 42 см, народилася у стані асфіксії середньої тяжкості. У післяпологовому періоді надавали реанімаційну допомогу з приводу гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, синдрому дихальних розладів, зумовленого морфофункціональною незрілістю, реалізації ВУІ, для подальшого лікування дитину перевели на 3-тю добу до Сумської обласної дитячої клінічної лікарні для подальшого лікування. Під час аутопсії плода, який загинув, установлений діагноз внутрішньоутробної гіпоксії плода, виявленої до початку пологів.

У II А підгрупі мало місце три випадки ВЗОП з двійнят, два з них – вагітність після використання ДРТ, наводимо клінічні приклади цих випадків.

Клінічний приклад № 4

Вагітна Б., 32 роки. Іст. пологів № 3106, 2014 рік. Вагітність четверта, двійнята дихоріальні діамніотичні, настала внаслідок застосування ДРТ. В анамнезі два штучних аборти й одні нормальні пологи. Перебіг цієї вагітності на тлі анемії легкого ступеня, на 21-му тижні під час УЗД діагностовані множинні вади розвитку одного плода з двійнят. У терміні 30 тижнів гестації діагностована антенатальна загибель плода. У цьому випадку пролонгування вагітності в умовах акушерського

стаціонару проводили впродовж чотирьох тижнів із 30-го тижня вагітності під ретельним моніторингом стану плода, який вижив. На 34-му тижні діагностовано передчасне відшарування плаценти, з приводу чого проведено ургентний КР. У антенатально померлого новонародженого були діагностовані множинні вади розвитку ЦНС, дефект верхньої губи, піднебіння, полідактилія. Друга дитина чоловічої статі, вагою 2 084,0 г, зростом 45 см, народилася в стані асфіксії середнього ступеня тяжкості на тлі синдрому дихальних розладів та гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, новонародженому надавали реанімаційну допомогу, перевели до Сумської обласної дитячої клінічної лікарні на 4-ту добу, лікування мало позитивний ефект, виписаний додому в задовільному стані.

Клінічний приклад № 5

Вагітна К., 32 роки. Іст. пологів № 1157, 2014 рік. Вагітність 1-ша, двійнята дихоріальні діамніотичні, настала внаслідок застосування ДРТ, в анамнезі тривала безплідність упродовж 18 років на тлі хронічного аднекситу, резекція правого яєчника з приводу кісти. На обліку з приводу вагітності з 9-го тижня, перебіг першої половини вагітності на тлі анемії легкого ступеня та загрози переривання вагітності терміном 12 тижнів, із приводу чого проведене стаціонарне лікування. У другій половині вагітності була загроза передчасних пологів на 28-му тижнів лікували стаціонарно. На 34-му тижні вагітності діагностована антенатальна загибель другого плода з двійнят та ЗРП II ступеня в першого плода. Розродження проведене шляхом КР у гестаційному терміні 37 тижнів. Живий новонароджений чоловічої статі вагою 2 560,0 г, зростом 49 см. При народженні діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС середнього ступеня тяжкості та малу для гестаційного віку вагу.

Мертвонароджена дівчинка вагою 1 325,0 г, зростом 42 см. Діагноз під час аутопсії: Р 20.0. Внутрішньоутробна гіпоксія плода, вперше відзначена до початку пологової діяльності.

Клінічний приклад № 6

Вагітна Б., 38 років. Іст. пологів № 3106, 2016 рік. Вагітність 2-га, двійнята дихоріальні діамніотичні, настала спонтанно. В анамнезі самовільний аборт терміном 4 тижні. На обліку з приводу вагітності з 11-го тижня, перша половина вагітності – без ускладнень. У другій половині вагітності терміном 37 тижнів діагностована ЗРП II плода на тлі фетоплацентарної дисфункції без гемодинамічних порушень, на 38-му тижні діагностована антенатальна загибель другого плода з двійнят, розродження шляхом операції кесарева розтину. Мертвонароджений чоловічої статі вагою 2 400,0 г, зріст 52 см. Новонароджена жіночої статі, вага – 3 200,0 г, зріст – 50 см, оцінка за Апгар на 1-й хвилині – 8 балів, на 5-й хвилині – 9 балів. Виписана додому в задовільному стані.

4.2 Акушерські й перинатальні наслідки розродження вагітних із багатоплідністю

Терміни розродження при багатоплідності є індикатором ефективного антенатального нагляду та профілактики гестаційних ускладнень. Первинним результатом дослідження вважали спонтанні пологи до 34-го тижня вагітності, вторинними – перинатальна смертність, небажані неонатальні наслідки, потребу в наданні невідкладної та спеціалізованої неонатальної допомоги.

Серед 320 вагітних із багатоплідністю одна пацієнтка з 1-ї групи з монохоріальними діамніотичними двійнятами вибула в зв'язку з настанням самовільного пізнього аборту терміном 20 тижнів вагітності. Спостерігаються достовірні відмінності в термінах виникнення пологової діяльності між підгрупами з багатоплідною вагітністю. За терміном розвитку пологів вагітні обстежуваних груп розподілилися так (табл. 17).

Терміни розродження при багатоплідності є індикатором ефективного антенатального догляду. Спонтанні передчасні пологи до 34 тижнів (238 днів) гестації відбулися в групі з монохоріальною діамніотичною двійнею у 72 (49,3 %), (OR = 2,05; 95 % CI: 1,3–3,22; $p < 0,05$), порівняно з 56 (32,2 %) випадками при дихоріальних діамніотичних двійнях, що свідчить про більш несприятливий перебіг вагітності при монохоріальному типі плацентазії, тому така вагітність потребує додаткового моніторингу та ефективних лікувально-профілактичних заходів. Особливо несприятливою у відношенні прогнозу передчасних пологів є монохоріальні двійнята з сонографічно вкороченою шийкою матки, де показник ранніх та дуже ранніх передчасних пологів становив 45 (60,8 %) випадків, що достовірно відрізнялося

від підгруп із нормальною шийкою матки на момент рандомізації – 27 (37,5 %) випадків, (OR = 2,58; 95 % СІ: 1,32–5,04; $p < 0,05$).

Таблиця 17 – Розподіл вагітних із двійнятами за терміном розродження

Термін, тижні	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 146)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 174)		
	МД 1 (n = 32)	МД 2 (n = 42)	МД 3 (n = 72)	ДД 1 (n = 42)	ДД 2 (n = 46)	ДД 3 (n = 86)
До 22 тижнів (мимовільний аборт)	1 (3,1 %)	–	–	–	–	–
22–27	11 (34,4 %)	2 (4,8 %)	3 (4,2 %)	7 (16,7 %)	–	–
28–33	14 (43,8 %)	17 (40,5 %)	24 (33,3 %)	16 (38,1 %)	12 (26,1 %)	21 (24,4 %)
34–36	6 (18,7 %)	16 (38,1 %)	31 (43,1 %)	13 (31,0 %)	21 (45,6 %)	42 (48,8 %)
37	–	7 (16,6 %)	14 (19,4 %)	6 (14,3 %)	13 (28,3 %)	23 (26,7 %)

У підгрупах вагітних із сонографічно вкороченою шийкою матки залежно від застосованої терапії результати дострокового переривання вагітності до 34-го тижня розподілилися так: у МД 1-ї підгрупи – 26 (81,3 %) випадків,

що достовірно відрізнялося від показників МД 2-ї підгрупи – 19 (45,2 %) (OR = 5,24; 95 % CI: 1,78–15,38; $p < 0,05$) при цьому частота дуже ранніх передчасних пологів у МД 2-ї підгрупи була в 7 разів нижчою, ранніх передчасних пологів – у 1,2 раза (рис. 31).

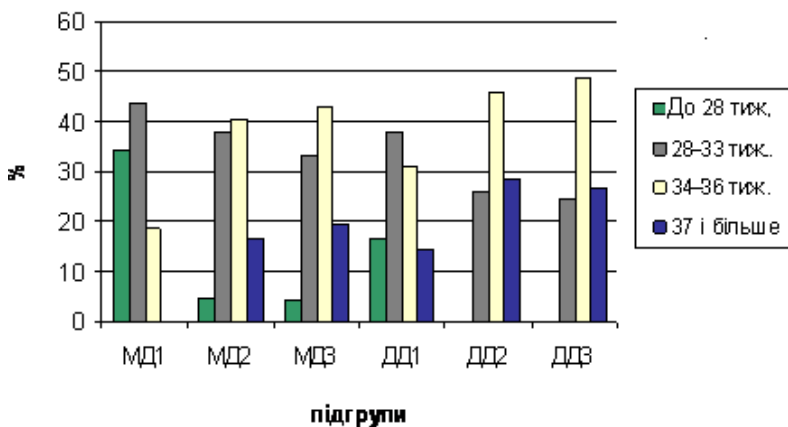


Рисунок 31 – Терміни спонтанних пологів у групах із багатоплідною вагітністю

У вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнятами передчасні пологи до 34 тижнів мали місце в ДД 1-ї підгрупи у 23 (54,8 %) порівняно з 12 (26,1 %) (OR = 3,42; 95 % CI: 1,4–8,39; $p < 0,05$) у ДД 2-ї підгрупи вагітних, яким застосували комплекс лікувально-профілактичних заходів, їх частота наближалася до показника підгрупи з нормальною шийкою матки – у 21 (24,4 %) випадку. Дуже ранніх передчасних пологів у підгрупі з дихоріальними двійнятами на фоні проведеного комплексу лікувально-профілактичних заходів не було, а частка ранніх передчасних пологів була нижчою майже у 1,5 раза (OR = 1,74; 95 % CI: 0,70–4,31; $p < 0,05$).

Отже, виходячи з результатів проведених

досліджень, необхідно зазначити, що запропонований алгоритм дає можливість мінімізувати частку глибоконедоношених новонароджених (22–27 тижнів вагітності), адже саме вони є резервом для покращання перинатальних показників, зниження частки дуже ранніх пологів у підгрупі з монохоріальними діамніотичними двійнятами в 7 разів.

Застосування запропонованих інтервенцій для зниження частоти передчасних пологів дозволяє збільшити тривалість латентного періоду від виявлення сонографічно вкороченої шийки матки до початку спонтанних пологів, що відіграє важливу роль у збільшенні гестаційного віку новонароджених та дозволяє покращити перинатальні наслідки. Застосування вагітним із багатоплідністю із сонографічно вкороченою шийкою матки акушерського розвантажувального песарію в комбінації з вагінальним прогестероном асоціюється з достовірним зниженням частоти ранніх та дуже ранніх передчасних пологів майже в 5 разів при монохоріальних діамніотичних двійнятах (OR = 5,24; 95 % CI: 1,78–15,38; $p < 0,05$) та більше ніж утричі при дихоріальних двійнятах – (OR = 3,42; 95 % CI: 1,4–8,39; $p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження було виявлено, що частка передчасного розриву плодових оболонок у вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами (37,7 %) була достовірно вищою за показник дихоріальних діамніотичних двійнят (18,4 %) і перевищувала його вдвічі ($p \leq 0,05$). У контрольній групі частота ПРПО – 2 (5,0 %). При цьому найвищий показник ПРПО виявлений саме в групах вагітних із безсимптомним укороченням шийки матки порівняно з показниками вагітних із нормальною шийкою: у МД 1-ї підгрупи – 59,4 %, що достовірно відрізнялося від показників інших груп обстежуваних, майже вдвічі перевищувало показники МД 2-ї підгрупи

(31,0 %), було у 1,5 раза більше за показники ДД 1-ї (38,1 %) та у 2,5 раза більше від результатів ДД 2-ї підгрупи (23,4 %) (табл. 18).

Таблиця 18 – Ускладнення під час пологів у жінок обстежуваних груп

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 146)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 174)			Конт-рольна група (n = 40)
	МД 1 (n = 32)	МД 2 (n = 42)	МД 3 (n = 72)	ДД 1 (n = 42)	ДД 2 (n = 46)	ДД 3 (n = 86)	
ПРПО	19 (59,4%) p≤0,05	13 (31,0%)	23 (31,9%)	16 (38,1%) p≤0,05	11 (23,4%)	21 (24,4%)	2 (5,0%)
Аномалії пологової діяльності	9 (28,1%) p≤0,05	6 (14,3%)	11 (15,3%)	8 (19,1%) p≤0,05	5 (10,9%)	12 (13,9%)	–
Кровотечі в пологах, ранньому післяпологовому періоді	7 (21,9%) p≤0,05	5 (11,9%)	9 (12,5%)	8 (19,1%) p≤0,05	7 (8,7%)	9 (10,5%)	2 (5,0%)
Примітка. Достовірна відмінність між підгрупами обстежуваних вагітних							

Ускладнений перебіг вагітності відбивався на перебігу пологів. Ураховуючи вплив усіх патогенетичних механізмів, що спричиняють передчасний розрив плодових оболонок, зокрема перерозтягнення м'язових структур матки за рахунок багатоплідності, наявність інфікування під час вагітності, прогестеронову недостатність, необхідно

відзначити позитивний вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів у профілактиці передчасного розриву плодових оболонок, який впливає на всі ланки патогенезу.

Необхідно зазначити високу частоту КР в усіх групах із багатоплідною вагітністю, що була достовірно вищою за показник контрольної групи і становила в жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами 71 (48,6 %) (OR = 5,3; 95 % CI: 2,12–13,54; $p < 0,05$), при дихоріальних діамніотичних двійнятах – 86 (49,4 %), (OR = 5,5; 95 % CI: 2,21–13,85; $p < 0,05$) у вагітних контрольної групи – 6 (15,0 %) ($p < 0,05$) (табл. 19).

Таблиця 19 – Способи розродження жінок обстежуваних груп

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 146)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 174)			Контрольна група (n = 40)
	МД1 (n=32)	МД2 (n=42)	МД3 (n=72)	ДД1 (n=42)	ДД2 (n=46)	ДД3 (n=86)	
Кесарів розтин	17 (53,1%)	19 (45,2%)	35 (48,6%)	24 (57,1%) $p \leq 0,05$	20 (43,5%)	42 (48,8%)	6 (15,0%)
Вагінальні пологи	15 (46,9%) $p \leq 0,05$	23 (54,8%)	37 (51,4%)	18 (42,9%) $p \leq 0,05$	26 (56,5%)	44 (51,2%)	38 (95,0%)
Примітка. Достовірна відмінність між підгрупами обстежуваних вагітних							

Завдяки застосованому комплексу лікувально-профілактичних заходів удалося знизити показник аномалій пологової діяльності в групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами вдвічі, а в групі з дихоріальними діамніотичними двійнятами у 2,5 раза.

Аналізуючи співвідношення частоти КР до

вагінальних пологів, потрібно зазначити, що найнижча частка кесарева розтину спостерігалася у МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп, що свідчить про те, що пролонгування вагітності на тлі застосованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, зниження кількості гестаційних ускладнень сприяє зниженню відсотка оперативного розродження у вагітних із багатоплідністю.

Показання до планового оперативного розродження: тазове передлежання I плода, багатоплідна вагітність за наявності рубця на матці, порушення кровотоку в артерії пуповини (нульовий чи реверсний кровотік), наявність тазового передлежання другого плода з двійнят у гестаційному терміні 27–29 тижнів, незрілість пологових шляхів при дихоріальних двійнятах терміном 38 тижнів за невдалої спроби підготовки шийки до пологів. Показанням до ургентного КР при багатоплідності був дистрес плода, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти, невдала спроба здійснення комбінованого повороту другого плода з двійнят при його поперечному положенні, аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції, випадання петель пуповини чи дрібних частин плода. Дані про структуру показань до КР занесені до додатка Г.

Висока частота аномалій пологової діяльності та оперативного розродження є фактором ризику розвитку акушерських кровотеч, крім того, спрацьовує ряд інших вагомих факторів ризику акушерської кровотечі як під час вагітності, так і в пологах та післяпологовому періоді, а саме: анемія вагітних, аномалії положення і передлежання плода, прееклампсія, перерозтягнення матки. Це пояснює одержані нами високі показники виникнення в обстежуваних групах із багатоплідністю акушерської кровотечі, що при монохоріальних двійнятах становили 21 (14,4 %) (OR = 3,19; 95 % CI: 0,71–14,23; $p < 0,05$), при

дихоріальних двійнятах – 24 (13,8 %) (OR = 3,04; 95 % CI: 0,68–13,43; $p < 0,05$), що достовірно відрізняється від показника контрольної групи – 2 (5,0 %).

Застосований комплекс лікувально-профілактичних заходів у МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп для попередження гестаційних ускладнень дозволив знизити показник акушерської кровотечі в цих групах до 11,9 та 8,7 % відповідно.

Отже, за результатами аналізу перебігу вагітності в обстежуваних жінок із багатоплідністю було виявлено велику кількість ускладнень під час вагітності, а також під час пологів, серед яких: загроза передчасних пологів 61,6 % при монохоріальних та 44,8 % – при дихоріальних двійнятах; прееклампсія 22,6 % при монохоріальних діамніотичних та 17,2 % – при дихоріальних двійнятах; залізодефіцитна анемія – 45,9 % при монохоріальних та 42,5 % – при дихоріальних двійнятах, плацентарна дисфункція 43,5 % при монохоріальних та 33,5 % – при дихоріальних двійнятах; передчасний розрив плодових оболонок 37,7 % при монохоріальних та 18,4 % – при дихоріальних двійнятах.

Крім того, аномалії пологової діяльності становили 19,2 % при монохоріальних і 14,6 % – при дихоріальних двійнятах та велика частота оперативного розродження 48,6 % при монохоріальних та 49,4 % – при дихоріальних двійнятах. Частота акушерських ускладнень зумовлює необхідність оптимізації тактики ведення вагітності та пологів для попередження перинатальних втрат. Застосування схеми лікувально-профілактичних заходів, яку ми запропонували, дозволяє оптимізувати тактику ведення вагітності та знизити частоту гестаційних й акушерських ускладнень.

4.3 Оцінювання стану новонароджених при багатоплідній вагітності

Багатоплідна вагітність у сучасному світі завжди асоціюється з проблемами неонатального періоду, що пов'язано з великою кількістю перинатальної патології і смертністю близнюків. Багатоплідність супроводжується значною кількістю антенатальних втрат на всіх термінах гестації, істотними проблемами здоров'я близнюків, у зв'язку з цим проблеми антенатального нагляду при багатоплідній вагітності та особливості постнатальної адаптації новонароджених набувають усе більшого значення і є предметом наукових досліджень [5, 13, 54, 83, 92]. Це зумовлює той факт, що багатоплідна вагітність належить до групи високого ризику розвитку перинатальної патології. Значний рівень перинатальних втрат та неонатальної смертності при багатоплідній вагітності викликає тривогу та необхідність розроблення ефективних профілактичних заходів. Наявність ускладнень упродовж гестаційного періоду створює передумови для розвитку патології в неонатальному періоді.

У групах обстежуваних вагітних у випадку монохоріальних діамніотичних двійнятах народилося 290 новонароджених малюків, із яких недоношених дітей було 255 (87,9 %), доношених – 35 (12,1 %), у вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнятами – 348 новонароджених, з яких недоношених – 264 (75,9 %), доношених – 84 (24,1 %), що достовірно відрізняється від контрольної групи, де у 100,0 % випадків пологи були терміновими та завершилися народженням доношених дітей.

Дуже ранні передчасні пологи в підгрупах із монохоріальними діамніотичними двійнятами мали місце у МД 1-ї підгрупи – у 34,4 %, МД 2-ї підгрупи – у 4,8 % та у МД 3-ї – у 4,2 % випадків. При дихоріальних двійнятах

лише у ДД 1-ї підгрупи мали місце дуже ранні передчасні пологи у 16,7 % жінок. Ранні передчасні пологи настали у 43,8 % – у МД 1-ї, 38,1 % – у МД 2-ї та 33,3 % – у МД 3-ї підгрупи, при дихоріальних двійнятах їх показники розподілилися так: у ДД 1-ї підгрупи – 38,1 %, що достовірно вище за відповідні показники ДД 2-ї та ДД 3-ї підгруп – 26,1 та 24,4 %. Найнижча кількість пізніх передчасних пологів сталася у МД 1-ї підгрупи – 18,7 %, що достовірно відрізнялося від показника МД 2-ї та МД 3-ї підгруп: 40,5 та 43,1 % ($p < 0,05$). При дихоріальних двійнятах найнижчий показник був у підгрупі ДД 1 – 31,0 % порівняно з 45,7 та 48,8 % – у решти підгруп. Необхідно зазначити, що більшість спонтанних пологів при дихоріальних двійнятах відбулася саме в цьому гестаційному терміні.

Під час аналізу періоду новонародженості в дітей обстежуваних груп звертали увагу на гестаційний вік та стан при народженні, а також на перебіг періоду постнатальної адаптації, крім того, було проведене катамнестичне спостереження за цими дітьми та оцінені їх фізичний та нервово-психічний розвиток упродовж першого року життя. Показником адекватного антенатального спостереження та ефективного надання профілактичної допомоги в разі гестаційних ускладнень при багатоплідності, а також якості акушерської допомоги є стан дітей при народженні. Стан новонароджених ми оцінювали за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині після народження. Характеристика новонароджених обстежуваних груп за шкалою Апгар подана в таблиці 20. Висока оцінка за Апгар корелює з нижчою кількістю несприятливих неврологічних ускладнень у новонароджених та зниженням показника неонатальної смертності. Глибока морфофункціональна незрілість на тлі недоношеності, що притаманна дітям, народженим передчасно, має вплив на оцінювання стану при народженні. Під час оцінювання

новонароджених за шкалою Апгар спостерігається її достовірна відмінність між показниками в підгрупах обстежуваних вагітних (табл. 20).

Таблиця 20 – Характеристика новонароджених за шкалою Апгар, %

Оцінка за шкалою Апгар	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 290)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 348)			Контрольна група (n=40)
	МД 1 (n = 62)	МД 2 (n=84)	МД 3 (n=144)	ДД 1 (n=84)	ДД 2 (n=92)	ДД 3 (n=172)	
<i>На 1-й хвилині</i>							
0	3,2 ^{*o}	–	–	3,6 ^{*Δ}	–	–	–
1–2	12,9 ^{*o}	–	1,4 [*]	4,8 ^{*Δ}	–	–	–
3–4	24,2 ^{*o}	5,6 [*]	11,8 ^{*o}	16,7 ^{*Δ}	–	7,0	2,5
5–6	27,4 [*]	25,0 [*]	16,0 ^{*o}	22,6 [*]	20,6 [*]	15,1 [*]	5,0
7–8	22,6 ^o	48,8 [*]	40,9 [*]	22,6 ^{*o}	45,7 [*]	39,5 [*]	27,5
9–10	9,7 ^{*o}	20,2 [*]	29,9 [*]	29,7 ^{*o}	33,7 [*]	38,4 [*]	65,0
<i>На 5-й хвилині</i>							
0	3,2 ^{*o}	–	–	3,6 ^{*o}	–	–	–
1–2	–	–	–	–	–	–	–
3–4	11,3 ^{*o}	2,4 [*]	8,3 [*]	9,5 ^{*o}	–	–	–
5–6	51,6 ^{*o}	27,4 [*]	15,3 [*]	21,4 [*]	17,4 ^{*o}	21,5 [*]	5,0
7–8	22,6 ^o	46,4 [*]	41,0 [*]	42,9 ^{*o}	51,1 [*]	54,7 [*]	27,5
		9–10	11,3 [*]	26,2 [*]	31,5 ^{*o}	23,8 [*]	67,5
*Достовірна відмінність із контрольною групою (p ≤ 0,05).							
°Достовірна відмінність між підгрупами з двійнятами (p ≤ 0,05)							

Стан тяжкої асфіксії на 1-й хвилині від народження був діагностований у 12,9 % новонароджених із МД 1-ї підгрупи та в 1,4 % випадках – у підгрупі МД 3 при монохоріальних двійнятах (табл. 20). При дихоріальних двійнятах найбільша кількість випадків асфіксії середньої тяжкості спостерігалася у ДД 1-ї підгрупи – 39,3 %, достовірно нижчі показники у ДД 2-ї – 20,6 %, та ДД 3-ї підгруп – 22,1 %. У контрольній групі асфіксія середнього ступеня відзначена в 7,5 % новонароджених, що зумовлено передчасним відшаруванням плаценти та розвитком дистресу плода під час пологів ($p < 0,05$).

Оцінка за шкалою Апгар 7–8 балів майже з однаковою частотою траплялася у підгрупах із багатоплідною вагітністю порівняно з контрольною групою. Лише 9,7 % доношених немовлят у підгрупі МД 1 одержали на 1-й хвилині оцінку за Апгар 9–10 балів.

Уже на 5-й хвилині спостерігалася підвищення показника оцінювання стану новонароджених за шкалою Апгар після надання реанімаційної допомоги в умовах пологової зали. У підгрупах МД 2 та ДД 2, яким був застосований комплекс лікувально-профілактичних заходів, удалося знизити частоту передчасних пологів порівняно з підгрупами МД 1 та ДД 1 та знизити кількість морфофункціонально незрілих дітей, які потребують додаткових реанімаційних заходів та тривалої респіраторної підтримки.

Стан тяжкої асфіксії при народженні на тлі глибокої морфо-функціональної незрілості мав негативну динаміку в більшості новонароджених та призвів до смерті в ранньому неонатальному періоді 27 (9,4 %) новонароджених із монохоріальних та в 6 (1,7 %) дітей із дихоріальних діамніотичних двійнят. Необхідно зазначити, що в підгрупах, які отримували розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо попередження гестаційних

ускладнень, та в контрольній групі випадки ранньої неонатальної смертності відсутні. Мертвонародження відзначалися у 2 дітей із монохоріальних діамніотичних двійнят (3,2 %) та у 3 (3,6 %) випадках у групі з дихоріальними діамніотичними двійнятами і були наслідками ВЗОП з двійнят. Інтранатальної смерті плода в обстежуваних вагітних не було. Найгірші показники захворюваності новонароджених відзначені в групі глибоконедоношених дітей, а ризик ранньої неонатальної смертності в цієї категорії новонароджених був достовірно вищим, обернено пропорційний гестаційному терміну (табл. 21).

В усіх новонароджених у цьому гестаційному терміні мав місце синдром дихальних розладів, у більшості дітей простежувалися випадки реалізації внутрішньоутробної інфекції – у МД 1-ї підгрупи у 95,4 %, що на тлі глибокої морфофункціональної незрілості сприяли розвитку неонатального сепсису та синдрому поліорганної недостатності (68,2 %).

Ці тяжкі ускладнення і стали причиною ранньої неонатальної смертності у 17 (54,8 %) новонароджених у дуже ранньому гестаційному терміні з групи з монохоріальними діамніотичними двійнятами та у 4 (28,5 %) новонароджених з дихоріальних двійнят. Відзначені також випадки малої маси тіла відповідно до гестаційного віку новонародженого, зумовлені дискордантним розвитком плодів, реалізації внутрішньоутробної інфекції, респіраторних порушень із подальшою дихальною недостатністю тяжкого ступеня, а також жовтяниці недоношених новонароджених.

Таблиця 21 – Захворюваність новонароджених у терміні 22–27 тижнів, %

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 32)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 14)		
	МД 1 (n = 22)	МД 2 (n = 4)	МД 3 (n = 6)	ДД 1 (n = 14)	ДД 2 (n = 0)	ДД 3 (n = 0)
1	2	3	4	5	6	7
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС (ВШК I, II, III ступенів)	86,4*	50,0°	50,0	28,6	–	–
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	63,6*	50,0	50,0	71,4	–	–
Мала маса для гестаційного терміну	54,5*	25,0	50,0	28,6	–	–
Випадки реалізації внутрішньо-утробної інфекції	95,4*	25,0	16,7	28,6	–	–
Синдром дихальних розладів (I, II, III ступенів)	100,0	100,0	100,0	100,0	–	–
Жовтяниця недоношених новонароджених	77,3*	25,0	33,3	57,1	–	–
Некротизуючий ентероколіт	45,4*°	25,0	16,7	42,9	–	–
Синдром поліорганної недостатності	68,2*°	25,0	16,7	28,6	–	–
Неонатальний сепсис	68,2*°	–	–	–	–	–

Продовження табл. 21

1	2	3	4	5	6	7
Рання неонатальна смертність	68,2*°	25,0	16,7	28,6	–	–
*Достовірна відмінність порівняно з МД 2-ї підгрупи. °Достовірна відмінність порівняно з МД 3-ї підгрупи						

Під час вивчення захворюваності новонароджених терміном 28–33 тижні виявлено, що частота випадків гіпоксично-ішемічного та гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС, реалізації внутрішньоутробної інфекції та синдрому дихальних розладів у новонароджених МД 1-ї підгрупи була найвищою та достовірно відрізнялася від показників решти підгрупи (табл. 22). Частота випадків ВШК у МД 1-ї підгрупи становила 35,7 % порівняно з 21,9 % у новонароджених МД 2-ї підгрупи, що наближалось до показника підгрупи МД 3 22,9 % ($p > 0,05$).

Внутрішньошлуночкові крововиливи в новонароджених у гестаційному терміні 22–27 тижнів мають нетравматичний характер і частота їх виникнення не залежить від методу розродження. У терміні гестації понад 27 тижнів розродження шляхом КР достовірно знижує частоту внутрішньошлуночкових крововиливів III–IV ступенів порівняно з пологами через природні пологові шляхи, особливо якщо мова йде про тазові передлежання плода, тому кесарів розтин для цієї категорії пацієнтів є більш ощадливим. Тому при тазових передлежаннях другого плода з двійнят терміном вагітності 27–29 тижнів ми обирали кесарів розтин.

Таблиця 22 – Захворюваність новонароджених терміном 28–33 тижні

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 108)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 98)		
	МД 1 (n=28)	МД 2 (n=32)	МД 3 (n=48)	ДД 1 (n=32)	ДД 2 (n=24)	ДД 3 (n=42)
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС (ВШК I, II, III ступенів)	35,7*	21,9	22,9	28,1°	12,5	16,6
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	64,3*	31,3	31,3	71,9°	37,5	38,1
Мала маса для гестаційного терміну	53,6*	15,6	27,1	46,9°	20,8	33,3
Випадки реалізації ВУІ	67,8*	28,1	35,4	43,8°	16,7	21,4
Синдром дихальних розладів (I, II, III ступенів)	92,9*	71,9	72,9	71,9°	39,2	38,1
Жовтяниця недоношених	82,1*	46,9	47,9	43,8°	–	–
Некротизуючий ентероколіт	21,4*	6,3	12,5	28,1°	–	–
Синдром поліорганної недостатності	17,9*	–	–	6,3°	–	–
Рання неонатальна смертність	17,9*	–	–	6,3	–	–
*Достовірна відмінність порівняно з МД 3-ї підгрупи ($p \leq 0,05$). °Достовірна відмінність порівняно з ДД 3-ї підгрупи ($p \leq 0,05$)						

Кількість випадків гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у новонароджених МД 1-ї підгрупи 64,3 % порівняно з 31,3 % випадків – у МД 2-ї та МД 3-ї підгруп ($p < 0,05$). Синдром дихальних розладів (СДР) виявлений у (92,9 %) новонароджених МД 1-ї підгрупи, що достовірно відрізнялося від МД 2-ї підгрупи – 71,9 % випадків.

Реалізація ВУІ у МД 1-ї підгрупи мала місце у 67,8 % новонароджених, у МД 2-ї підгрупи їх було 28,1 % ($p < 0,05$). Жовтяниця недоношених новонароджених мала місце у 82,1 % дітей МД 1-ї підгрупи порівняно з 46,9 % – у МД 2-ї підгрупи. Мала для гестаційного віку маса тіла відзначена у 53,6 % новонароджених МД 1-ї підгрупи порівняно з 15,6 % – у МД 2-ї підгрупи ($p < 0,05$). Некротизуючий ентероколіт спостерігався у 21,4 % порівняно з 6,3 % випадків у новонароджених МД 2-ї підгрупи ($p < 0,05$). Синдром поліорганної недостатності розвинувся у 17,9 % новонароджених МД 1-ї підгрупи та у 6,3 % випадків у ДД 1-ї підгрупи ($p < 0,05$), за відсутності його в решті новонароджених.

Порівнюючи результати аналізу захворюваності новонароджених із підгруп із дихоріальними двійнятами, які народилися в гестаційному терміні 28–33 тижні, було відзначено, що захворюваність у ДД 2-ї підгрупи була достовірно нижчою, що зумовлено меншою кількістю дітей, народжених у цьому терміні; так, у 2,3 рази відзначалося зменшення кількості випадків гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС (ВШК): 12,5 % порівняно з 28,1 % у ДД 1-ї підгрупи та 16,6 % у підгрупі ДД 3 ($p < 0,05$). Частка гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС була нижчою майже вдвічі (37,5 %) порівняно з ДД 1-ї підгрупи – 71,9 % ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що випадки реалізації внутрішньоутробної інфекції траплялися у ДД 2-ї підгрупи у 2,6 рази рідше (16,7 %) порівняно з 43,8 % у підгрупі ДД 1,

а випадків малої маси тіла для відповідного гестаційного терміну було менше у 2,3 рази. Неонатальної жовтяниці недоношених, некротизуючого ентероколіту та поліорганної недостатності як у ДД 2-ї, так і у ДД 3-ї підгруп не спостерігалось, проте в ДД 1-ї підгрупи вони часто мали місце: жовтяниця недоношених новонароджених – 43,8 %, некротизуючий ентероколіт – 28,1 %, синдром поліорганної недостатності – 6,3 % новонароджених. Випадки ранньої неонатальної смертності у дітей, народжених у гестаційному терміні 28–33 тижні, мали місце у 5 (17,9 %) новонароджених МД 1-ї підгрупи, а також у 2 (6,3 %) дітей ДД 1-ї підгрупи. У решти підгруп випадків неонатальної смерті не спостерігалось.

Згідно з проведеними дослідженнями функціональна незрілість виявлялася в перші дні життя нездатністю утримувати температуру тіла, слабкістю смоктального рефлексу, розвитком затяжної неонатальної жовтяниці. На тлі морфофункціональної незрілості спостерігалось порушення терморегуляції. Крім того, в передчасно народжених близнюків до 34-го тижня гестації нерідко на 1-шу добу життя відзначалась гіпоглікемія, рівень глюкози крові становив менше ніж 2,6 ммоль/л у 42,0 % дітей МД 1-ї підгрупи, що втричі частіше, ніж у МД 2-ї підгрупи, та у півтора рази частіше, ніж у новонароджених із дихоріальних двійнят, відзначалися також зміни показників системи гемостазу.

У недоношених новонароджених у гестаційному терміні 28–33 тижні гестації в ранньому неонатальному періоді спостерігалось порушення процесів адаптації, при цьому більша частина з них – 92,9 % у МД 1-ї, 87,5 % – у МД 2-ї, і 85,4 % – у МД 3-ї підгруп, та відповідно 93,8 % – у ДД 1-ї, 83,3 % – у ДД 2-ї, та 85,7 % новонароджених – у ДД 3-ї підгруп потребували спостереження та лікування в

умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених із подальшим переведенням у відділення патології новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні. Частина з них мали певні відхилення в неврологічному статусі – ознаки постнатальної енцефалопатії переважно у вигляді синдрому нервово-рефлекторної збудливості – 78,6 %, синдрому пригнічення – 67,4 %, гіпертензивного синдрому – 54,3 %, синдрому вегетовісцеральних порушень – 44,2 %. У більшості новонароджених клінічна симптоматика перинатальної енцефалопатії відзначалася уже на першу добу від народження, тяжкість клінічних проявів корелювала зі ступенем порушень мозкового кровообігу [92].

Окрім змін із боку ЦНС, у більшості малюків із двійнят, народжених терміном до 34 тижнів, – у 109 (78,4 %) новонароджених із монохоріальних та 41 (36,6 %) – дихоріальних двійнят простежувалася наявність синдрому дихальних розладів переважно у вигляді ателектазів, пневмопатій, розвитку хвороби гіалінових мембран, що свідчило про незрілість легень, зумовлену дефіцитом сурфактанта на тлі морфофункціональної незрілості. Тяжкий синдром дихальних розладів частіше діагностували в монохоріальних двійнят порівняно з дихоріальними. Висока частота дихальних розладів у монохоріальних двійнят зумовлена цілою низкою причин, а саме: більш несприятливими умовами антенатального розвитку порівняно з дихоріальними двійнятами, висока частота передчасних пологів, що зумовлюють морфофункціональну незрілість, народження в стані асфіксії різного ступеня, що дозволяє їх віднести до групи високого ризику розвитку дихальної недостатності. Навіть нормальний перебіг пологів здебільшого видався травматичним, і тому період постнатальної адаптації проходив із великою кількістю ускладнень.

Відповідно до фетометричних даних у середньому

маса кожного плода з двійнят у терміні гестації 22–27 тижнів відповідала масі плода при одноплідній вагітності для цього гестаційного віку. Починаючи з 33-го тижня вагітності швидкість зростання маси плодів уповільнюється і на (20,0 %) відстає від маси плодів при одноплідній вагітності (табл. 23).

Таблиця 23 – Антропометрична характеристика новонароджених обстежуваних груп у терміні гестації 28–33 тижнів

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 108)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 98)		
	МД 1 (n = 36)	МД 2 (n = 32)	МД 3 (n = 22)	ДД 1 (n = 26)	ДД 2 (n = 18)	ДД 3 (n = 6)
Маса, г	1 783 ± ± 259	1 852 ± ± 325	1 898 ± ± 246	1 820 ± ± 322	1 872 ± ± 367	1 856 ± ± 362
Довжина, см	40,2 ± ± 4,5	40,7 ± ± 3,7	40,8 ± ± 3,1	41,0 ± ± 5,8	41,4 ± ± 6,2	41,6 ± ± 6,2
ОГ, см	27,7 ± ± 1,7	28,8 ± ± 1,8	28,69 ± ± 1,8	27,9 ± ± 1,2	29,7 ± ± 1,5	29,5 ± ± 1,2
ОГК, см	24,6 ± ± 1,6	25,8 ± ± 1,7	25,8 ± ± 1,7	25,4 ± ± 1,8	26,8 ± ± 1,8	26,7 ± ± 1,8
Відсутність достовірної відмінності між обстежуваними підгрупами						

Дискордантність розвитку плодів більше ніж на 30 % підвищувала ризик виникнення ЗРП та народження плодів із малою для гестаційного віку та дуже малою масою, що супроводжувалося рядом ускладнень і потребувало тривалого неонатального супроводу.

Умови народження другого плода з двійнят були завжди складнішими, це зумовлено його неправильним положенням чи розгинальними передлежаннями, оперативними втручаннями з цього приводу, застосуванням комбінованих пологів, що сприяє тривалій гіпоксії та довшій експозиції анестетиків для

другого плода під час операції кесаревого розтину. Тривалість проміжку між народженням близнюків більше ніж 30 хвилин скорочує шанси на виживання другого плода. Підвищується ризик гіпоксично-ішемічного та гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС, дихальних розладів (особливо при фізіологічній незрілості).

Уже на 34–36-му тижнях спостерігається відмінність антропометричних параметрів між близнюками, що характерна для дискордантного розвитку плодів при багатоплідній вагітності (табл. 24).

Таблиця 24 – Антропометрична характеристика новонароджених обстежуваних груп у терміні гестації 34–36 тижнів

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 108)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 152)		
	МД 1 (n = 12)	МД 2 (n = 34)	МД 3 (n = 62)	ДД 1 (n = 26)	ДД 2 (n = 42)	ДД 3 (n = 84)
Маса, г	1 970 ± ± 286	2 145 ± ± 276	2 137 ± ± 318	2 115 ± ± 320	2 186 ± ± 341	2 156 ± ± 346
Довжина, см	32,7 ± ± 1,6	33,4 ± ± 1,2	34,6 ± ± 1,6	42,6 ± ± 2,1	44,5 ± ± 4,0	44,2 ± ± 3,0
ОГ, см	29,8 ± ± 1,5	30,6 ± ± 2,4	30,5 ± ± 1,4	31,8 ± ± 1,6	32,2 ± ± 1,4	32,5 ± ± 1,5
ОГК, см	27,6 ± ± 1,1	28,1 ± ± 1,3	28,4 ± ± 1,2	29,6 ± ± 1,5	30,2 ± ± 1,6	30,7 ± ± 1,4
Відсутність достовірної відмінності між обстежуваними підгрупами						

Прогноз для виживання двійнят, народжених терміном гестації 34–36 тижнів вагітності, був значно кращим, ніж у випадку ранніх передчасних пологів. Таких дітей у МД 1-ї підгрупи було 12 (19,4 %), у МД 2-ї підгрупи – 34 (40,5 %) новонароджених, у МД 3-ї підгрупи відповідно 62 (43,1 %), у підгрупах із дихоріальними двійнятами відповідно 26 (30,9 %), 42 (45,7 %) та 84 (48,8 %).

Захворюваність новонароджених терміном вагітності 34–36 тижнів була значно нижчою, ніж у дітей, народжених терміном гестації 28–33 тижні. Спостерігалось зниження показника гіпоксично-геморагічного ураження ЦНС (ВШК) до 14,7 % у МД 2-ї та 17,7 % у МД 3-ї підгруп за достовірно вищого показника МД 1-ї підгрупи (41,7 %). У разі дихоріальних діамніотичних двійнят ВШК мали місце у ДД 2-ї підгрупи у 4,8 %, у ДД 3-ї підгрупи – 7,1 % за достовірно вищого показника ДД 1-ї підгрупи – 26,9 % ($p < 0,05$) (табл. 25).

Гіпоксично-ішемічні порушення ЦНС в обстежуваних новонароджених із двійнят траплялися рідше, крім підгруп МД 1 (33,3 %) та ДД 1 (34,6 %) порівняно з 11,8 % – у МД 2-ї, та 11,3 % – у МД 3-ї підгруп із монохоріальними діамніотичними двійнятами та по 21,4 % – у решти підгруп із дихоріальними двійнятами ($p < 0,05$).

Клінічно ці порушення проявлялися різними неврологічними симптомами: зниженням м'язового тону – 16,7 %, нестійкістю фізіологічних рефлексів – 40,5 %, порушенням рухової активності – 40,5 %, синдромом підвищеної нервово-рефлекторної збудливості – 31,0 %, синдромом ліквородинамічних та вегетовісцеральних порушень – 14,3 %, неврологічні порушення в деяких випадках супроводжувалися синдромом дихальних розладів.

У недоношених новонароджених у цьому гестаційному терміні простежувався синдром вегетовісцеральних порушень як наслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, він мав місце у 16,7 % новонароджених МД 1-ї підгрупи, вдвічі рідше спостерігався в підгрупі МД 2 та в 5 разів рідше – в МД 3-ї підгрупи. У новонароджених із дихоріальних діамніотичних двійнят цей синдром мав місце в 15,4 % випадків у ДД 1-ї підгрупи та у 2,2 раза рідше траплявся в ДД 2-ї та ДД 3-ї підгруп.

Таблиця 25 – Захворюваність новонароджених терміном 34–36 тижнів

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 108)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 152)		
	МД 1 (n=12)	МД 2 (n=34)	МД 3 (n=62)	ДД 1 (n=26)	ДД 2 (n=42)	ДД 3 (n=84)
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС (I, II, III ступенів)	41,7*	14,7	17,7	26,9°	4,8	7,1
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	33,3*	26,5	22,6	34,6°	21,4	21,4
Мала маса для гестаційного терміну	33,3*	11,8	11,3	34,6°	16,7	20,2
Випадки реалізації ВУІ	58,3*	23,5	22,6	30,8°	7,1	13,1
Синдром дихальних розладів (I, II, III ступенів)	58,3*	35,3	37,1	46,1°	14,3	14,3
Жовтяниця недоношених	66,7*	26,5	33,9	42,3°	21,4	13,1
Синдром вегето-вісцеральних порушень	16,7*	8,8	3,2	15,4°	7,1	7,1
*Достовірна відмінність порівняно з МД 3-ї підгрупи (p ≤ 0,05). °Достовірна відмінність порівняно з ДД 3-ї підгрупи (p ≤ 0,05)						

Аналізуючи перинатальну захворюваність доношених новонароджених в обстежуваних підгрупах, необхідно зазначити, що спостерігалось достовірне зниження частки гіпоксично-геморагічних та гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС у цих підгрупах із багатоплідністю (табл. 26).

Таблиця 26 – Захворюваність новонароджених у терміні гестації > 37 тижнів

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 42)		Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 84)			Конт-рольна група (n=40)
	МД 2 (n = 14)	МД 3 (n = 28)	ДД 1 (n = 12)	ДД 2 (n=26)	ДД 3 (n=46)	
Гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС (ВШК I, II, III ст.)	–	3,6	–	–	–	–
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	–	3,6	8,3*	–	4,3	–
Мала маса для гестаційного терміну	21,4*	14,3	16,7*	11,5	10,7	–
Випадки реалізації ВУІ	14,3*	–	8,3	–	–	–
Жовтяниця недоношених	14,3*	10,7	8,3	–	8,7	–
*Достовірні відмінності між підгрупами пацієнток (p ≤ 0,05)						

Одним із найчастіших ускладнень при багатоплідній вагітності є мала маса тіла для гестаційного віку, яка майже з однаковою частотою спостерігалася в монохоріальних (21,4 і 14,3 %) та дихоріальних двійнят (16,7; 11,5 і 10,7 %).

У новонароджених із гіпотрофією відзначена більша втрата маси тіла, ніж у решти дітей, що відображалася в порушенні періоду адаптації, пов'язаному з високою частотою гастроінтестинальних реакцій та незрілістю. Відновлення маси тіла майже в усіх дітей із малою масою спостерігалася до кінця раннього неонатального періоду.

Антропометрична характеристика новонароджених обстежуваних груп у терміні доношеної вагітності подана

в таблиці 27. ВВР та стигми дисембріогенезу однаково часто траплялися в усіх підгрупах із багатоплідністю, так у групі з монохоріальними діамніотичними двійнятами виявлено 18 (6,2 %) випадків уроджених вад розвитку плода.

Таблиця 27 – Антропометрична характеристика новонароджених обстежуваних груп у терміні доношеної вагітності > 37 тижнів

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 42)		Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 84)			Контр-рольна група (n=40)
	МД 2 (n = 14)	МД 3 (n = 28)	ДД 1 (n = 12)	ДД 2 (n = 26)	ДД 3 (n = 46)	
Маса тіла, г	2 537 ± ± 418	2 550 ± ± 424	2 615 ± ± 340	2 856 ± ± 342	2 820 ± ± 328	3 250 ± ± 366
Довжина тіла, см	50,6 ± ± 2,6	51,7 ± ± 2,0	49,6 ± ± 4,1	51,2 ± ± 3,0	49,6 ± ± 4,2	53,5 ± ± 2,5
Окруж-ність голівки, см	33,5 ± ± 1,7	33,8 ± ± 1,4	32,8 ± ± 1,6	33,5 ± ± 1,5	33,7 ± ± 1,6	34,5 ± ± 1,7
Окруж-ність грудної клітки, см	31,8 ± ± 1,2	31,8 ± ± 1,0	30,6 ± ± 1,8	31,7 ± ± 2,4	31,9 ± ± 2,2	33,5 ± ± 2,8
Відсутність достовірної відмінності між обстежуваними підгрупами						

В одного новонародженого терміном 30 тижнів гестації виявлені множинні вади внутрішньоутробного розвитку (синдром Кліппеля – Фейля, гіпоплазія легень, уроджена вада серця), у 13 (4,5 %) дітей мали місце уроджені вади серця, двоє з цих дітей, які народилися в терміні гестації 27 та 30 тижнів, померли в першу добу після народження.

У групі з дихоріальними двійнятами виявлено 10 (2,9 %) випадків уроджених вад розвитку, з яких 2 випадки множинних уроджених вад розвитку: один випадок –

множинних УВР плода, який помер внутрішньоутробно, ще інший випадок – пологи терміном 29 тижнів, у малюка була діагностована уроджена вада серця, вада сечовидільної системи у вигляді кістозної дисплазії нирок, полідактилія, синдактилія – дитина померла в ранньому неонатальному періоді; у 5 (1,4 %) новонароджених діагностовані уроджені вади серця, один із цих новонароджених від передчасних пологів терміном 27 тижнів помер у першу добу від народження, в іншого – виявлена вада розвитку ЦНС (вентрикулодилатація, агенезія мозолистого тіла); в одного з новонароджених були діагностовані множинні стигми дизембріогенезу, характерні для синдрому Дауна в поєднанні з вадою серця (гіпоплазія лівих відділів серця, дефект міжшлуночкової перегородки). У новонароджених від одноплідної вагітності ВВР не виявлено.

Рівень перинатальної смертності в групі монохоріальних діамніотичних двійнят перевищував показники дихоріальних у 3,2 раза і становив 82,75 % за показника новонароджених із дихоріальних двійнят – 25,86 % ($p < 0,05$). У контрольній групі випадки перинатальної смертності були відсутні (табл. 28).

Частота мертвонародження в групі монохоріальних двійнят становила 6,89 %, у групі дихоріальних двійнят – 8,62 %, зумовлені внутрішньоутробною смертю одного плода з двійнят, інтранатальної смертності в обстежуваних групах не виявлено, випадки мертвонародження трапилися лише у МД 1-ї та ДД 1-ї підгруп. У контрольній групі мертвонародження було відсутнє (табл. 28).

Показник ранньої неонатальної смертності в групі новонароджених із монохоріальних двійнят становив 76,39 %, що в 4,4 раза перевищує рівень ранньої неонатальної смертності при дихоріальних діамніотичних двійнятах, де цей показник становив 17,39 % ($p < 0,05$).

Таблиця 28 – Оцінювання перинатальних показників

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 290)		Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 348)		Контрольна група (n = 40)
	абс. число	‰	абс. число	‰	
Мертворождення	2	6,89	3	8,62	–
Рання неонатальна смертність	22	76,39*	6	17,39	–
Перинатальна смертність	–	82,75*	–	25,86	–
*Достовірні відмінності між обстежуваними підгрупами (p ≤ 0,05)					

Високі показники перинатальної смертності у вагітних із багатоплідністю зумовлені її несприятливим перебігом, значною кількістю гестаційних ускладнень, що сприяло народженню дітей у стані глибокої морфофункціональної незрілості, цим самим зумовило погіршення перинатальних показників.

Найбільша кількість новонароджених із крайнім ступенем незрілості була у МД 1-ї підгрупи – 22 (35,5 %), що зумовлено значним рівнем передчасних пологів та перебігом вагітності з найбільшою кількістю ускладнень порівняно з іншими підгрупами обстежуваних (p < 0,05). З 22 (35,5 %) недоношених новонароджених із двійнят із масою тіла від 500,0 до 700,0 г у більшості впродовж 1–2-ї діб розвивався синдром поліорганної недостатності у 15 (68,2 %) випадках. У решти підгруп із монохоріальних двійнят спостерігалось по одному випадку синдрому поліорганної недостатності, в усіх 17 (53,1 %) новонароджених від монохоріальних двійнят із крайнім ступенем

морфофункціональної незрілості цей стан призвів до смерті впродовж перших семи діб від народження: 7 (4,9 %) малюків померли в першу добу від народження, 4 (2,8 %) дітей – на 2-гу добу, ще 3 (2,1 %) – на 3-тю добу, решта 3 (2,1 %) померли на 6–7-му доби від народження. У дітей ДД 1-ї підгрупи, народжених у терміні гестації 22–27 тижнів також сталося 4 (28,6 %) випадки ранньої неонатальної смертності (у двох дітей у першу добу від народження, ще у двох – на 4-ту добу від народження). Пологи в терміні гестації з 22-го тижня до 27-го тижня пов'язані з ризиком неонатальної смертності обернено пропорційно кожному тижню гестаційного віку.

У терміні 28–33 тижні гестації у МД 1-ї підгрупи спостерігалось 5 (17,9 %) випадків ранньої неонатальної смертності, ще 2 (6,3 %) випадки мали місце у ДД 1-ї підгрупи в цьому самому терміні. Резервом для зниження показника неонатальної смертності є новонароджені з терміном гестації понад 24 тижні та масою тіла більше ніж 700,0 г, оскільки вони мали більше шансів на виживання. Аналіз причин смертності важливий для виявлення факторів ризику з метою їх завчасного попередження.

Основними причинами ранньої неонатальної смертності новонароджених були ВШК тяжкого ступеня, реалізація внутрішньоутробної інфекції з розвитком уродженої пневмонії та неонатального сепсису на тлі морфофункціональної незрілості, некротизуючий ентероколіт, дихальна недостатність тяжкого ступеня, наростали ознаки коагулопатії та поліорганної недостатності, що призвело до неефективності реанімаційних заходів та смерті новонароджених (табл. 29).

Період ранньої неонатальної адаптації новонароджених із двійнят нерідко проходив із порушеннями, спостерігалися дизадаптаційні синдроми, зумовлені затримкою внутрішньоутробного росту, морфофункціональною незрілістю,

неврологічною симптоматикою. Цим дітям був проведений клініко-лабораторний функціональний моніторинг за основними параметрами життєдіяльності та гомеостазу. До кінця раннього неонатального періоду приблизно у 30,0 % дітей зберігалися деякі синдроми дизадаптації, що диктувало необхідність продовження спостереження.

Таблиця 29 – Структура причин перинатальної смертності, %

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 290)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 342)		
	МД 1 (n= 62)	МД 2 (n = 84)	МД 3 (n=144)	ДД1 (n=82)	ДД 2 (n=92)	ДД 3 (n=172)
Реалізація ВУІ		1,2	0,7	7,3	–	–
Крайній ступінь незрілості	24,2	1,2	0,7	7,3	–	–
Асфіксія новонароджених	3,3	–	–	3,7	–	–
ВШК	24,2	1,2	0,7	7,3	–	–
Синдром поліорганної недостатності	32,3	1,2	0,7	7,3	–	–
Некротизуючий ентероколіт	19,4	1,2	0,7	7,3	–	–
Уроджені вади розвитку	4,8	–	–	2,4	–	–
Достовірні відмінності між обстежуваними підгрупами (p ≤ 0,05)						

Катамнестичне спостереження дітей упродовж першого року виявило, що більшість новонароджених з монохоріальних (78,5 %) та з дихоріальних (73,9 %) двійнят спостерігав невролог. Переважали такі клінічні прояви: синдром пірамідної недостатності (13,9 %), рухових

розладів (12,6 %), нервово-рефлекторна збудливість (43,4 %), гіпертензивний (8,0 %), астено-невротичний синдром (22,1 %). У більшості дітей була відзначена позитивна динаміка на тлі проведеного лікування, 77 (34,1 %) і 62 (27,6 %) дітей продовжували перебувати під наглядом неврологів ще впродовж другого року життя з мінімальною дисфункцією.

Серед новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку на тлі фізіологічної незрілості виявляється висока частота дизадаптаційних синдромів, найчастіші з яких: гіпоксично-ішемічне та гіпоксично-геморагічне ураження ЦНС, порушення терморегуляції, неонатальна жовтяниця, гастроінтестинальні реакції та вегетовісцеральні порушення. Порушення неврологічного статусу у вигляді синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості чи пригнічення диктує необхідність тривалого неонатального супроводу цих дітей. Цілеспрямована система профілактики ускладнень при багатоплідній вагітності дає можливість знизити показники перинатальної захворюваності та смертності.

Використання лікувально-профілактичного комплексу дозволило зменшити ризик виникнення спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів при монохоріальних діамніотичних двійнятах на 36,1 %, знизити частоту дуже ранніх передчасних пологів у 7 разів, а при дихоріальних діамніотичних двійнятах – на 28,7 % (OR = 5,5; 95 % CI: 1,92–15,76; $p < 0,05$), попередити розвиток дуже ранніх передчасних пологів, цим самим знизити кількість недоношених та глибоконедоношених новонароджених, народження дітей з екстремально низькою масою тіла (< 1000 г) знизити у 3,4 раза при монохоріальних та у 2,3 раза – при дихоріальних двійнятах, зменшити частоту дихальних розладів у новонароджених на 25,0 % при монохоріальних та на 43,7 % – при дихоріальних двійнятах, що дозволило знизити показники перинатальної захворюваності та смертності новонароджених.

Розділ 5

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у жінок із багатоплідністю

5.1 Порівняння морфологічних та імуногістохімічних особливостей послідів жінок із багатоплідною та одноплідною вагітністю в разі термінових пологів

При фізіологічному перебігу вагітності спостерігається закономірність у розвитку і дозріванні ворсинчастого дерева плаценти зі збільшення об'єму матково-плацентарного кровотоку, що зумовлено послідовними хвилями інвазії цитотрофобласта, заміщенням еластично-м'язового каркаса спіральних артерій фібриноїдними масами з розширенням просвіту матково-плацентарних артерій, що забезпечує зниження судинного опору материнського кровотоку. У міру прогресування вагітності відбувається зміна типів ворсинок: недиференційовані проміжні ворсинки замінюються на диференційовані, з'являються термінальні ворсинки, кількість яких прогресивно збільшується до кінця вагітності. Таке зростання кількості термінальних ворсинок наприкінці вагітності зумовлене збільшенням потреби плода в кисні та поживних речовинах у процесі його розвитку. Порушення морфологічної структури ворсинчастого дерева на тлі ускладнень гестаційного періоду зумовлюють декомпенсацію функцій фетоплацентарного комплексу, що сприяє насамперед порушенню газообміну та живлення плода [14, 18, 51, 73, 123].

Морфологічне дослідження послідів дає можливість оцінити їх стан та виявити порушення структури. Вивчення послідів проводили за стандартизованою схемою за Міловановим [68]. У більшості спостережень плаценти жінок контрольної групи відповідали гестаційному

терміну, в незначній кількості обстежуваних спостерігалася відносна незрілість ворсинок, що компенсувалася додатковим ангіоматозом термінальних ворсинок, що сприяло депонуванню достатнього об'єму крові в капілярному руслі ворсинчастого дерева для інтенсифікації газообмінних процесів та транспортуванню поживних речовин через плацентарний бар'єр. Макроскопічне дослідження послідів жінок з одноплідною вагітністю виявило всі їх складові. У середньому маса плацент жінок контрольної групи становила $(490,5 \pm 65,8)$ г, діаметр плаценти – $(18,5 \pm 3,7) \times (17,8 \pm 2,6)$ см, середня товщина в центральних відділах становила близько $(2,5 \pm 1,3)$ см і в периферичних – $(2,7 \pm 0,8)$ см. Плацента була овальної чи округлої форми і зазвичай мала гладку блискучу плодovu поверхню, здебільшого вогнищевих ущільнень та включень не спостерігалось, борозни на материнській поверхні були добре виражені, чітко контуровані котиледони. Судини плодової поверхні частіше розгалужувалися за розсипним типом у 82,5 % випадків, у разі центрального прикріплення пуповини судини другого порядку розділялися на 6–8 однакових за діаметром гілок. У решти випадків мав місце магістральний варіант розподілу судин. Амніотичні оболонки були гладенькими, блискучими, сірувато-білого кольору. Пуповина на розрізі мала три судини, зовні також була блискучою, гладенькою, без вузлуватих утворів, сірувато-білого кольору. Частіше спостерігалось крайове, рідше центральне прикріплення пуповини. Відзначався котиледонний тип будови плаценти, котиледони були різними за розміром, тканина котиледонів на розтині губчаста, в товщі зрідка виявлялися дрібні білі інфаркти та петрифікати – ознаки інволютивних процесів.

При мікроскопії в тканинах плаценти виявлені чітко її всі три зони – хоріальна пластинка, ворсинчастий хоріон і базальна мембрана, представлена децидуальними

клітинами, в яких спостерігалися дистрофічні зміни, а також ділянками фібриноїдної субстанції та суцільною тонкою смужкою фібриноїду, що розміщена на межі з ворсинчастим хоріоном. Ворсинчастий хоріон складався з ворсинок різного розміру – якірних (стовбурових) та кінцевих (трофічних). Пупковий канатик містив помірно набряклі вартонові драгли, дві артерії та одну вену. Ендотелій артерій був розміщений на чітко вираженій базальній пластинці, м'язові шари добре виражені.

Отже, представлені макро- та мікроскопічний описи плаценти відповідали фізіологічним параметрам та використовували як контроль для вивчення морфофункціонального стану послідів в обстежуваних жінок із багатоплідною вагітністю [14, 51, 73, 98, 142].

Так само, як і в контрольній групі, макроскопічно в послідах жінок із багатоплідною вагітністю чітко виявлялися всі структурні елементи – плацента, амніотичні оболонки й пуповина. Проте на відміну від плацент жінок контрольної групи, які в переважній більшості мали овальну форму, плаценти пацієток із багатоплідною вагітністю мали круглу або неправильну форму, іноді були здвоєні. Маса плацент породіль основної групи становила 950,0–1 000,0 г, що відрізнялося від показника контрольної групи, де вона коливалася від 440,0 до 650,0 г.

Під час огляду плодової поверхні монохоріальних послідів необхідно відзначити, що в основному вона була сірувато-білого кольору, в кількох випадках мала жовтувате чи жовто-зелене забарвлення, привертало увагу варикозне розширення просвіту, виражена звивистість та посилене кровонаповнення судин. Плодова поверхня дихоріальних плацент теж переважно була гладенькою, блискучою, сірувато-білого кольору. Розгалуження судин плодової поверхні за розсипним типом спостерігалось значно рідше, ніж у контрольній групі, переважав

проміжний варіант розгалуження судин, а також траплявся магістральний тип із невеликою кількістю дочірних судин другого порядку [32, 51, 123].

Материнська поверхня плацент при доношеній багатоплідній вагітності була звичайної будови, губчастої консистенції та середньочасточкової структури з невеликою кількістю кров'яних згустків. Нерідко відзначався набряк, близько 18,5 % плацент монохоріальних та до 13,2 % у групі з дихоріальними двійнятами мали поодинокі ішемічні інфаркти, що розміщувалися по периферії, на материнській поверхні визначалися дрібні вогнищеві ущільнення – петрифікати, чітко відмежовані від прилеглої тканини та локалізовані переважно по периферії плаценти, а також ділянки сіро-жовтого кольору, що розглядалися як ознаки «старіння» плаценти, зрідка виявлялися кістозні утвори (рис. 32).

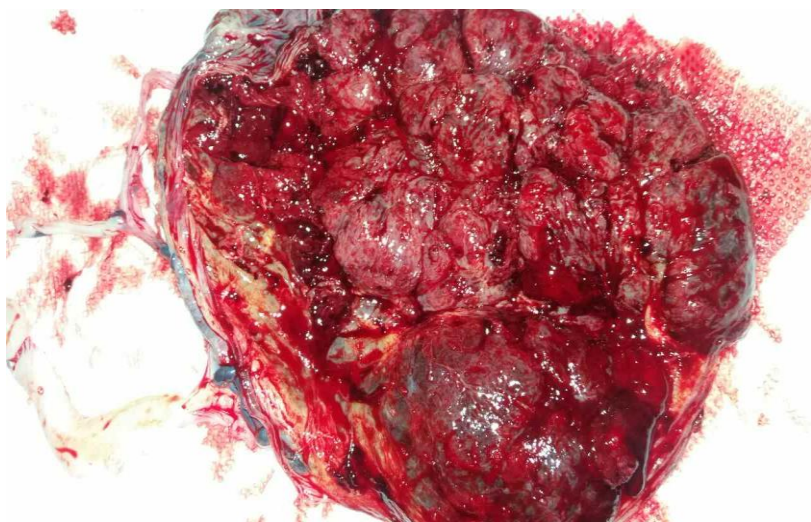


Рисунок 32 – Плацента при дихоріальних діамніотичних двійнятах, 37 тижнів. Множинні крововиливи. Поодинокі петрифікати. Вогнищеве повнокров'я

У більшості монохоріальних плацент борозни переважно неглибокі, в 17,8 % випадків борозни були різні за глибиною, спостерігалось вогнищеве повнокров'я. У дихоріальних – борозни переважно глибокі, у 15,5 % випадків – різні за глибиною, кровонаповнення помірне, чітко виражене.

Під час розтину виявлена однорідність тканин плаценти, невиразний рисунок її котиледонів та окремі септи, спрямовані до центру ворсинчастого дерева від материнської поверхні плаценти. Під час мікроскопічного дослідження в частини послідів основної групи в децидуальному шарі виявлено наявність фібрину або фібриноїду переважно в децидуальній пластинці, дистрофію окремих децидуальних клітин, оточених фібриноїдом, помірну кількість лімфогістіоцитарних інфільтратів, вогнищеві кальцинати, а також ділянки набряку і повнокров'я судинних елементів. Пупковий канатик у середньому завдовжки 75 см, ширина – 1,0–1,5 см. У монохоріальних плацент у 52,7 % спостережень пуповина мала центральне прикріплення, у решти – парацентральне або крайове. У групі з доношеними дихоріальними двійнятами у 54,6 % спостережень пуповина мала парацентральне прикріплення в обох плодів, у 12,1 % – центральне прикріплення, у 33,2 % – парацентральне та крайове, в одному спостереженні виявлено оболонкове невідокремлене прикріплення пуповини в одного з плодів із ЗРП III ступеня (рис. 33).

Дані про дистрофічні та проліферативні зміни в тканинах послідів, а також гемодинамічні порушення в обстежуваних жінок при доношеній вагітності наведені в таблиці 30.

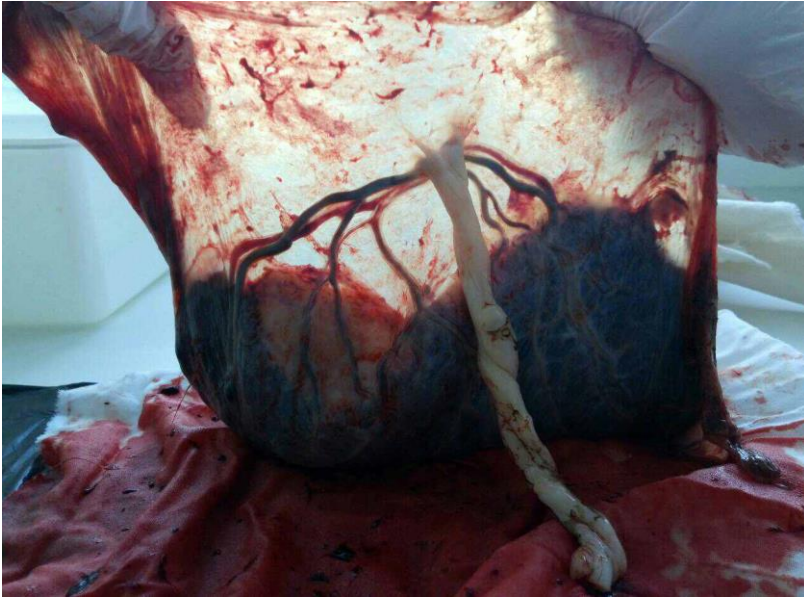


Рисунок 33 – Плацента жінки з дихоріальними двійнятами, 37 тижнів гестації. Оболонкове прикріплення пуповини. Дискордантний ріст плодів. ЗРП III ступеня в першого плода

У пуповині вагітних із монохоріальними діамніотичними двійнятами у 24,7 % спостережень переважно навколо судин спостерігався помірно виражений набряк вартонових драглів, причому у двох випадках – різко виражений. Структура пуповин у групі з дихоріальними двійнятами без особливостей, лише в 16,1 % плацент відзначено помірний набряк вартонових драглів переважно навколо судин. Ендотелій артерій сплющений, розміщений на чітко вираженій базальній мембрані. На поперечному зрізі пуповини в трьох випадках в основній групі виявлено тромбоз однієї з артерій пуповини з obturaцією просвіту.

Таблиця 30 – Морфологічне дослідження тканин посліду, %

Тип порушення	Послід контрольної групи (n = 40)	Послід основної групи	
		МД двійнята (n = 21)	ДД двійнята (n = 42)
1	2	3	4
Пуповина			
Набряк вартонових драглів	2,5	19,1	16,7
Екстравазати	–	9,5	2,4
Периваскулярні крововиливи	–	9,5	2,4
Плодові оболонки			
Набряк тканин	5,0	38,1*	14,3
Вогнищева інфільтрація	–	14,3	9,5
Відкладання фібрину в децидуальній пластинці	–	14,3	9,5
Плацента			
Фіброз строми поодиноких стовбурових ворсин	12,5	28,6*	16,7
Ангіоматоз	5,0	19,1	26,2*
Фібриноїдний некроз термінальних ворсин	5,0	14,3*	11,9
Дилятація судин стовбурових ворсин	7,5	14,3	14,3
Проліферація синцитіотрофобласту з утворенням синцитіальних бруньок	17,5	23,8	26,2*
Вогнищеві скупчення фібриноїду Лангханса в міжворсинчастому просторі	12,5	19,1	19,1
Звуження міжворсинчастого простору	–	14,3	11,9
Кальцинати в міжворсинчастому просторі	12,5	28,6*	14,3
Крововиливи в міжворсинчастий простір	2,5	19,1	19,1
Кальцинати в паренхімі	5,0	28,6*	11,9

Продовження табл. 30

1	2	3	4
Інфаркти в паренхімі плаценти	5,0	14,3*	7,1
Фібриноїдний некроз у децидуальній пластинці	7,5	9,5	4,8
*Достовірна відмінність між групами пацієнток ($p < 0,05$)			

Навколоплідні оболонки в послідах породіль основної групи мали помірний набряк, були тонкими, переважно сірувато-білого кольору та мали блискучу поверхню. Структура навколоплідних оболонок у більшості спостережень відповідала терміну гестації, в частини плацент спостерігався помірний набряк, меконіальне забруднення плодових оболонок, подекуди – вогнищеві ущільнення. Навколоплідні оболонки в послідах контрольної групи також були тонкими, сірувато-білого кольору, проте набряк був відсутнім.

Структура хоріальної оболонки при монохоріальних двійнятах відповідала терміну гестації, у 14,4 % плацент відзначався вогнищевий набряк та повнокров'я судин. Сполучнотканинні волокна хоріальної пластинки були різноспрямованими та мали нерівномірну щільність практично в усіх досліджуваних підгрупах. Судини нерівномірної товщини та з різним кровонаповненням. У більшості вен стінки були нерівномірно потовщеними, просвіти повнокровні та розширені. Проявів хоріонамніоніту при доношеній вагітності в жінок контрольної групи не виявлено, в основній групі явища хоріонамніоніту мали місце у 2 (14,3 %) випадках у МД 2-ї підгрупи та ще в одному з випадків (8,3 %) у породілі ДД 1-ї підгрупи, у їх новонароджених спостерігалася клініка реалізації ВУІ в ранньому неонатальному періоді.

Ступінь морфологічної зрілості плаценти визначали за домінуючим типом будови ворсинок згідно з

класифікацією [14, 51, 68, 73, 100, 142]. У тканині плацент жінок контрольної групи та в пацієток із багатоплідною вагітністю в переважній більшості спостерігалися ворсинки другого порядку зі щільною строюю і третього порядку, які містили артерії з потовщеною м'язевою оболонкою та широкими венами, траплялися поодинокі ворсинки, вкриті синцитіотрофобластом та клітинами цитотрофобласта. Таке оцінювання варіантів дозрівання плаценти дозволяє встановити терміни та характер антенатального ушкодження морфологічної структури плаценти з розвитком її дисфункції [14, 51, 68, 73, 100, 142].

Під час гістологічного дослідження виявлено, що в більшості плацент жінок основної групи структура ворсинок в основному відповідала терміну гестації. Строма ворсинок хоріона була щільною, містила незначну кількість фібробластів, епітелій стовбурових ворсинок одношаровий, стоншений, ядра розміщені рівномірно, спостерігалися ділянки, де епітеліальний шар заміщений нашаруваннями фібриноїду, подекуди ділянки некрозу, який зливається з поверхневим шаром фібриноїду. Термінальні ворсинки вкриті синцитіотрофобластом, капіляри у вигляді широких синусоїдів утворюють синцитіокапілярні мембрани. У частині спостережень під час мікроскопії у децидуальному шарі контрольної групи виявлені вогнища дистрофії та некроз окремих децидуальних клітин, оточених фібриноїдом, лімфогістіоцитарна інфільтрація, незначна кількість кальцинатів.

Ступінь зрілості ворсинчастого дерева в контрольній групі відповідав гестаційному терміну. Відзначене розгалуження ворсинчастого дерева з типовою щільністю ворсинок. Епітелій стовбурових ворсинок одношаровий, стоншений із рівномірно розміщеними ядрами, ділянки заміщення епітеліального шару нашаруваннями

фібриноїду. Строма ворсинок щільна, грубоволокниста, з помірною кількістю фіброblastів та незначними ділянками некрозу, що зливається з поверхневим шаром фібриноїду.

Термінальні ворсинки в плацентах жінок з одноплідною вагітністю в основному були вкриті синцитіотрофобластом, проте виявлялися ділянки з прилеглим цитотрофобластом. У стромі термінальних ворсин містилося до 5–8 капілярів різного калібру. До 40,0 % у цій групі становили термінальні ворсинки, серед яких до 20,0 % – термінальні спеціалізовані, вони були вкриті лише синцитіотрофобластом, ядра якого утворювали характерні скупчення за рахунок перегрупування і мали вигляд синцитіальних бруньок (рис. 34).

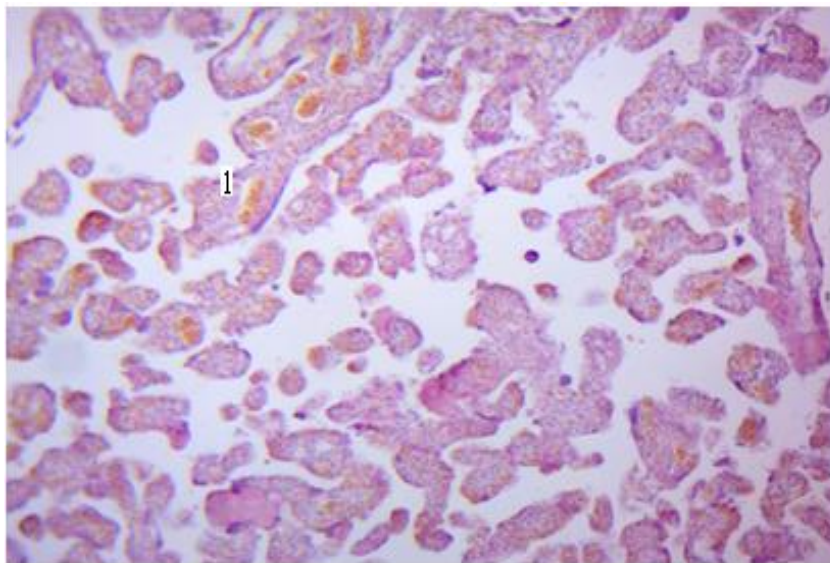


Рисунок 34 – Плацента породіллі контрольної групи, пологи в 38 тижнів вагітності: 1 – термінальні спеціалізовані ворсинки. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×100 .
Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

Капіляри в цих ворсинках мають вигляд широких синусоїдів, що концентруються під без'ядерною ділянкою синцитіотрофобласта, та формують синцитіокапілярні мембрани. В усіх спостереженнях термінальні ворсинки переважно були вкриті синцитіотрофобластом. У більшості різнокаліберних ворсинок строма була повнокровна. В окремих випадках у контрольній групі спостерігалися невеликі ділянки з порушенням кровообігу в міжворсинчастому просторі, що мали вигляд крововиливів та частіше відзначалися по периферії плаценти, а також відзначалося збільшення фібриноїдних мас (міжворсинчастий фібриноїд Лангханса). Виявлені зміни компенсувалися за рахунок посиленого ангиоматозу та збільшення кількості синцитіальних вузликів. У більшості плацент жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами виявлено вогнище повнокров'я судин (рис. 35).

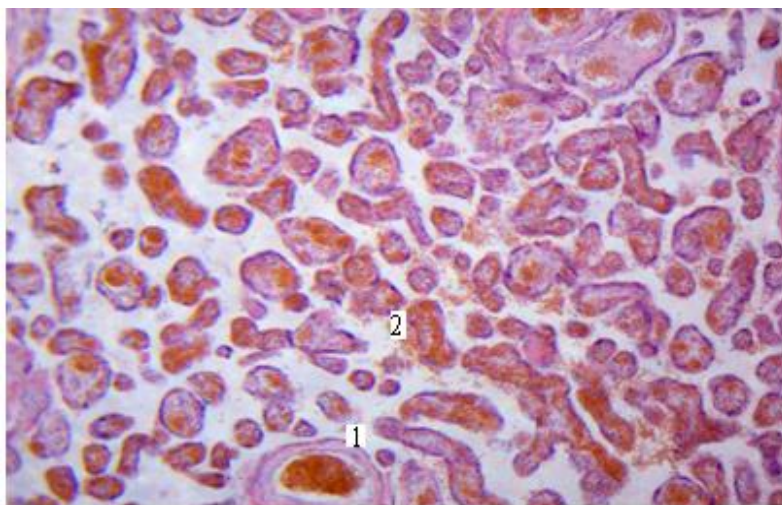


Рисунок 35 – Плацента жінки МД 1-ї підгрупи, 37 тижнів гестації:

1 – виразне повнокров'я судин; 2 – вогнища крововиливів у міжворсинчастому просторі плаценти. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×100 . Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 20$

У міжворсинчастому просторі спостерігалися ділянки крововиливів, що розташовувалися переважно по периферії плаценти, також відзначено наявність міжворсинчастого фібриноїду. Близько 50 % плацент жінок із монохоріальними двійнятами поряд із ворсинками, що відповідали гестаційному терміну, траплялися ділянки з нерівномірним дозріванням ворсинок, нормальні термінальні ворсинки чергувалися з незначними ділянками проміжних диференційованих (незрілих) ворсинок. У частині досліджуваних плацент виявили перевагу ворсинок із стоншеним епітелієм, подекуди спостерігалися ділянки склеєних ворсин, які між собою були з'єднані синцитіальними містками, що сприяло виключенню цієї ділянки з нормального функціонування та зменшення перфузійної поверхні ворсинчастого дерева. Траплялися скупчення ворсинок, повністю замуrowаних фібриноїдом у результаті первинного стазу крові у судинах ворсинок (рис. 36).

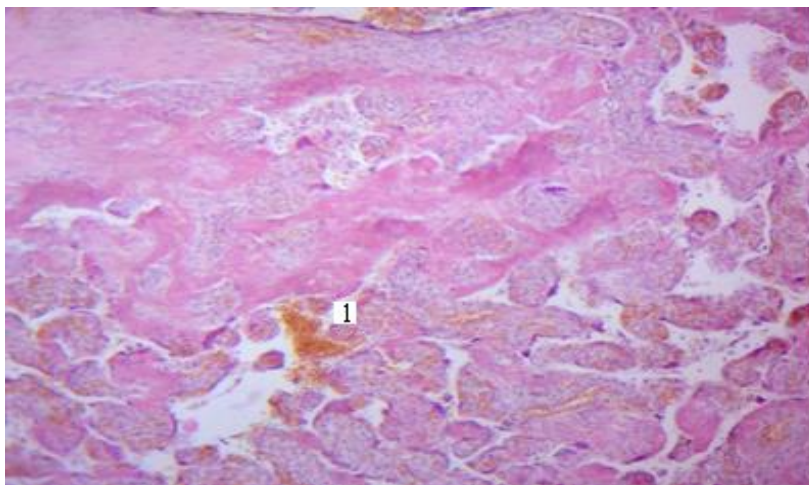


Рисунок 36 – Плацента жінки з ДД 1-ї підгрупи, 38 тижнів гестації:
1 – вогнища ворсинок повністю замуrowані фібриноїдом.
Фарбування гематоксилін-еозином. 1×100 . Мікрофотографія.
Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У результаті стазу крові розвивалася ішемізація ворсинок, які замуrowані фібриноїдом, та виключення їх із міжворсинчастого кровообігу, що вважали морфологічним проявом плацентарної дисфункції. Компенсаторно-приспосувальні процеси були задовільно виражені і проявлялися вогнищами посиленого ангиоматозу і збільшення кількості синцитіальних вузликів. Відзначено домінування ворсинок із поодинокими капілярами, які були центрально розміщені, що зумовлює достовірне зменшення кількості синцитіокапілярних мембран та порушення проникливості плацентарного бар'єра. У більшості плацент жінок із дихоріальними двійнятами встановлено вогнищеве повнокров'я судин та вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір по периферії (рис. 37).

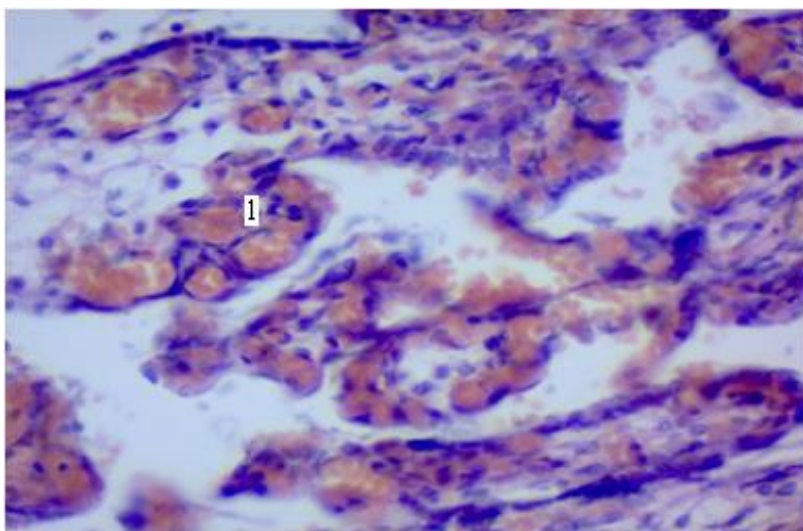


Рисунок 37 – Плацента жінки ДД 2-ї підгрупи, 38 тижнів гестації:

1 – вогнища повнокров'я судин. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×400 . Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У 19,0 % досліджених плацент жінок із дихоріальними двійнятами на фоні ворсинок, які відповідали гестаційному терміну, траплялися незрілі ворсинки середнього розміру, які мали у своїй структурі судини великого калібру, систему стромальних каналів та містили клітини Кашенка – Гофбауера у своєму просвіті.

Усі плаценти цієї групи містили збільшену кількість міжворсинчастого фібриноїда (Лангханса) та фібриноїда Рора, склеєних фібриноїдом ворсинок, синцитіальних вузликів, інфарктів різних за розмірами та формою. Зменшений міжворсинчастий простір і судинне русло, потоншення епітелію ворсинок, підвищений компенсаторний ангіоматоз судин. Компенсаторні реакції були слабовиражені і проявлялися переважно ділянками ангіоматозу та збільшенням кількості синцитіальних бруньок. Такі морфологічні зміни в плацентах відображали порушення кровообігу та проникливості гематоплацентарного бар'єра, що погіршують її функціональні властивості та є тим патологічним фоном, на тлі якого розвиваються акушерські та перинатальні ускладнення.

У процесі наукового дослідження було проведене імуногістохімічне дослідження послідів із визначенням експресії рецепторів прогестерону, що відіграють важливу роль у пролонгації вагітності [47, 48, 50, 51, 100–101, 127, 140]. Імуногістохімічно в монохоріальних плацентах позитивна експресія прогестеронових рецепторів виявлена в клітинах строми стовбурових ворсинок, зокрема в ядерних структурах, також у ядрах клітин ворсинок середнього калібру (рис. 38).

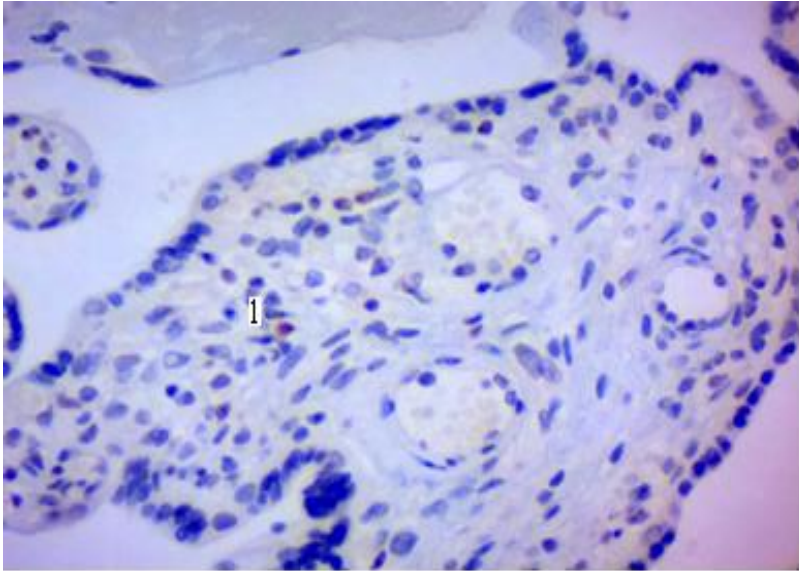


Рисунок 38 – Плацента жінки ДД 2-ї підгрупи, 37 тижнів гестації:
1 – ядерна експресія прогестеронових рецепторів у клітинах стромы стовбурових ворсинок. Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл.
Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 40$

Зменшення виразності рецепторної експресії спостерігалось у стромі термінальних ворсинок, а також у клітинах позаворсинчастого трофобласта та ядрах децидуальних клітин. Дані про рівень експресії рецепторів прогестерону занесені до таблиці 31.

Таблиця 31 – Рівень експресії рецепторів прогестерону у ворсинках хоріона, %

Термін гетації	Група	Ворсинки хоріона			
		стовбурові ворсинки	проміжні ворсинки	термінальні ворсинки	
22–32 тижні	МД 1	10–15	3–4	0	0
	МД 2	15–20	5–10	2–3	2–3
	МД 3	15–20	5–10	2–3	2–3
	ДД 1	10–15	4–5	0	0
	ДД 2	20–30	3–4	1–2	2–3
	ДД 3	20–30	4–5	1–2	2–3
	Контрольна група	–	–	–	–
33–36 тижнів	МД 1	5–10	0–1	0–1	0–1
	МД 2	10–20	2–3	1–2	0–1
	МД 3	10–20	2–3	1–2	0–1
	ДД 1	5–10	3–4	0–1	0–1
	ДД 2	10–20	10–20	0–1	0–1
	ДД 3	10–20	10–20	0–1	0–1
	Контрольна група	–	–	–	–
> 37 тижнів	МД 1	2–3	0–1	0–1	0–1
	МД 2	1–2	2–3	0–1	2–3
	МД 3	1–2	2–3	0–1	2–3
	ДД 1	4–5	5–6	1–2	1–2
	ДД 2	5–10	5–10	2–3	2–5
	ДД 3	5–10	5–10	2–3	2–5
	Контрольна група	5–10	0–1	0	0
*Достовірна відмінність між підгрупами відсутня					

У групі жінок із дихоріальними двійнятами позитивна експресія до рецепторів прогестерону виявлена в клітинах строми стовбурових ворсинок, менш виразна – у стромі термінальних ворсинок, а також у ворсинках середнього калібру, в ядрах клітин позаворсинчастого трофобласта та в ядрах децидуальних клітин [51, 101, 127].

У плацентах жінок з одноплідною вагітністю виразна позитивна експресія до прогестеронових рецепторів виявлена в ядрах децидуальних клітин, а також у ядрах клітин строми ворсинок середнього калібру та стовбурових ворсинок. Менш виразною експресія рецепторів прогестерону виявлялася в ядрах строми термінальних ворсинок та в клітинах позаворсинкового трофобласта (рис. 39).

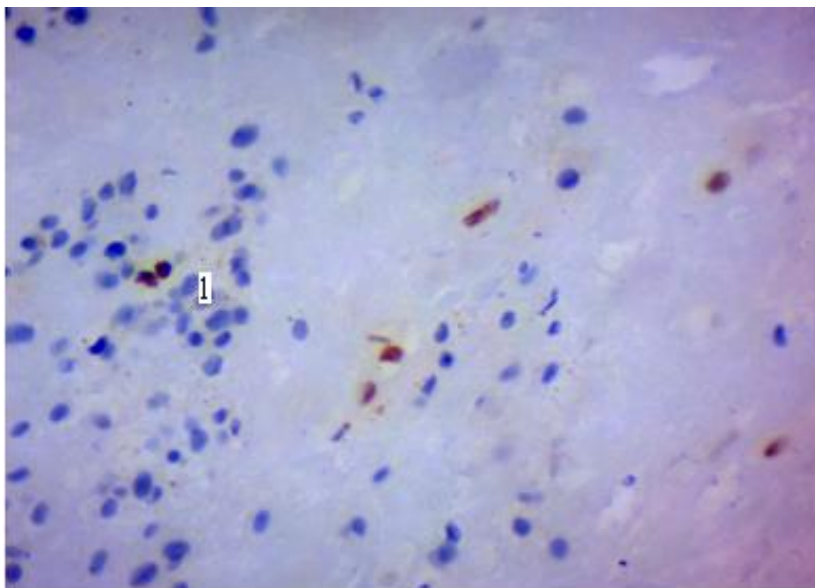


Рисунок 39 – Плацента породіллі контрольної групи, пологи в терміні 39 тижнів вагітності: 1 – ядерна експресія прогестеронових рецепторів у клітинах децидуальної оболонки. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 100$

5.2 Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок із багатоплідною вагітністю під час дуже ранніх та ранніх передчасних пологів

Морфофункціональні особливості послідів при багатоплідній вагітності істотно відрізнялися залежно від терміну пологів. Материнська поверхня усіх досліджуваних плацент мала губчасту консистенцію, подекуди візуалізувалися патологічно змінені ділянки: червоні та білі інфаркти (з локалізацією переважно в парацентральных зонах та по краях плаценти), дрібні петрифікати та кісти, згустки крові, борозни різної глибини, частіше мілкі, а подекуди взагалі відсутні, з нечіткою диференціацією поверхні на котиледони (рис. 40).

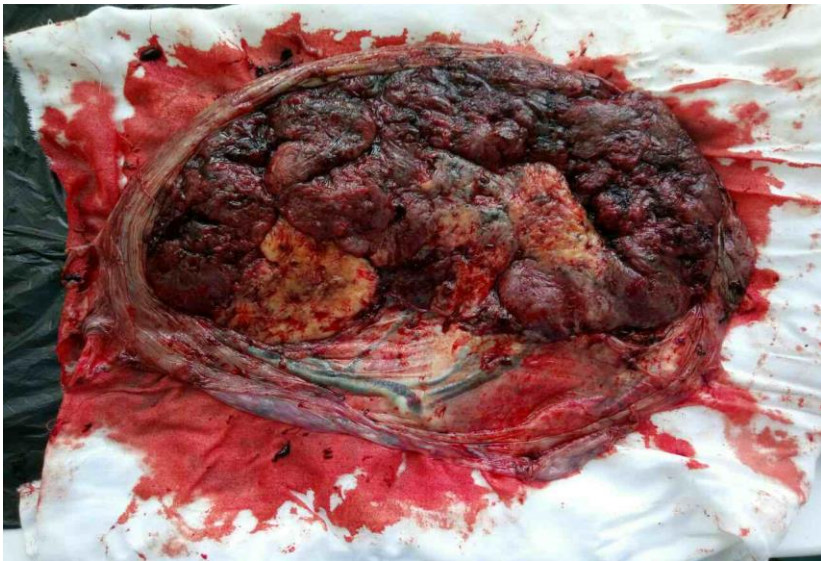


Рисунок 40 – Плацента жінки ДД 1-ї підгрупи з дихоріальними діамніотичними двійнятами, 32 тижні гестації. Дискордантний ріст плодів

Під час дослідження морфофункціональних особливостей плацент жінок основної групи виявлено, що в більшості з них спостерігалися ознаки незрілості з явищами хоріонамніоніту, у 78,2 % випадків у МД 1-ї підгрупи, у 42,9 та 37,5 % випадків – у МД 2-ї та МД 3-ї підгрупі при монохоріальних діамніотичних двійнятах, а також у 54,8 % випадків у ДД 1-ї підгрупі, 26,1 % у ДД 2-ї та 24,4 % у ДД 3-ї підгруп виявлений нерівномірний розвиток усіх відділів послідів, спостерігалася відносна незрілість, нерівномірне дозрівання котиледонів, що було проявом затримки їх формування. У разі дуже ранніх передчасних пологів у МД 1-ї підгрупи у 14 (43,8 %) та у МД 2-ї підгрупи – у 2 (4,8 %) випадків, а також у 4 (9,5 %) випадків у ДД 1-ї підгрупи спостерігали ворсинки мезенхімального типу з незрілістю стромальних елементів та наявністю у стромі клітин Кашенка – Гофбауера (рис. 41).

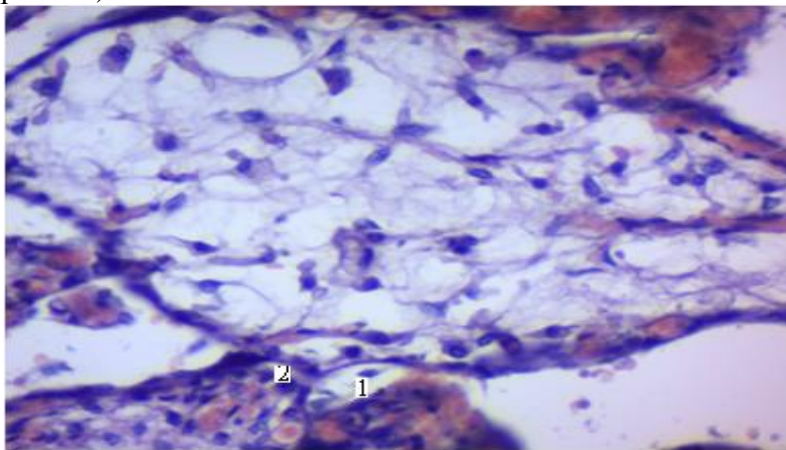


Рисунок 41 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 24 тижні гестації: 1 – ворсинка мезенхімального типу; 2 – наявність у стромі клітин Кашенка – Гофбауера. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×400 . Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 40$

В інших спостереженнях домінували проміжні форми ворсинок, що пояснюється припиненням розвитку ворсинчастого дерева в процесі формування його проміжних гілок, із розвитком компенсаторно-приспосувальних реакцій, які проявляються ангіоматозом термінальних ворсинок. Спостерігалися численні вогнища фібриноїду в міжворсинчастому просторі (рис. 42).

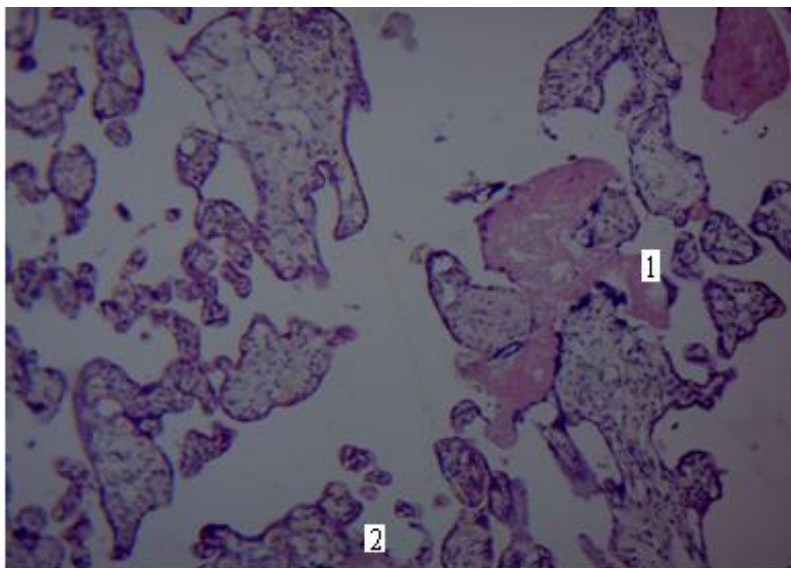


Рисунок 42 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 26 тижнів гестації: 1 – вогнища фібриноїду в міжворсинчастому просторі; 2 – відкладання фібриноїду на межі з ворсинчастим хоріоном. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×100 . Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У плацентах монохоріальних двійнят за ранніх та дуже ранніх передчасних пологів простежувалися такі зміни: децидуальна оболонка нерівномірної товщини, представлена децидуальними клітинами великих розмірів

зі світлою цитоплазмою, ділянками відкладання фібриноїдної субстанції, розміщеної на межі з ворсинчастим хоріоном. Посилене відкладання фібриноїду порушує циркуляцію крові у міжворсинчастому просторі, що свідчить про декомпенсацію функції фетоплацентарного комплексу [14, 33, 38, 51, 73, 98, 100, 101, 127, 140]. Виявлені явища фібриноїдного перетворення строми окремих ворсинок зі склерозованими судинами, що свідчило про виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти. Відзначена виражена гідропічна дистрофія, коліквацийний некроз та явища перичелюлярного набряку в децидуальних клітинах. Капілярна сітка у вигляді синусоїдів, які розміщені по центру ворсинок. Виявлені перші генерації термінальних ворсинок. У частині ворсинок встановлено виразне повнокров'я судин і вогнищевий набряк строми.

У жінок із монохоріальним типом плацентації переважали морфологічні ознаки компенсаторно-приспосувальних реакцій, що проявлялися проліферацією ворсин хоріона. Відзначено утворення незрілих ворсинок, в яких були відсутні синцитіокапілярні мембрани як прояв компенсаторно-приспосувальних реакцій у плаценті. Виявлені ділянки проліферації синцитіотрофобласта та наявність синцитіальних бруньок, формування ділянок компенсаторного ангіоматозу в термінальних ворсинках разом зі збільшенням об'єму синцитіальних бруньок спостерігався помірний ангіоматоз термінальних ворсинок, що розцінюється як маркер гіпоксії. Подібні зміни розвиваються внаслідок порушень фетоплацентарного кровотоку та спрямовані на посилення кровотоку, що частіше спостерігається у разі розвитку загрози передчасних пологів [14, 33, 38, 51, 73, 98, 140].

У послідах основної групи в разі ранніх передчасних пологів переважали ознаки інфекційного ураження,

характерними для них були явища хронічного васкуліту з вогнищами дисемінованого ураження ворсинчастого хоріона, наявність множинних лімфогістіоцитарних інфільтратів, поява плазмоцитів і макрофагів у стромі ворсин, незрілість ворсинок хоріона, явища фіброзу, некротичні зміни, збільшення кількості клітин Кащенко – Гофбауера, виражений плацентит, гігантоклітинний метаморфоз децидуальних клітин базальної пластини, трофобласта, стромі ворсинок, амніона, судинної стінки, що є морфологічними маркерами прискорення інволютивно-дистрофічних процесів у плацентарній тканині.

У МД 1-ї підгрупи хоріоамніоніт легкого ступеня мав місце у 46,2 % випадків, порівняно з МД 3-ї підгрупи – 29,6 % випадків. Наслідком проведеного лікування є зниження кількості випадків хоріоамніоніту в жінок МД 2-ї підгрупи майже вдвічі (відповідно до 27,8 %) ($p < 0,05$). У ДД 1-ї підгрупи також показник був достовірно вищим за результати ДД 2-ї та ДД 3-ї підгруп – 47,8 % порівняно з 41,7 та 38,1 % ($p < 0,05$).

Хоріоамніоніт середньої тяжкості був виявлений у жінок МД 1-ї підгрупи у 26,9 % випадків порівняно з 16,7 та 14,8 % відповідно в решти підгруп із монохоріальним типом плацентації ($p < 0,05$).

У процесі гістологічного дослідження послідів було проаналізовано поширення інфекційно-запального процесу в досліджуваних зразках (табл. 32).

Таблиця 32 – Ступінь тяжкості хоріоамніоніту в обстежуваних групах за дуже ранніх і ранніх передчасних пологів, %

Хоріоамніоніт	Монохоріальні діамніотичні двійнята			Дихоріальні діамніотичні двійнята		
	МД 1 (n = 26)	МД 2 (n = 18)	МД 3 (n = 27)	ДД 1 (n = 23)	ДД 2 (n = 12)	ДД 3 (n = 21)
Легкого ступеня	46,2*	27,8	29,6	47,8	41,7	38,1
Середнього ступеня	26,9*	16,7	14,8	21,7	16,7	14,3
Тяжкого ступеня	15,4*	5,6	3,7	13,0	–	–
Ознаки відсутні	11,5*	49,9	51,9	17,5	41,6	47,6
* Достовірна відмінність між підгрупами з двійнятами ($p \leq 0,05$)						

У ДД 1-ї підгрупи ця цифра становила 21,7 %, що достовірно перевищувало показники МД 2-ї та ДД 2-ї підгруп – 16,7 та 14,3 % відповідно. У 15,4 % жінок МД 1-ї підгрупи мав місце хоріоамніоніт тяжкого ступеня 15,4 % порівняно з 5,6 % у МД 2-ї підгрупи та 3,7 % – у МД 3-ї підгрупи ($p < 0,05$). При дихоріальних двійнятах явища тяжкого хоріоамніоніту спостерігалися лише в 13,0 % випадків у ДД 1-ї підгрупи, в решти – не виявлено.

На фоні тотального інфекційно-запального ураження плодово-плацентарного комплексу відбувається стимуляція пологової діяльності за рахунок виділення медіаторів запалення простагландинів, що сприяє передчасному розриву плодових оболонок та розвитку передчасних пологів.

Під час дослідження послідів жінок із внутрішньоутробною загибеллю плодів у МД 1-ї підгрупі ознаки гнійного хоріоамніоніту виявлені у трьох

випадках. Васкуліт судин хоріальної пластинки відзначений у 50,0 %, гострий дифузний базальний децидуїт – у 100,0 % спостережень. Відставання дозрівання ворсинчастого дерева спостерігалось в усіх випадках ВЗОП із двійнят у МД 1-ї підгрупи, при цьому у структурі ворсинчастого дерева переважали незрілі проміжні ворсинки. У цих плацентах були виявлені дрібні інфаркти ворсинчастого дерева, а у двох із них – великі субхоріальні тромби, також численні скупчення склерозованих ворсинок та некрози в базальній пластинці (рис. 43).

У ДД 1-ї підгрупи у двох випадках антенатальної смерті плода встановлено відповідність морфологічної структури ворсинчастого дерева терміну гестації. Передчасне дозрівання ворсинчастого дерева спостерігалось в одному випадку за антенатальної смерті плода у ДД 1-ї підгрупи.

Причиною реалізації внутрішньоутробної інфекції в плода в МД 1-ї підгрупи в разі дуже ранніх та ранніх передчасних пологів (внутрішньоутробної пневмонії – 72,6 % спостережень, уродженого кандидозу – 22,1 %, некротизуючого ентероколіту – 23,2 % спостережень) є хоріоамніоніт.

Під час дослідження послідів МД 1-ї та ДД 1-ї підгруп із ранньою неонатальною смертністю новонароджених виявлені такі морфологічні ознаки: інтерстиційний набряк пуповини в 17 (77,3 %) випадках спостережень, потоншення пуповини – 5 (22,7 %) випадках, істиний вузол пуповини – один випадок, оболонкове прикріплення пуповини – 2 (9,1 %) випадки.

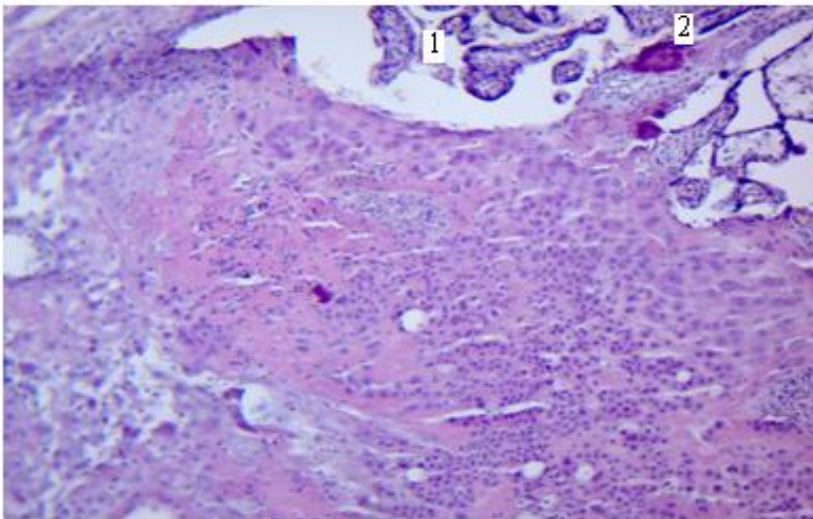


Рисунок 43 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 31 тиждень гестації.

Внутрішньоутробна смерть одного плода з двійнят:

1 – скупчення склерозованих ворсинок; 2 – некрози в базальній пластинці. Забарвлення гематоксилін-еозином. 1×100 .

Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У 96,4 % новонароджених із крайнім ступенем морфофункціональної незрілості виявлена уроджена генералізована інфекція, у 42,8 % – діагностований неонатальний сепсис, внутрішньоутробна пневмонія відзначена в 53,6 % спостережень, некротизуючий ентероколіт – у 42,8 % спостережень.

У 14 (63,6 %) новонароджених МД 1-ї підгрупи під час мікробіологічного дослідження аутопсійного матеріалу в тканині легенів, кишківника та в мазку із зівя виявлені патогенні збудники *E. Coli* та *Enterococcus faecalis*, а в 7 (31,8 %) виявлений ріст *Staphylococcus epidermidis*, в одному випадку виявлено ріст *Candida glabrata*. Ознаки хронічної матково-плацентарної гіпоксії – численні дрібні

термінальні ворсинки з множинними синцитіальними бруньками, були виявлені в 63,3 % спостережень у МД 1-ї та у 38,4 % – у МД 2-ї підгруп, у ДД 1-ї – 46 %, ДД 2-ї – 16,7 % випадків. Гострий дифузний хоріоамніоніт був виявлений у 79,1 % спостережень у МД 1-ї підгрупи, у МД 2-ї підгрупи – 38,4 %, у ДД 1-ї підгрупи – у 46, 0 %, у ДД 2-ї – у 16,7 % спостережень виявлений васкуліт судин хоріальної пластинки.

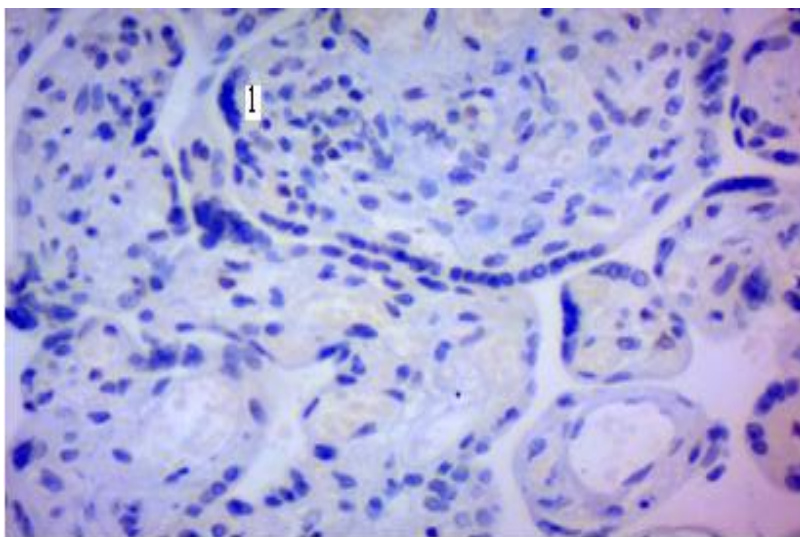


Рисунок 44 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 26 тижнів гестації: 1 – експресія рецепторів прогестерону в ядрах клітин децидуальної оболонки.

Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл RP.

Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 40$

Гострий дифузний базальний децидуїт був виявлений у 22,9; 15,3; 15,3 та 5,6 % відповідно спостережень. У більшості спостережень визначалися великі та дрібні інфаркти ворсинчастого дерева та множинні скупчення

безсудинних ворсинок. Множинні тромби та розширення міжворсинчастого простору виявлені в 75,0 % спостережень.

Під час імуногістохімічного дослідження експресії прогестеронових рецепторів у монохоріальних плацентах у разі дуже ранніх передчасних пологів її було виявлено лише в ядрах клітин децидуальної оболонки, розміщених навколо судин (рис. 44). В усіх структурах ворсинчастого хоріона експресія прогестеронових рецепторів не виявлялася. У групі з дихоріальними діамніотичними двійнятами виявлено помірну ядерну експресію прогестеронових рецепторів у децидуальних клітинах (рис. 45).

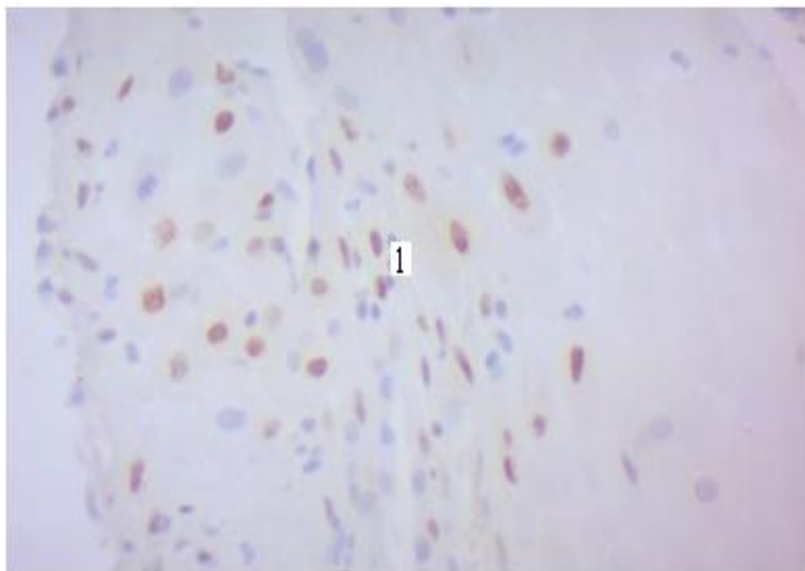


Рисунок 45 – Плацента жінки МД 1-ї підгрупи, 25 тижнів гестації: 1 – ядерна експресія прогестеронових рецепторів у децидуальних клітинах. Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антигін RP. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 100$

Невиразну експресію спостерігали в клітинах строми переважно проміжних диференційованих та стовбурових ворсинок та в ядрах клітин позаворсинчастого цитотрофобласта (рис. 46).

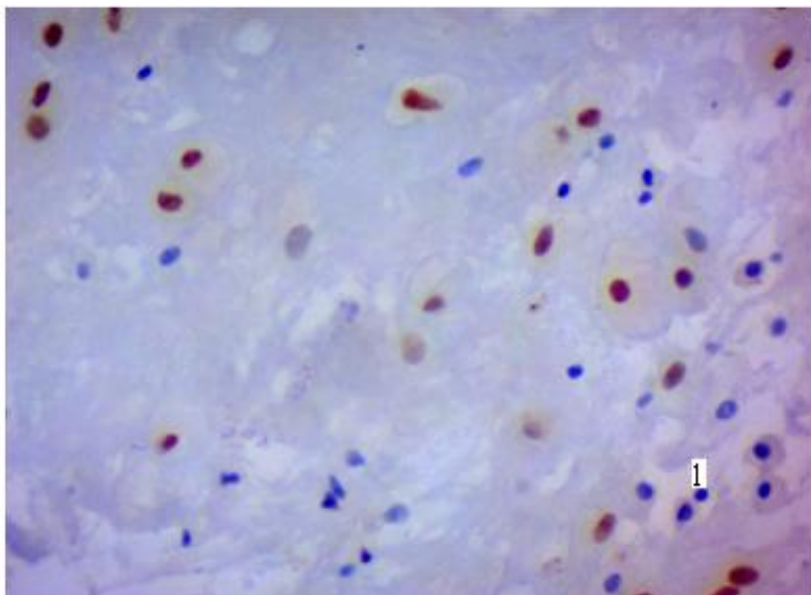


Рисунок 46 – Плацента жінки ДД 2-ї підгрупи, 32 тижні гестації: 1 – ядерна експресія прогестеронових рецепторів у клітинах строми проміжних диференційованих та стовбурових ворсинок. Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл RP. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 100$

5.3 Дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацент жінок із багатоплідною вагітністю в разі пізніх передчасних пологів

Під час макроскопічного дослідження послідів жінок із багатоплідною вагітністю в разі пізніх передчасних пологів встановлено, що плаценти за органометричними характеристиками відповідали терміну гестації. Плодова поверхня у 90 % плацент була гладенькою, блискучою, сірувато-білого кольору, напівпрозора з добре вираженим судинним малюнком. Плодові оболонки тонкі, сірувато-білого кольору, в частини спостерігається помірний набряк. Прикріплення пуповини переважно парацентральне, у двох випадках крайове, помірний набряк вартонових драглів виражений у половині спостережень.

Материнська поверхня в плацентах обстежуваних основної групи мала характерну структуру, губчасту консистенцію, дрібно- або середньочасточкову. Борозни більшості плацент переважно були глибокими, кровонаповнення виразне, рівномірне. У 18,2 % монохоріальних плацент виявлено поодинокі дрібні ішемічні інфаркти, розміщені по периферії, субхоріально, кісти відсутні. У деяких монохоріальних плацентах спостерігалися кальцинати – приблизно у 20,0 % плацент. Кісти та інфаркти в групі з дихоріальними двійнятами були відсутні.

На розтині тканина плаценти була однорідною, мала темно-червоне забарвлення, невиразний малюнок котиледонів. Гістоархітектоніка ворсинчастого дерева в переважній більшості випадків відповідала терміну вагітності. Спостерігався рівномірний розподіл ворсинок, переважали рідкі стовбурові ворсинки, кількість незрілих та термінальних ворсинок була рівномірно розподілена в однакових співвідношеннях, ворсинки з хорошою

васкуляризацією.

Подекуди спостерігалися незрілі ворсинки. Більшість термінальних ворсинок мали синусоїдальну трансформацію капілярів із утворенням синцитіокапілярних мембран (рис. 47).

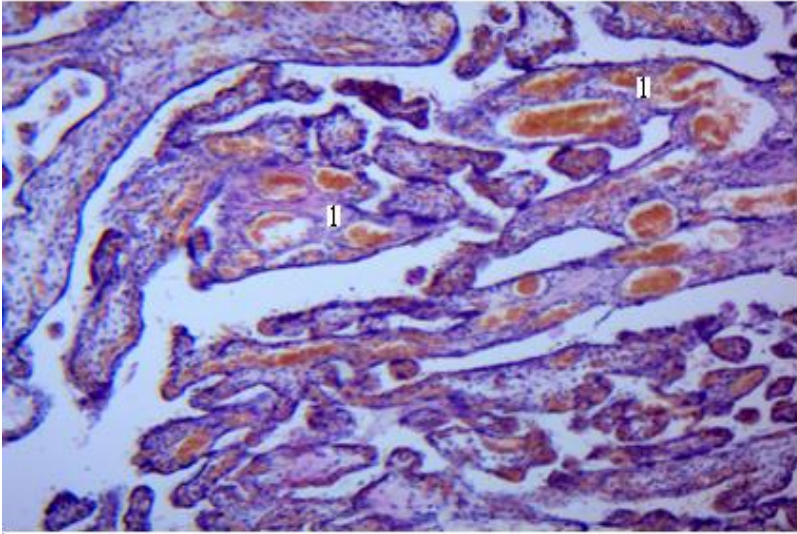


Рисунок 47 – Плацента жінки ДД 1-ї підгрупи, 33 тижні гестації:
I – добре васкуляризовані проміжні диференційовані термінальні ворсинки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія.
Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У міжворсинчастому просторі послідів МД 1-ї підгрупи спостерігалися ділянки крововиливів, переважно по периферії плаценти, полігональні ділянки відкладання фібриноїду (рис. 48).

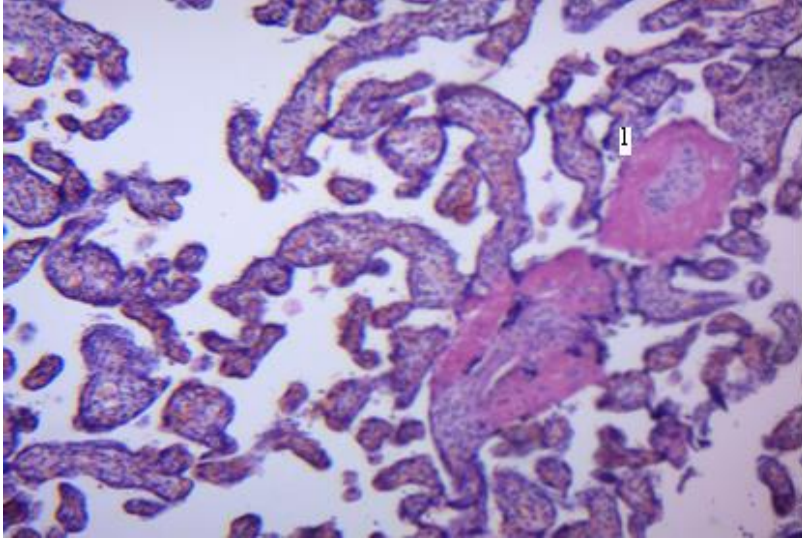


Рисунок 48 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 34 тижні гестації: 1 – вогнища міжворсинчастого фібриноїду. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив × 10

У децидуальній та хоріальній оболонках виявлено наявність вогнищевих набряків, зони ішемічних інфарктів, відсутність міжворсинчастого простору, некроз та дегенерація ворсинок, оточених фібриноїдом. Компенсаторно-приспосувальні реакції в плацентах виражені помірно (рис. 49).

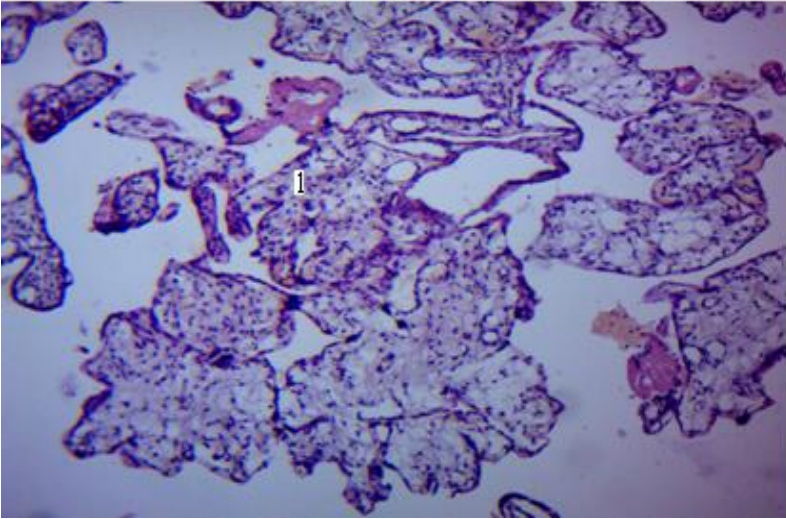


Рисунок 49 – Плацента жінки з монохоріальними діамніотичними двійнятами, 34 тижні гестації: 1 – набряк стромы ворсинок. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікροфотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У децидуальній оболонці та хоріальній пластинці послідів групи з дихоріальними діамніотичними двійнятами виявлений вогнищевий набряк, помірне повнокров'я судин. Гістоархітектоніка ворсинчастого дерева розподілялася таким чином: у структурі переважали рідкі стовбурові ворсинки, в яких проходили артерії, проміжні незрілі та термінальні ворсинки були в рівному співвідношенні, мали хорошу васкуляризацію. Подекуди відзначалася незначна кількість незрілих ворсинок із стромальними каналами, які містили клітини Кашценка – Гофбауера. Більшість термінальних ворсинок мали синусоїдальну трансформацію капілярів з утворенням синцитіокапілярних мембран.

У частини послідів спостерігався набряк строми стовбурових ворсин та вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір (рис. 50).

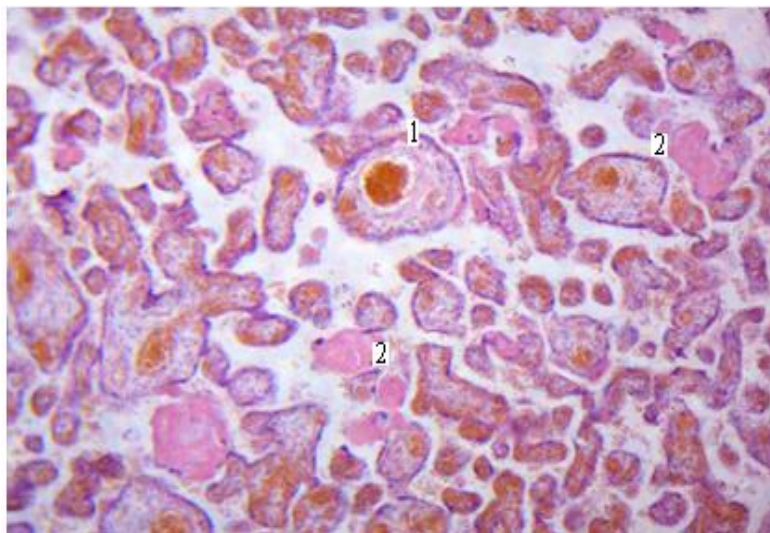


Рисунок 50 – Плацента жінки з дихоріальними діамніотичними двійнятами, 34 тижні гестації: 1 – вогнища повнокров'я судин; 2 – крововиливи в розширеному міжворсинчастому просторі. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 10$

У досліджених зразках послідів у разі пізніх передчасних пологів мали місце прояви хоріоамніоніту, проте вони були менш виражені (табл. 33).

Таблиця 33 – Ступінь тяжкості хоріоамніоніту в досліджуваних плацентах у разі пізніх передчасних пологів, %

Хоріоамніоніт	Монохоріальні діамніотичні двійнята			Дихоріальні діамніотичні двійнята		
	МД 1 (n = 12)	МД 2 (n = 34)	МД 3 (n = 62)	ДД 1 (n = 26)	ДД 2 (n = 42)	ДД 3 (n = 84)
Легкого ступеня	41,7*	17,6	19,4	19,2	14,3	13,1
Середнього ступеня	16,7*	8,8	12,9	11,5	—	—
Тяжкого ступеня	8,3*	—	—	3,8	—	—
Ознаки відсутні	33,3*	73,6	67,7	65,5	85,7	86,9
*Достовірна відмінність між підгрупами з двійнятами ($p \leq 0,05$)						

Підбиваючи підсумок морфологічних та імунохімічних досліджень послідів в обстежуваних групах, необхідно зазначити, що в плацентах жінок із багатоплідною вагітністю виявлено ряд морфологічних, гістологічних та імуногістохімічних особливостей. Спостерігається «гіперплацентоз» – збільшення маси плаценти порівняно з одноплідною вагітністю. У половини плацент жінок із багатоплідністю спостерігалися ознаки незрілості у вигляді нерівномірного розвитку котиледонів, порушення кровообігу на тлі компенсаторно-приспосувальних реакцій середнього ступеня вираженості.

Морфометрично відзначалося переважання ворсинок із поодинокими центрально розміщеними капілярами, що зумовлює зменшення кількості синцитіокапілярних мембран, термінальних ворсинок і внаслідок цього – порушення проникливості гематоплацентарного бар'єра. Спостерігається значне збільшення кількості

міжворсинчастого та плодового фібриноїду, кількості ворсинок, склеєних фібриноїдом, безсудинних ворсинок та синцитіальних вузликів, інфарктів у плаценті, а також зменшення об'єму міжворсинчастого простору та судинного руслу, потоншення судинного епітелію та посилений компенсаторний ангіоматоз судин. Ці морфологічні зміни відображають процеси порушення мікроциркуляції, розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення плодово-плацентарного кровотоку та проникності плацентарного бар'єра, що призводить до зниження функціональних можливостей плаценти і є патологічним фоном для розвитку ряду гестаційних ускладнень.

Позитивна ядерна експресія до прогестеронових рецепторів в усіх групах була більш вираженою в клітинах строми стовбурових ворсинок (рис. 51).

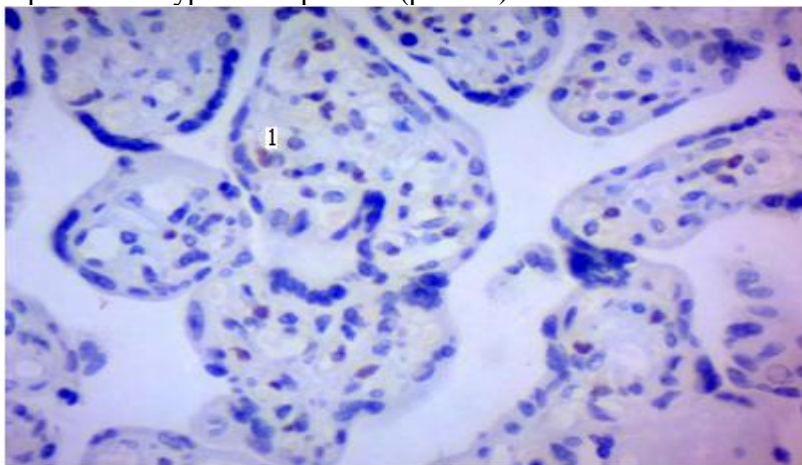


Рисунок 51 – Плацента жінки з дихоріальними діамніотичними двійнятами, 35 тижнів гестації: 1 – експресія прогестеронових рецепторів у ядрах клітин стовбурових ворсинок. Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл RP. Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єktiv × 10

Також виражена позитивна ядерна експресія до прогестеронових рецепторів виражена у децидуальних клітинах (рис. 52), менш вираженою вона була у стромі термінальних і проміжних ворсинок, а в групі з монохоріальними двійнятами – у клітинах позаворсинчастого трофобласта, що відповідає результатам попередніх досліджень [47, 48, 50, 140].

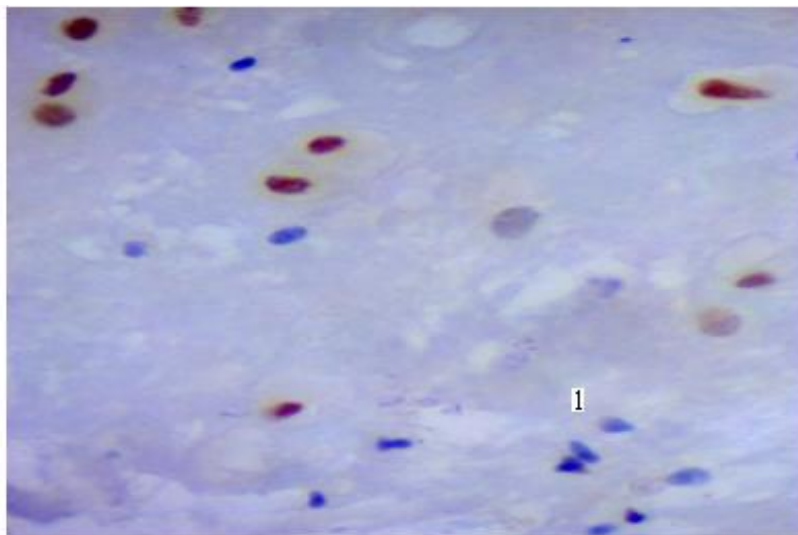


Рисунок 52 – Плацента жінки з дихоріальними діамніотичними двійнятами, 34 тижні гестації: 1 – ядерна експресія прогестеронових рецепторів у децидуальних клітинах.

Виявлення експресії імуногістохімічним методом із застосуванням моноклональних антитіл RP.

Мікрофотографія. Окуляр 10, об'єктив $\times 100$

Під час вивчення імуногістохімічних особливостей послідів жінок із багатоплідною вагітністю виявлено найбільшу експресію рецепторів прогестерону в ядрах децидуальних клітин (рис. 53), що належать до материнської частини плаценти.

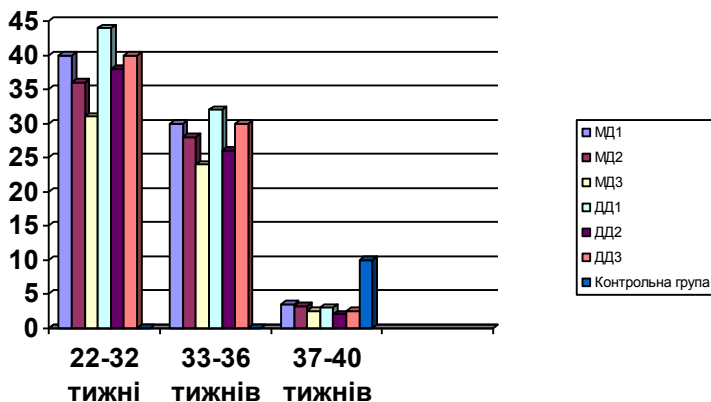


Рисунок 53 – Експресія рецепторів прогестерону в децидуальних оболонках плаценти, %

Виявлена експресія прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинках, фібробластих (рис. 54).

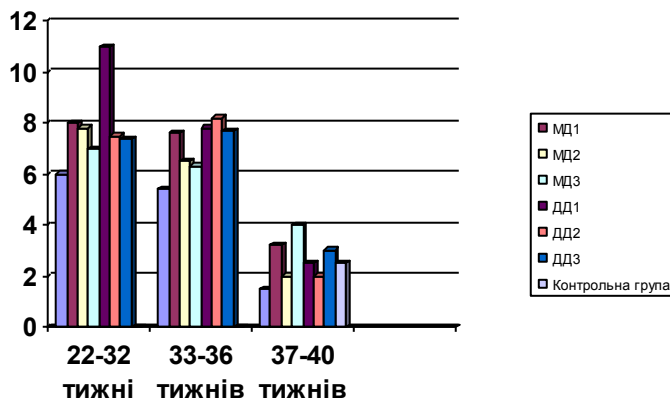


Рисунок 54 – Експресія рецепторів прогестерону в позаворсинчастому трофобласті, %

Простежувалася мінімальна експресія або її відсутність у ядрах решти ворсинчастих структур. Найчастіше експресія рецепторів прогестерону виявлялася в разі дуже ранніх та ранніх передчасних пологів у 22–27 та 28–33 тижні у вагітних із дихоріальними діамніотичними двійнятами – 40,0 %, у групі жінок із монохоріальними діамніотичними двійнятами в цьому гестаційному терміні рівень експресії прогестеронових рецепторів становив 32 %, достовірна відмінність із групою з дихоріальними двійнятами була відсутня ($p > 0,05$) [47, 100–101, 127, 140].

У процесі збільшення терміну гестації просліджується ймовірне зменшення активності експресії прогестеронових рецепторів в усіх групах, що є значущим критерієм для вирішення необхідності застосування гормональної терапії в цьому терміні вагітності. Отже, рецептивність прогестерону в плацентарних структурах має свої особливості залежно від терміну гестації, що є важливим фактором у виборі тактики лікування для профілактики передчасних пологів та зменшення перинатальних втрат.

Розділ 6

Тактика ведення пологів та вибір способу розродження при багатоплідності

Перебіг пологів при багатоплідності

У сприятливих випадках при багатоплідності розвивається нормальна пологова діяльність, проходить розкриття шийки матки, розрив плідного міхура і народження I плода. Після цього спостерігається деяке ослаблення пологової діяльності тривалістю від 15 хвилин до 1 години, що зумовлене пристосуванням міометрія до зменшеного об'єму матки. Потім пологова діяльність відновлюється, розривається плодовий міхур II плода і відбувається його народження. Проміжок часу між народженням I та II плодів у середньому триває 20–30 хвилин. Після народження останнього плода проходить відділення плацент та народження послідів одночасно. Але такий перебіг пологів спостерігається не завжди. При багатоплідній вагітності часто виникають ускладнення. До них відносять:

- передчасний розрив плодових оболонок I плода;
- слабкість пологової діяльності, зумовлена перерозтягненням міометрія;
- неправильне положення та аномалії вставлення плодів;
- дистрес плодів;
- передчасне відшарування плаценти;
- гіпотонічні та атонічні кровотечі.

Після народження I плода іноді відбувається передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти II плода; це ускладнення загрожує життю і матері, і близнюка, який ще не народився.

При багатоплідності можливе виникнення в пологах колізії (зчеплення) близнюків. Це ускладнення

спостерігається, коли I плід народжується в тазовому передлежанні, а II – у головному. Вони зчеплюються між собою ділянками підборідь, що потребує застосування плодоруйнівної операції.

Перебіг III періоду пологів та раннього післяпологового періоду при багатоплідності часто ускладнюється кровотечами внаслідок порушення механізму відділення плаценти, а також гіпотонічного чи атонічного стану матки, що зумовлено недостатньою скоротливою активністю перерозтягнутого міометрія. Цей фактор також призводить до субінволюції матки у післяпологовому періоді, великій частоті післяпологових гнійно-септичних ускладнень.

Перебіг пологів при багатоплідності характеризується високою частотою ускладнень: первинна та вторинна слабкість пологової діяльності, передчасний розрив плодових оболонок, випадання петель пуповини, дрібних частин плода. Одне із серйозних ускладнень інтранатального періоду – передчасне відшарування нормальнорозміщеної плаценти першого або другого плода. Причиною відшарування після народження першого плода може бути швидке зменшення обсягу матки і зниження внутрішньоматкового тиску, що становить особливу небезпеку при монохоріальних двійнятах.

Рідкісне (1 на 800 вагітностей двійнятами), але тяжке інтранатальне ускладнення, – колізія плодів у разі тазового передлежання першого плода і головного передлежання другого. При цьому голівка першого плода чіпляється за голівку другого плода, і вони одночасно входять у малий таз. При колізії близнюків методом вибору є ургентний КР.

У післяпологовому та ранньому післяпологовому періодах через перерозтянуту матку можливе виникнення гіпотонічної кровотечі.

Метод розродження при двійнятах залежить від передлежання плодів. Оптимальний метод розродження при головному передлежанні обох плодів – пологи через природні пологові шляхи, при поперечному положенні першого плода – КР. Тазове передлежання першого плода – також показання до КР. При головному передлежанні першого і тазовому передлежанні другого методом вибору служать пологи через природні пологові шляхи. У пологах можливий зовнішній поворот другого плода з переведенням його у головне передлежання під контролем УЗД.

Поперечне положення другого плода багато акушерів на цей час розглядають як показання до КР на другому плоді, хоча за достатньої кваліфікації лікаря комбінований поворот другого плода на ніжку, з наступним його вилученням, не складає труднощів.

Важливе значення для визначення тактики ведення пологів має чітке знання типу плацентациї, оскільки при монохоріальних двійнятах поряд із високою частотою СФФТ існує високий ризик гострої інтранатальної трансфузії, яка може виявитися фатальною для другого плода (виражена гостра гіповолемія з подальшим пошкодженням головного мозку, анемія, інтранатальна загибель), тому не можна виключати можливість розродження пацієнток із монохоріальними двійнятами шляхом КР. Найбільшим ризиком щодо ПС є пологи при монохоріальних моноамніотичних двійнятах, яка вимагає особливо ретельного ультразвукового моніторингу за ростом і станом плодів і за якої, крім специфічних ускладнень, притаманних монохоріальним двійням, часто спостерігають перекручення пуповин.

Оптимальним методом розродження за цього типу багатоплідності вважають КР на 33–34-му тижнях вагітності. Шляхом КР проводять також розродження при

зрощених близнюках (якщо це ускладнення було діагностоване пізно). Крім того, показанням до планового КР при двійнятах вважають виражене перерозтягнення матки за рахунок великих дітей (сумарна маса плодів 6 кг і більше) або багатоводдя. При вагітності трьома і більше плодами також показане розродження шляхом КС на 34–35-му тижнях. Показання до операції кесарева розтину при багатоплідній вагітності:

- неготовність пологових шляхів після 38 тиж. вагітності в разі внутрішньоутробного страждання плода/плодів;
- тазове передлежання I плода;
- тривала безплідність, невиношування, мертвонародження в анамнезі;
- поперечне положення плода;
- відсутність ефекту від родозбудження чи родопідсилення.

Також існують показання до кесарева розтину при багатоплідній вагітності, що прямо з нею не пов'язані:

- дистрес плода;
- випадання пульсуючих петель пуповини;
- передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти;
- тяжкий гестоз, екстрагенітальна патологія матері;
- інші стани, що потребують планового оперативного розродження.

Під час пологів через природні родові шляхи необхідно здійснювати ретельне спостереження за станом пацієнтки і постійно контролювати серцеву діяльність обох плодів. Пологи при багатоплідності необхідно переважно вести в положенні роділлі на боці, щоб уникнути розвитку синдрому здавлення нижньої порожнистої вени.

Після народження першої дитини проводять зовнішнє акушерське і вагінальне дослідження для уточнення акушерської ситуації і положення другого

плода. Доцільно також проведення УЗД. У разі поздовжнього положення плода розкривають плодовий міхур, повільно випускаючи навколоплідні води; надалі пологи ведуть як звичайно.

Питання про КР під час пологів при багатоплідній вагітності може постати і з інших причин: стійкої слабості пологової діяльності, випадання дрібних частин плода, петель пуповини в разі головного передлежання, симптомів дистресу одного з плодів, відшарування плаценти та інші.

У сучасному акушерстві пологи через природні пологові шляхи проводять лише за наявності двійнят. Трійнята та ін. потребують розродження шляхом операції кесарева розтину в інтересах плодів.

Пологи двійнят проводять під моніторним контролем. У зв'язку з частим розвитком такого ускладнення, як слабкість пологової діяльності, виправданим є внутрішньовенне краплинне введення окситоцину чи простагландинів (E2 чи F2à). Після народження першого плода настає нетривала пауза. У цьому разі необхідно обов'язково накласти затискач на його пуповину, оскільки за наявності спільної плаценти II плід може втратити кров. У цей час необхідно провести зовнішнє акушерське дослідження, визначити положення і передлежання II плода, вислухати його серцебиття акушерським стетоскопом чи за допомогою кардіомонітора. Через 4–5 хвилин перейми відновлюються, проводять вагінальне дослідження для уточнення передлежання плода та амніотомії. Пологи завершуються через природні пологові шляхи. Якщо після народження I плода в II плода діагностують поперечне чи косе положення, то під наркозом проводять класичний зовнішньо-внутрішній поворот плода на ніжку з подальшою його екстракцією.

Незважаючи на застосування родостимулювальної терапії, просування II плода по пологовому каналу може різко сповільнитися чи зупинитися. У таких випадках у разі тазових передлежань проводять екстракцію плода за ніжку чи тазовий кінець; у разі головному передлежанні і наявності умов для родорозршення через природні пологові шляхи здійснюють вакуум-екстракцію чи накладають акушерські щипці.

У період вигнання необхідно пам'ятати про часовий фактор: чим більший проміжок між народженням плодів – тим гірший прогноз для II плода. Загибель плода може настати від гіпоксії, зокрема і зумовленої передчасним відшаруванням нормально розміщеної плаценти.

При багатоплідній вагітності III період пологів потребує особливої уваги. Під час багатоплідних пологів обов'язково проводять профілактику кровотечі в послідовому та післяпологовому періодах. У зв'язку з частим розвитком у III періоді гіпо- та атонічної кровотеч виникає необхідність в активному веденні III періоду пологів із застосуванням утеротонічних засобів. Після народження плаценти її оглядають, звертають увагу на розміри плацентарної площадки, будову оболонок і міжплодової перегородки. У разі застосування акушерських операцій після народження посліду потрібно провести ручне обстеження порожнини матки для ревізії цілісності її стінок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство : национальное руководство / Э. К. Айламазян, В. И. Кулаков, В. Е. Радзинский, Г. М. Савельева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 57–89.

2. Аржанова О. Н., Пайкачева Ю. М. Гормональная поддержка многоплодной беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009. Т. 58, № 5. С. 96–97.

3. Бабінчук О. В. Особливості гормонального профілю фето-плацентарного комплексу при багатоплідній вагітності в залежності від типу плацентації. *Буковинський медичний вісник*. Чернівці : БДМУ, 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 7–15.

4. Бабінчук О. В. Особливості матково-плацентарної гемодинаміки і плодово-плацентарного артеріального кровотоку у жінок із багатоплідною вагітністю. *Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, вип. 2 (58). С. 69–78.

5. Багатоплідна вагітність : навч. посіб. : в 2 ч. / ред.: Ю. П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько. Київ, 2011. Ч. 1: (для слухача). 288 с. Ч. 2: (для викладача). 360 с.

6. Багатоплідна вагітність: нові антенатальні аспекти з точки зору доказової медицини / Д. Г. Коньков, Б. Ф. Мазорчук, О. О. Кулик та ін. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2009. № 4 (21). С. 5–12.

7. Багатоплідна вагітність: методичні вказівки для самостійної роботи студентів / М. О. Щербина, І. Ю. Кузьміна, І. Ю. Плахотна та ін. Харків : ХНМУ, 2015. 16 с.

8. Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Особливості перебігу вагітностей із самовільною та штучною редукцією ембріонів / В. В. Камінський, А. А. Суханова, Л. І. Воробей та ін. *Здоров'я жінчини*. 2009. № 6 (42). С. 34–40.

9. Бойко В. І., Нікітіна І. М., Калашник Н. В. Антенатальний догляд при багатоплідній вагітності : навчальний посібник. Суми : Сумський державний університет, 2016. 105 с.

10. Болотна М. А. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2015. 158 с.

11. Бойчук А. В., Бойко В. І., Нікітіна І. М. Комплексна профілактика ускладнень при багатоплідній вагітності. *Інформаційний лист*. Київ, 2016. № 162. 4 с.

12. Бойчук А. В., Овчарук В. В., Нікітіна І. М. Корекція ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції. *Інформаційний лист*. Київ, 2017. № 133. 4 с.

13. Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Бегош Б. М. Сучасні аспекти ведення багатоплідної вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2 (14). С. 85–88.

14. Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Бегош Б. М. Морфологічні особливості плаценти при багатоплідній

вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 2 (16). С. 76–82.

15. Бойчук А. В., Нікітіна І. М. Гестаційні проблеми багатоплідної вагітності та шляхи їх вирішення. *Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики* : тези доп. Всеукраїнської наук.-практ. конф. за міжнародної участі, 16–17 листопада 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 12–13.

16. Бутенко О. І. Затримка розвитку плода при недоношеній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2016. 24 с.

17. Булавенко О. В., Вознюк А. В. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. № 29. С. 129–133.

18. Бурлев В. А., Зайдієва З. С., Ільясова Н. А. Регуляція ангиогенеза гестаційного періода. *Проблеми репродукції*. 2008. № 3. С. 18–22.

19. Василишина В. Р. Порівняльні аспекти багатоплідної вагітності : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01. Київ, 2016. 164 с.

20. Василевская Л. П., Фукс М. А., Чернуха Е. А. Многоплодная беременность : метод. рекомендации. Москва : Медицина, 2012. 32 с.

21. Венцківський Б. М., Поладич І. В. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю,

зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*. 2016. № 6 (112). С. 173–176.

22. Вдовиченко Ю. П., Жук С. И., Мельник О. В. Беременность двойней – двойное требование к материнскому организму (обзор зарубежной литературы). *Здоровье женщины*. 2011. № 1. С. 64–67.

23. Вдовиченко Ю. П., Ігнатенко Є. В. Оптимізація прогнозування і тактика ведення вагітності при синдромі фето-фетальної трансфузії. *Здоровье женщины*. 2012. № 4. С. 118–120.

24. Воробей В. О. Профілактика прееклампсії та анемії при багатоплідній вагітності : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2008. 27 с.

25. Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Укр. кардіол. журн*. 2011. № 4. С. 87–95.

26. Гнатко О. П., Кривопустов О. С. Ефективність прогестеронової терапії у жінок із загрозованим абортom залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону. *Буковинський медичний вісник*. Чернівці : БДМУ, 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 44–48.

27. Голяновський О. В., Мехедко В. В., Галич І. Д. Істміко-цервікальна недостатність: сучасні методи корекції. *Жіночий лікар*. 2012. № 2. С. 39–45.

28. Голяновський О. В. Багатоплодові вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій. *З турботою про жінку*. 2018. № 3. С. 35–39.

29. Голяновський О. В., Толстанова Г. О., Насташенко М. І. Прогнозування, діагностика та розродження вагітних з синдромом затримки розвитку плода (огляд літератури). *Здоров'є жінчини*. 2013. № 7. С. 45–50.

30. Голяновський О. В., Рубінштейн А. М., Бачинська М. А. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форми прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. *Здоров'є жінчини*. 2015. № 8. С. 19–24.

31. Грищенко О. В., Бобрицкая В. В., Демченко О. Б. Пути решения проблемы перинатальных потерь. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. № 1. 2011. С. 205–209.

32. Давиденко І. С., Тюленева О. А. Удосконалення класифікації хоріальних ворсинок плаценти, її обґрунтування методами інформаційного аналізу та практичне застосування, як досягнення науковців кафедри патоморфології Буковинського державного медичного університету. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2014. Т. 13, № 2. С. 108–113.

33. Давиденко І. С., Тюленева О. А., Гошовська А. В. Гістологічні критерії зрілості хоріального дерева для діагностики передчасного та уповільненого дозрівання

плаценти людини. *Буковинський медичний вісник*. 2011. Т. 15, № 1 (57). С. 127–130.

34. Егорова О. А. Течение беременности и родов у женщин с многоплодием. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2011. № 1. С. 34–35.

35. Жабченко И. А. Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. *Охрана материнства и детства*. 2015. № 1 (25). С. 58–65.

36. Жабченко И. А. Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 122–125.

37. Жарких А. В., Любомирская Е. С., Бабинчук Е. В. Состояние фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 3. С. 58–61.

38. Жарова А. А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы при многоплодной беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Москва, 2010. 26 с.

39. Жук С. І. Обґрунтування вибору гестагенів у лікуванні невиношування вагітності. *Жіночий лікар*. 2014. № 6. С. 30–33.

40. Журавлев А. Ю. Механизм действия акушерского разгружающего pessaria. *Фундаментальные клинические и фармацевтические проблемы патологии человека* : сб. трудов

Витеб. гос. мед. ун-та, посвящ. 70-летию образования ВГМУ. Витебск, 2004. Вып. 3. С. 284–288.

41. Завадська О. Ю. Плацентарна недостатність при багатоплідній вагітності : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2008. 19 с.

42. Загородня О. С., Леуш С. С., Колесник Н. М. Динаміка інтерлейкіну-8 в цервікальному слизові при вкрай передчасних пологах – критерій вибору тактики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 1 (22). С. 133–136.

43. Зайченко Г. В. Персоналізований підхід до вибору гестагенів в акушерстві. *Медична спеціальність акушерство та гінекологія*. 2015, вересень. С. 4–5.

44. Застосування неінвазивного серкляжу у поєднанні з мікронізованим прогестероном при невиношуванні багатоплідної вагітності / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, В. К. Кондратюк, Т. В. Бабар. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24, № 4. С. 26–30.

45. Захаренкова Т. Н., Каплан Ю. Д., Криволапова О. В. Метод определения состояния шейки матки после использования пессария : инструкция по применению. Гомель, 2018. 13 с.

46. Значение фактора роста плаценты в генезе осложненной при многоплодной беременности / Е. В. Рогова, С. В. Баринов, Т. И. Долгих, И. В. Савельева. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 12 (6). С. 7–9.

47. Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ / Т. Д. Задорожна, Б. М. Венцківський, С. М. Килихевич, І. В. Поладич. *Патологія*. 2016. № 1 (36). С. 61–67.

48. Імуногістохімічна концентрація плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок у вагітних із залізодефіцитною анемією при передчасному дозріванні хоріального дерева / О. В. Гарвасюк, І. С. Давиденко, К. Г. Ташук. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 112–116.

49. Інтерлейкін-6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, пербігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям / О. В. Булавенко, А. В. Вознюк, Н. В. Титаренко, І. Л. Кукуруза. *Перинатологія та педіатрія*. Київ, 2018. № 1. С. 41–47.

50. Иммуногистохимические методы : руководство : пер. с англ. / под ред. Г. А. Франка, П. Г. Малькова. Москва : ДАКО, 2011. 224 с.

51. Иммуноморфологические особенности плаценты при многоплодной беременности / И. Н. Никитина, А. В. Бойчук, Н. В. Калашник и др. *Georgian medical news*. 2016. № 6 (255). С. 12–17.

52. Использование программ пренатального скрининга: возможности и перспективы / Т. К. Кашеева и др. *Справочник заведующего КЛД*. 2008. № 10. С. 27–34.

53. Истмико-цервикальная недостаточность при многоплодной беременности / Т. С. Коваленко и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018. Т. 18, № 1. С. 44–50.

54. Калашник Н. В., Нікітіна І. М., Кондратюк В. К. Адекватна корекція постнатальних ускладнень при багатоплідній вагітності. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21, № 1 (81). С. 58–62.

55. Камінський В. В., Прокопів Л. І. Багатоплідна вагітність: нові аспекти проблеми за умов застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Педіатрія, акушерство та гінекол.* 2006. № 6. С. 85–92.

56. Каплан Ю. Д. Захаренкова Т. Н. Клиническое значение биохимических маркеров I триместра беременности для развития несостоятельности шейки матки. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. Київ, 2016. № 2, т. 2. С. 34–38.

57. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, В. К. Кондратюк та ін. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2018. № 2 (42). С. 30–35.

58. Козырева Е. В., Давидян Л. Ю. Роль факторов роста в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. С. 12–16.

59. Кондратюк В. К., Бойчук А. В., Нікітіна І. М. Спосіб лікування та профілактики невиношування при багатоплідній вагітності : пат. на корисну модель № 118264

Україна, МПК А61К 31/57 (2006.01), А61К 45/06 (2006.01), А61Р 15/06 (2006.01). № u 2017 02494 ; заявл. 17.03.2017 ; опубл. 25.07.2017, Бюл. № 14.

60. Кондратюк В. К., Бойчук А. В., Нікітіна І. М., Овчарук В. В. Спосіб корекції ендотеліальних порушень при фетоплацентарній дисфункції : пат. на корисну модель № 122070 Україна, МПК (2017.01), А61К 31/00, А61К 31/195 (2006.01), А61Р 15/00. № u 2017 06677 ; заявл. 27.06.2017 ; опубл. 26.12.2017, Бюл. № 24.

61. Коньков Д. Г., Макаруч О. М., Буртяк Н. Г. Клінічний менеджмент передчасних пологів при інтактних плідних оболонках з точки зору доказової медицини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2012. Т. 16, № 1. С. 232–238.

62. Коньков Д. Г., Галич С. Р. Оцінка ефективності профілактики передчасних пологів у світовій практиці: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. *Здоров'я України*. 2013. № 4. С. 32–33.

63. Комплексна прогностична оцінка стану шийки матки щодо виникнення істміко-цервікальної недостатності / Д. Г. Коньков, О. В. Булашенко, А. В. Старовер та ін. *Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я* 2016. № 170. 4 с.

64. Кравченко О. В., Ясніковська С. М. Особливості розвитку плодів та новонароджених при багатоплідній

вагітності. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2014. № 1/2 (33/34). С. 196–198.

65. Кротік О. І. Профілактика передчасних пологів на тлі істміко-цервікальної недостатності : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2015. 173 с.

66. Кулаков В. И., Демидов В. Н., Сигизбаева И. Н. Возможности антенатальной компьютерной кардиотокографии в оценке состояния плода в III триместре беременности. *Акушерство и гинекология*. 2001. № 2. С. 3–6.

67. Маркін Л. Б., Прокіп У. Є. Профілактично-терапевтичні заходи при ідіопатичній істміко-цервікальній недостатності. *Здоровье женщины*. 2014. № 10 (96). С. 61–64.

68. Милованов А. П. Патология системы мать – плацента – плод. Москва : Медицина, 2008. 30 с.

69. Меньшикова В. В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап. Москва : Знание, 2009. 350 с.

70. Могилевкина И. А. Аудит перинатальных потерь в усовершенствовании перинатальной помощи в Украине. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2012. № 1. С. 298–302.

71. Можливості лікування загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності з використанням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна,

А. Б. Сухарев та ін. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2018. № 1 (21). С. 41–47.

72. Ланг Н. Р. Стимуляція лимфоцитів. Москва : Медицина, 1976. 288 с.

73. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок із функціональними порушеннями печінки після ДРТ / В. В. Камінський, О. Г. Бойчук, Т. В. Коломійченко та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 3 (29). С. 24–27.

74. Нікітіна І. М. Затримка розвитку плода у вагітних, зайнятих у виробництві суперфосфату (прогнозування, профілактика та її лікування) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Тернопіль, 2017. 217 с.

75. Нікітіна І. М., Кузьоменська М. Л. Багатоплідна вагітність : навчальний посібник. Суми : Університетська книга, 2014. 55 с.

76. Нікітіна І. М. Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 2 (34). С. 58–62.

77. Нікітіна І. М. Досвід використання розвантажувального акушерського песарію у профілактиці невиношування при багатоплідній вагітності. *Перинатологія та педіатрія*. 2017. № 1 (69). С. 51–58.

78. Нікітіна І. М. Сучасні аспекти антенатального догляду при багатоплідній вагітності. *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 4 (80). С. 112–116.

79. Никитина И. Н., Бойчук А. В. Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017. № 1 (57). С. 76–79.

80. Нікітіна І. М. Ефективність мікронізованого прогестерону при невиношуванні багатоплідної вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т. 21, № 1. С. 283–289.

81. Нікітіна І. М., Сухарев А. Б. Сучасні аспекти антенатального нагляду при багатоплідній вагітності. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2017. Т. 4, № 2. С. 813–822.

82. Нікітіна І. М., Прасол Д. А., Пабот К. А. Роль генетичних предикторів у невиношуванні вагітності при багатоплідній вагітності. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. IV Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 21–22 квітня 2016 р. Суми : СумДУ, 2016. Т. 2. С. 285–286.

83. Нікітіна І. М. Сучасний підхід до проблеми невиношування при багатоплідній вагітності. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : зб. тез доп.

V Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 20–21 квітня 2017 р. Суми : СумДУ, 2017. Т. 1. С. 384–385.

84. Нікітіна І. М., Шищук А. В. Застосування ультразвукової цервікометрії у прогнозуванні передчасних пологів при багатоплідді. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. III Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 23–24 квітня 2015 р. Суми : СумДУ, 2015. С. 369.

85. Новый взгляд на проблему развития плацентарной недостаточности / Ж. А. Эльжорукаева, В. А. Линде, А. А. Лысенко и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1. С. 1382–1389.

86. Овчарук В. В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та профілактики плацентарної дисфункції : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Тернопіль, 2017. 213 с.

87. Олешко В. Ф. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з недостатністю обтураційної функції шийки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2017. 236 с.

88. Оптимізація тактики ведення багатоплідної вагітності та пологів / І. М. Нікітіна, Н. В. Калашник, Т. В. Бабар, М. А. Болотна. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2017. Т. 16, № 4 (62). С. 63–69.

89. Оцінка ризиків у вагітних жінок середнього віку з багатопліддям / В. М. Запорожан, Л. Р. Нікогосян, Н. В. Кузьмін

та ін. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2011. Т. 6, № 3. С. 77–81.

90. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина и др. *Вопросы медицинской химии*. 1995. Т. 41, № 1. С. 24–25.

91. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, С. А. Сміян, Б. М. Бегош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2016. № 1 (16). С. 86–89.

92. Особливості неонатальної адаптації новонароджених з двійні / І. М. Нікітіна, А. Б. Сухарев, А. В. Бойчук, С. А. Сміян. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. Т. 4, № 2. С. 264–271.

93. Особенности функционирования синцитиотрофобласта и системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при задержке роста плода в первом и во втором триместрах беременности / Е. И. Кудинова, Т. Л. Боташева, А. В. Орлов и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. С. 383–387.

94. Особливості перебігу багатоплідної вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Л. Г. Бойчук, Л. М. Вакалюк, Л. В. Дрогомирецький та ін. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. № 4. С. 5–8.

95. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям / Б. М. Венцківський, І. В. Поладич, В. В. Біла та ін. *Медицина транспорту України*. 2015. № 3–4. С. 8–15.

96. Панина О. Б. Прегравидарная подготовка в профилактике плацента-ассоциированных осложнений. *Opinion leader. Лидер мнений*. 2018. Т. 3. С. 28–34.

97. Пасієшвілі Н. М. Аналіз перинатальної захворюваності та смертності в умовах перинатального центру та шляхи її зниження. *ScienceRise. Medical science*. 2016. № 1 (3). С. 37–43.

98. Перинатальні висліди багатоплідної вагітності після запліднення in vitro та при спонтанних вагітностях / С. М. Дикусарова, О. М. Платонова, О. В. Хилобок-Яковенко. *Перинатологія та педіатрія*. Київ, 2018. № 1. С. 70–73.

99. Подольський В. В., Раковська Н. І., Бадюк В. М. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я. *Здоровье женщины*. 2009. № 4. С. 175–179.

100. Поладич І. В. Профілактика перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Київ, 2016. 181 с.

101. Поладич І. В., Венцківський Б. М. Особливості імуногістохімічних змін експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур при передчасних пологах у жінок з

багатопліддям, обумовленим допоміжними репродуктивними технологіями. *Клінічна медицина. Український науково-методичний молодіжний журнал*. 2016. № 1 (93). С. 59–62.

102. Проблемы неонатальной адаптации новорожденных при многоплодной беременности / И. Н. Никитина, В. И. Бойко, Т. В. Бабарь и др. *Georgian medical news*. 2016. № 4 (253). С. 12–17.

103. Проблема невынашивания при многоплодной беременности / А. В. Жарких, Е. С. Любомирская, Е. В. Бабинчук, В. А. Плотник. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4 (79). С. 78–80.

104. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні : Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011. (м. Київ). URL: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

105. Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю : Наказ МОЗ України № 205 від 08.04.2015 (м. Київ). URL: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/205.pdf>.

106. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра / И. О. Макаров и др. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. Т. 5, № 1. С. 18–21.

107. Прогнозирование невынашивания беременности при многоплодии на основе оценки генетических маркеров / И. Н. Никитина, В. И. Бойко, С. А. Смян, Т. В. Бабарь.

Theoretical and Applied Sciences in the USA : 6th International scientific conf. New York, 2015. October 26. P. 19–23.

108. Профілактика невиношування багатоплідної вагітності з використанням розвантажувального акушерського песарія / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, В. К. Кондратюк, Н. В. Калашник. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1 (17). С. 23–28.

109. Профілактика пізніх викиднів та передчасних пологів / Д. Г. Коньков, О. В. Булавенко, А. В. Старовер, О. В. Астахова. *Інформаційний лист на нововведення в сфері охорони здоров'я*. 2016. № 171. 5 с.

110. Роль гомоцистеїнемії в розвитку дистресу плодів у вагітних із багатопліддям / А. Н. Гайструк, О. В. Булавенко, Н. А. Гайструк та ін. *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. 2013. Т. 18, № 4. С. 13–15.

111. Роль генетических предикторов в прогнозировании невынашивания беременности при многоплодии / И. Н. Никитина, В. И. Бойко, С. А. Смян и др. *Современная медицина: актуальные вопросы* : сб. ст. по материалам I Международной науч.-практ. конф. Новосибирск, 2015. № 12 (45). С. 99–104.

112. Романенко Т. Г., Ткаченко А. В. Многоплодная беременность и роды: так ли это хорошо? *З турботою про жінку*. 2010. № 4 (16). С. 4–7.

113. Романенко Т. Г., Мельничук І. П. Багатоплідна вагітність та істміко-цервікальна недостатність (огляд літератури). *Здоровье женщины*. 2014. № 6 (92). С.33–40.
114. Романенко Т. Г., Чайка О. И. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных после экстракорпорального оплодотворения при патологии щитовидной железы. *Здоровье женщины*. 2016. № 3 (109). С. 57–60.
115. Руденко І. В., Подолян О. І. Клінічна характеристика перебігу гестаційних процесів у жінок при невиношуванні багатоплідної вагітності. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 14, № 3, ч. 2 (55). С. 171–173.
116. Рыбалка А., Новицкая А., Демидова Н. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с многоплодной беременностью. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010. № 3. С. 22–25.
117. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 2. С. 4–10.
118. Сенников С. В., Силков А. Н. Методы определения цитокинов. 2005. Т. 4. № 1. С. 22–27.
119. Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Висайтова М. Б. Многоплодие : диагностика и тактика ведения беременности и родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. № 1 (2). С. 47–51.

120. Сичинава Л. Г., Панина О. Б. Современные аспекты ведения многоплодной беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010. Т. 1. С. 47–51.

121. Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Гамсахурдиа К. Г. Дискордантный рост плодов у беременных с МХ двойней. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 1. С. 16–19.

122. Современные проблемы многоплодной беременности / В. И. Краснопольский, С. В. Новикова, М. В. Капустина и др. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. Т. 9, № 2. 2009. С. 79–81.

123. Соколов Д. И. Вавскулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2007. Т. 56, № 3. С. 129–133.

124. Соловйов О. Багатоплодові вагітності з точки зору медицини плода як складової перинатології. *З турботою про жінку*. 2010. № 4 (16). С. 20–23.

125. Соловйов О. Чому та як слід правильно міряти шийку матки? *З турботою про жінку*. 2013. № 8 (47). С. 20–24.

126. Сопоставление результатов трансвагинальной эхометрии шейки матки с уровнем биохимических маркеров при пренатальном скрининге I триместра по модулю FMF / К. В. Янакова и др. *Практическая медицина*. 2014. Т. 79, № 3. С. 168–172.

127. Состояние рецепции женских половых гормонов и эффективность экстракорпорального оплодотворения /

Г. М. Савельева, Е. Н. Карева, М. П. Клименко и др. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011. Т. 10, № 1. С. 24–28.

128. Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности / В. И. Бойко, И. Н. Никитина, А. Б. Сухарев, Н. В. Калашник. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 5 (110). С. 681–687.

129. Стальная Е. А. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. Москва : Медицина, 1977. С. 63–64.

130. Стальная Е. А., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Орехович. Москва : Медицина, 1977. С. 66–68.

131. Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике. Москва. : Медицина., 2010. 145 с.

132. Сухарев А. Б., Никитина И. Н., Бында Т. П. Особенности течения многоплодной беременности в зависимости от типа плацентации. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2018. № 1. С. 57–60.

133. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини /

Д. Г. Коньков, А. В. Чернов, І. Л. Кукуруза, Н. Г. Буртяк. *Вісник морфології*. Вінниця, 2012. Т. 18, № 1. С. 193–197.

134. Тамазян Г. В. Оптимизация тактики ведения пациентов в программе экстракорпорального оплодотворения. *Эффективная фармакология*. 2014. № 14. С. 18–22.

135. Ткаченко А. В. Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їхнє прогностичне значення. *Здоровье женщины*. Київ, 2018. № 2 (128). С. 65–68.

136. Ткаченко А. В. Роль функціональних методів діагностики при багатоплідній вагітності. *Здоровье женщины*. 2018. № 1. С. 37–39.

137. Туманова Л. Є., Молчанова О. О., Коломієць О. В. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ. *Перинатология и педиатрия*. 2014. № 4. С. 34–39.

138. Ультразвукові критерії стану шийки матки в діагностиці загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності / А. В. Бойчук, І. М. Нікітіна, В. І. Бойко, Б. М. Бегош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1 (15). С. 99–104.

139. Чевари С., Чаба І., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

140. Шендерюк О. П., Давиденко І. С. Концентрація плацентарних гормонів у трофобласті хоріальних ворсинок плаценти при запаленні посліду (імуногістохімічне дослідження). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2012. Т. XI, № 3 (41). С. 139–141.

141. Шинкарук Т. А. Родинно орієнтовані технології при багатоплідній вагітності. *Здоровье женщины*. 2018. № 1. С. 53–54.

142. Щербина Н. А., Макаренко М. В. Клинико-морфологические аспекты развития синдрома задержки роста плода. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2014. № 3. С. 143–147.

143. Юзько О. М., Юзько Т. О. Лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Матеріали XIII з'їзду акушерів-гінекологів України з міжнародною участю*. 2011. С. 967–970.

144. Allaf M. B., Campbell W. A., Vintzileos A. M. Does early second-trimester sonography predict adverse perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies? *J. Ultrasound Med.* 2014. No. 33 (9). P. 1573–8. DOI: 10.7863/ultra.33.9.1573.

145. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 56: multiple gestation: complicated twin, triplet and higher order multifetal pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 869–883.

146. A monochorionic diamniotic twin pregnancy requiring termination due to maternal anemia caused by bleeding from chronic abruption / A. Nagashima, S. Aoki, K. Seki et al. *Clin. Case Rep.* 2016. № 14 (4). P. 320–322.
147. Analysis of factors associated with multiple pregnancies in assisted reproduction treatment complex / C. A. Hernández-Nieto, D. H. Méndez-Lozano, M. E. Fraustro-Ávila et al. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2016. Vol. 84 (1). P. 27–36.
148. Antenatal care during Multiple Pregnancies / I. N. Nikitina, V. K. Kondratiyk, N. V. Kalashnik et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2017. № 8 (1). C. 1965–1970.
149. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery / U. S. Sangkomkarn et al. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2008. Issue 2. P. 320–322.
150. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome / T. M. Crombleholme, D. Shera, H. Lee et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. № 197. 396 p.
151. Arabin B., Halbesma J. R. Vork F. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with sonographically detected short cervix? *J. Perinat. Med.* 2003. Vol. 31 (2). P. 122–133.

152. Arabin B., Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013. № 42 (4). P. 390–399.
153. A randomized trial of cervical pessary to prevent preterm singleton birth / K. H. Nicolaidis, A. Syngelaki, L. C. Poon et al. *Eng. J. Med.* 2016. № 374. P. 1044–1052.
154. Ayres A. Management of Multiple pregnancy: Labor and Delivery. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2005. P. 52–55.
155. Aziz S., Soomro N. Twin births and their complications in women of low socioeconomic profile. *J. Pak. Med. Assoc.* 2012. Vol. 62 (11). P. 1204–1208. DOI: 10.1002/ccr3.494.
156. Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies / V. Boiko, A. Boychuk, I. Nikitina et al. *Wiadomości Lekarskie.* 2019. Vol. LXXII, № 1. P. 52–55.
157. Baumann K., Weichert J., Krokowski M. Multiple pregnancy. *The Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2011. Vol. 22. 735 p.
158. Bendsorp A. J., Hukkelhoven C. W., Van der Veen F. Dizygotic twin pregnancies after medically assisted reproduction and after natural conception: maternal and perinatal outcomes. *Fertil Steril.* 2016. № 106 (2). P. 371–377. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.042.
159. Benirschke K., Burton G. J., Baergen R. N. Pathology of the human placenta. 6th ed. New York : Springer, 2012. 974 p.

160. Berghella V. P., Rafael T. J., Szychowski J. M. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth : meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2004. Vol. 113 (3). P. 663–671.

161. Blickstein I. Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. *Dev Med Child Neurol*. 2002. Vol. 44. P. 352–355.

162. Boyle F., Mutch A. Supporting parents following pregnancy loss: a cross-sectional study of telephone peer supporters *BMC. Pregnancy and Childbirth*. 2015. № 15. P. 291.

163. Boyko V. I., Nikitina I. N., Копытса Т. V. Ultrasound criteria of the cervix uteri in the diagnosis of preterm labor in multiple pregnancies. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини* : зб. тез доп. III Міжнародної наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 23–24 квітня 2015 р. Суми : СумДУ, 2015.

164. Casasbuenas A., Wong A. E., Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: Value in predicting pregnancy outcome. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2008. Vol. 27. P. 363–369.

165. Catalunya and Balears Monochorionic Network. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome / R. Acosta-Rojas et al. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2007. № 96. P. 98–102.

166. Cervical length and tunneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a

French prospective in uterine twin study / C. Vayssière, B. Favre, F. Audibert et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 1596–604.

167. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEPTwins) / M. Goya de la Calle M., L. Pratcorona, C. Merced et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. Vol. 214, Issue 2. P. 145–152.

168. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial / K. H. Nicolaides, A. Syngelaki, L. C. Poon et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016. Vol. 214. P. 3–5.

169. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix / N. S. Fox, S. Gupta, J. Lam-Rachlin et al. *Obstet. Gynecol.* 2016. № 127 (4). P. 625–630.

170. Chatterjee A., Catravas J. D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul Pharmacol.* 2008. Vol. 49, № 4 (6). P. 134–40.

171. Cheung Y. B., Yip P., Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age. *Am. J. Epidemiol.* 2000. № 152. P. 1107–1116.

172. Collinot H., Azria E. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Gynecol Obstet. Fertil.* 2013. Vol. 41 (4). P. 260–261.

173. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China /

J. Wei, Q. J. Wu, T. N. Zhang et al. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7 (21). P. 797–803.

174. Clinical characteristics of fetal and neonatal outcomes in twin pregnancy with preeclampsia in a retrospective casecontrol study: A STROBE-compliant article / T. Yuan, W. Wang, L. Li et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. № 95 (43). P. 51–99.

175. Confined blood chimerism in a monochorionic dizygotic sex discordant twin pregnancy conceived after induced ovulation / A. Mayeur Le Bras, F. Petit, A. Benachi et al. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2016. № 106 (4). P. 298–303.

176. Consensus views arising from the 50th Study Group: Multiple Pregnancy / RCOG. 2006. P. 56–98.

177. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin / C. Marty, B. Misset, F. Tamion et al. *Critical Care Medicine*. 1994. Vol. 22. P. 673–679.

178. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2008. Issue 2.

179. Cruikshank D. P. Intrapartum Management of Twin Gestations. *Obstetrics & Gynecology*. 2007. Vol. 109 (5). P. 1167–1176.

180. Crown-rump length discordance in first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? / M. L. Johansen, A. Oldenburg, S. Rosthoj et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014. № 43. P. 245–246.

181. Dionne C., Squires J., Leclerc D. Psychometric properties of a developmental screening test: using the Ages and Stages Questionnaires (ASQ) in Quebec and the US. *J Intell Disabil Res.* 2004. № 48. 408 p.

182. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome / K. O. Kagan, A. G. Gazzoni, G. Sepulveda-Gonzalez et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007. № 29. P. 527–532.

183. Dodd J. M., Crowther C. A. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy to improve maternal and infant outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008. Issue 4.

184. Eatman D., Layas M. F., Bayorh M. A. Eplerenon suppresses salt-induced vascular endothelial growth factor expression in kidney. *Kidney Blood Press. Res.* 2010. Vol. 33. P. 167–173.

185. Elective single embryo transfer (Eset) policy in the first three IVF/ICSI treatment cycles / Aafke P. A. van Montfoort, John C. M. Dumoulin, Jolande A. Land et al. *Human Reproduction.* 2005. Vol. 20, № 2. P. 433–436.

186. Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome / K. Hecher et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2000. Vol. 92. P. 135–139.

187. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome / M. V. Senat,

J. Deprest, M. Boulvain et al. *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. P. 136–144.

188. Fetal abnormalities leading to termination of twin pregnancies: the 17-year experience of a single medical center / Y. Melcer, R. Svirsky, Z. Vaknin et al. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. № 19. P. 1–5.

189. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy / T. Dias, T. Arcangeli, A. Bhide et al. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011. No. 38. P. 530–532.

190. First-trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies / M. B. Allaf, A. M. Vintzileos, M. R. Chavez et al. *J. Ultrasound Med*. 2014. № 33 (1). P. 135–40.

191. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis / G. Maruotti, G. Saccone, M. Morlando et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2016. Vol. 202. P. 66–70.

192. Functional characterization of mitochondria in neutrophils a role restricted to apoptosis / N. A. Mianski, J. Geissler, S. M. Srinivasula et al. *Cell Death Differ*. 2004. № 11 (2). P. 143–153.

193. Gratacós E., Carreras E., Becker J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004. № 24. P. 159–163.

194. Gratacós E., Ortiz J. U., Martínez J. M. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012. № 32. P. 145–155.
195. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins / Y. Yinon, R. Mazkereth, N. Rosentzweig. *Obstet. Gynecol.* 2005. P. 80–84.
196. Hamilton B. E., Martin J. A., Ventura S. J. Births: preliminary data for 2012. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2013. Vol. 62 (3). P. 1–20.
197. Histological changes in the placentae from severe anaemic mothers / M. Rohini, A. S. Yogesh, M. Goyal et al. *International J. of Med. And Health Sciences*. 2013. Vol. 2. Issue 1. P. 31–35.
198. Hofmeyr G. J., Barrett J. F., Crowther C. A. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 19 (12). DOI: 10.1002/14651858.CD006553.pub3.
199. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks / L. C. Poon et al. *Prenat. Diagn.* 2010. Vol. 30, № 3. P. 216–23.
200. Ignarro L. J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. 2nd ed. *Academic Press*. 2009. 845 p.
201. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early

diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction / W. Hochholzer, T. Reichlin, C. Stelzig et al. *European Heart Journal*. 2011. P. 326–335.

202. Imseis H. M., Albert T. A., Iams J. D. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement at 24 to 26 weeks' gestation. *Am. J. Obstet Gynecol*. 1997. № 177 (5). P. 1149–55.

203. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. 2008. Vol. 115 (1). P. 58–671.

204. Increased Fetal Plasma Erythropoietin in Monochorionic Twin Pregnancies With Selective Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler / Y. L. Chang, A. S. Chao, H. H. Peng et al. *Twin Res Hum Genet*. 2016. № 19 (4). P. 383–388.

205. Interobserver reliability of the Amiel-Tison neurological assessment at term / G. Deschenes, J. Gosselin, M. Couture, C. Lachance. *Pediatr Neurol*. 2004. № 30. P. 190–194.

206. Incidence, origin, and character of cerebral injury in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore et al. *Am. Journal Oæstet. Gynecol*. 2006. Vol. 194. P. 1215–1220.

207. Jarde A., Lewis-Mikhael A. M., Dodd J. M. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, of

cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017. Vol. 124 (8). P. 1163–1173.

208. Job G. Santema, Astrid M. Swaak, Henk C. S. Wallenburg. Expectant management of twin pregnancy with single fetal death. *An international Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005. Vol. 102, Issue 1. P. 26–30.

209. Kenny L. C, Black M. A, Poston L. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers. The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) *International Cohort Study Hypertension*. 2014. P. 644–652.

210. Levytska K., Higgins M., Sebire N. J. Placental pathology in relation to uterine artery doppler findings in pregnancies with Ssre intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery doppler changes. *Am. J. Perinatol*. 2016. Vol. 20. P. 642–647.

211. Lewi L., Cannie M., Blickstein I. Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol. 197. P. 587–588.

212. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome / C. Graef, B. Ellenrieder, K. Hecher et al. *Am. J. Obste.t Gynecol*. 2006. Vol. 194. P. 303–308.

213. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore et al. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol. 196. 231–231.

214. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome / C. S. Banek, K. Hecher, B. J. Hackeloer et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 188. P. 876–880.

215. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome / L. J. Salomon, L. Ortqvist, P. Aegerter et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2010. Vol. 203. P. 444–447.

216. Machin G. A. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2004. № 4. P. 515–530.

217. Mojdeh Salehnia Ph. D., Saeed Zavareh Ph. D. The effect of progesterone on oocyte maturation and embryo development. *Int. J. Fertil. Steril.* 2013. Vol. 7 (2). P. 74–81.

218. Manuck T., Esplin M., Biggio J. Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. № 214. P. 376.

219. Modern diagnostics and prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence / I. N. Nikitina, A. V. Boychuk, V. I. Boiko et al. *East European Scientific Journal.* 2016. № 5. P. 96–103.

220. Multiple gestation pregnancy. *The ESHRE Capri Workshop Group. Human Reproduction.* 2000. № 15. P. 1856–1864.

221. Multiple pregnancy, antenatal care problems and their solutions results / I. Nikitina, N. Kalashnyk, S. Smiian et al. *EUREKA : Health Sciences. Tallin* : Osauhing Scientific Route, 2017. Vol. 1, № 7. P. 39–45.

222. Natural history of 11 cases of twin-twin transfusion syndrome without intervention / A. Gul, H. Aslan, I. Polat. *Twin Research*. 2003. № 6. P. 263–266.

223. Natural History of Twin Gestation Complicated by in utero Fetal Demise: Assotiation of Chorionicity, Prematurity and Maternal Morbidity / Howard K. Kaufman et al. *Fetal diagnosis and Therapy*. 2003. Vol. 18, No. 6. P. 39–45.

224. Neonatal mortality and morbidity rates in term twins with advancing gestational age / J. E. Soucie et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006. № 195. P. 172–177.

225. Neuromoridity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight / A. L. Adegbite et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. № 190. P. 156–163.

226. Nicolaides K., Syngelaki A., Poon L. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214 (1). P. 3–5.

227. Nicolaides K., Heath V., Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks. *Prenat Diagn.* 2002. № 22. P. 308–315.

228. Nikitina I. N., Kondratiuk V. K., Boychuk A. V. Comprehensive prevention of miscarriage in multiple pregnancies.

25-th European Congress of Obstetrics and Gynaecology in conjunction with 15-th Congress of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology : Abstract book, 17–21 May 2017. Antalya, 2017. P. 438–439.

229. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies / N. Fratelli, F. Prefumo, A. Fichera et al. *Early Hum Dev.* 2011. Vol. 87. P. 27–30.

230. Obiechina N. J., Okolie V., Eleje M. G. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital. *Int. J. Womens Health.* 2011. № 3. P. 227–230.

231. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy / L. Pourali, S. Ayati, S. Jelodar et al. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2016. № 14 (5). P. 317–322.

232. Ohta Y., Sato T., Iguchi T. Immunocytochemical Localization of Progesterone Receptor in the Reproductive Tract of Adult Female Rats. *Biology of reproduction.* 1993. Vol. 48. P. 205–213.

233. O'Connor C., Mc. Auliffe F. M., Breathnach F. M. Perinatal Ireland Research Consortium. Prediction of outcome in twin pregnancy with first and early second trimester ultrasound. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2013. Vol. 26. P. 1030–1035.

234. Ozdemirci S., Karahanoglu E. Influence of threatened miscarriage on pregnancy and early postpartum period: a case-control report. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. № 28. P. 1186–1189.

235. Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome / A. G. Sutcliffe et al. *BJOG*. 2001. Vol. 108. P. 1246–1250.

236. Patterns of second- and third-trimester growth and discordance in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort / O. T. Stirrup, A. Khalil, F. D'Antonio et al. *Fetal Diagn Ther*. 2017. 412 p.

237. Pepe M. S. Sample size based on the AUC. In: *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction*. Oxford, England: *Oxford University Press*. 2003. P. 224–227.

238. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / D. S. Santana et al. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018. Vol. 20, № 18 (1). 449 p.

239. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Am. Society of Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2012. № 98. P. 1103–1111.

240. Prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence / I. N. Nikitina, A. V. Boychuk, T. V. Babar, M. N. Dunaeva. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2016. № 7 (5). P. 764–771.

241. Prediction of risk of preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length / H. F. Anderson,

C. E. Nugent, S. D. Wanty, R. H. Hayashi. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. 859–67.

242. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins / A. Memmo, T. Dias, S. Mahsud-Dornan et al. *BJOG*. 2012. Vol. 119. P. 417–421.

243. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight / A. L. Adegbite, S. Castille, S. Ward, R. Bajoria. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005. № 119 (1). P. 47–55.

244. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters / Z. N. Dolgun et al. *Pak J Med Sci.* 2016. № 32 (4). P. 922–926. DOI: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.324.10409>.

245. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe TTTS / C. Vayssiere, A. Kohler, M. Kohler et al. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005. Vol. 26, Issue 4.

246. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis / J. E. Norman, F. Mackenzie, P. Owen et al. *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 2034–2040.

247. Rafael T. J., Berghella V., Alfirevic Z. Cervical stitch for preventing preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. № 10 (9). DOI: [10.1002/14651858.CD009166](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009166).

248. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy / C. Christine et al. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007. № 109. P. 35–38.

249. Reference curves of symphysis-fundus height in twin pregnancies / D. Staub et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2006. Vol. 128. P. 236–242.

250. Relationship of intertwin crown-rump length discrepancy to chorionicity, fetal demise and birth-weight discordance / A. Bhide, S. Sankaran, S. Sairam et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2009. Vol. 34. P. 131–135.

251. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery / E. Lopriore, E. Ortibus, R. Acosta-Rojas et al. *Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 113. P. 361–366.

252. Rizwan N., Abbasi R., Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2010. № 22 (2). P. 105–107.

253. Roman A., Rochelson B., Martinelli P. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 215 (1). P. 1–11.

254. Rossi A. C., D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a meta-analysis and review of literature. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 198. P. 147–152.

255. Ruano R., Fontes R., Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin: a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics*. 2005. Vol. 60 (5). P. 407–414.
256. Ruben A Quintero. Twin- Twin Transfusion Syndrome. 2007. 1st edition. 224 p.
257. Saccone G., Rust O., Althuisius S. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2016. Vol. 94 (4). P. 352–358.
258. Santana D. S., Cecatti J. G., Surita F. G. Twin pregnancy and severe maternal outcomes: the world health organization multicountry survey on maternal and newborn health. *Obstet. Gynecol*. 2016. Vol. 127 (4). P. 631–641.
259. Santana D. S., Surita F. G., Cecatti J. G. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018. № 40 (9). P. 554–562.
260. Santiago Garcia-Tizon Larroca, Ahmet Tayyar, Leona C. Poon. Competing risks model in screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers at 30–33 weeks' gestation. *Fetal Diagn. & Ther*. 2014. 36 p.
261. Saunders N. J., Snijders R. J., Nicolaides K. H. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1992. Vol. 166. P. 820–824.

262. Second-trimester estimated fetal weight and discordance in twin pregnancies: association with fetal growth restriction / N. S. Fox et al. *J. Ultrasound Med.* 2011. Vol. 30. P. 1095–1101.

263. Senat M. V. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 189, № 8.

264. Sepulveda W., Sebire N. J., Nicolaides K. H. The lambda sign in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996. № 8. 429 p.

265. Shiefa S., Amargandh M. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free β -Hcg for Down syndrome, Patau syndrome and Edward syndrome. *Indian J. Clin. Biochem.* 2013. № 28. P. 3–12.

266. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management / M. M. Wagner et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 201. P. 286–287.

267. Sichinava L., Panina O., Gamsakhurdiya K. Fetal growth discordancy in multiples. *Twin Research and Human Genetics.* Australian Academic Press Pty Ltd. (Australia). 2019. Vol. 20, № 6. P. 605–606.

268. Single intrauterine demise of one fetus and the risk of neurologic morbidity in multiple pregnancy / C. Berceanu, R. Bohiltea,

M. Cirstoiu et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. № 1. P. 352–359.

269. Skellern C. Y., Rogers Y., O’Callaghan M. J. A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants. *J Paediatr Child Health.* 2001. Vol. 37. P. 125–129.

270. Society for Maternal-Fetal Medicine Publication Committee. SMFM Clinical Guideline: twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. P. 3–18.

271. Sonography in Obstetrics and Gynecology. *Principles & Practice.* 6th edition. 2001. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Vol. 1. P. 702–710.

272. Soothill Clinical consequence of first-trimester growth discordance in twins / Jose’ L. Bartha, Yi Ling, Phillipa Kyle, W. Peter. *European Journal of Obstetrics of Gynecology and Reproductive Biology.* 2005. Vol. 119. P. 56–59.

273. Stamilio D. M., Fraser W. D., Moore T. R. Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 203. P. 3–16.

274. Staging of twin-twin transfusion syndrome / R. A. Quintero, W. J. Morales, M. H. Allen et al. *J. Perinatol.* 1999. № 19. P. 550–555.

275. Study the effect of the placental growth factors on the gestational process in multiple pregnancies / I. Nikitina,

V. Boiko, Y. Diadiushka, A. Boiko. *Topical issues of theoretical and clinical medicine*. Sumy : Sumy State University, 2018. P. 58.

276. Stricker N., Timmesfeld N., Kyvernitakis I. Vaginal progesterone combined with cervical pessary: a chance for pregnancies at risk for preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214 (6). 739–739.

277. Szekeres-Bartho J. Progesterone receptor mediated immunomodulation and anti-abortive effects. *The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology*. Solvey Pharmaceuticals Satelite Symposium. 2001. P. 573–577.

278. Tempelton A., Morris J. K. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 339. P. 573–577.

279. The problem of miscarriage in multiple pregnancy / V. I. Boiko, I. N. Nikitina, T. V. Babar, A. V. Boiko. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. LXXI, № 7. P. 1195–1199.

280. The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development / S. Golombok et al. *Human Reproduction*. 1996. № 11. P. 2324–2331.

281. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations / A. M. Siddappa, R. Rao, J. D. Long et al. *Neonatology*. 2007. № 1. P. 73–82.

282. The role of mode of conception in outcome of twin pregnancies / O. Shebl, T. Ebner, A. Sir et al. *Minerva Gynecol.* 2009. № 61 (2). P. 141–152.

283. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology / T. Kuwata, S. Matusubara, A. Ohkuchi et al. *Twin Res.* 2004. № 7. P. 223–227.

284. The prevalence of unplanned pregnancy ending in birth, associated factors, and health outcomes / J. Goossens, Y. Van Den Branden, L. Van der Sluys et al. *Hum Reprod.* 2016. № 33 (1). P. 80–84.

285. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: A prospective cohort study / L. Lewi, J. Jani, I. Blickstein. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008. Vol. 199. P. 514–518.

286. 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 / F. D’Antonio, A. Khalil, T. Dias. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2013. Vol. 41. P. 621–626.

287. Treyvaud K. The influence of multiple birth and breavement on maternal and family outcomes 2 and 7 years after very preterm brth / K. Treyvaud, A. C. Aldana, S. E. Scratch et al. *Early Hum Dev.* 2016. № 100. P. 1–5.

288. The association btween maternal height and pregnancy outcomes in twin gestations. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016. Vol. 29 (23). P. 3796–3799.

289. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders / K. R. Goetzinger et al. *Am. J. Obst. Gynecol.* 2009. Vol. 201, № 4. P. 421–426.

290. The Outcome of Monochorionic Diamniotic Twins Discordant at 11 to 13+6 Weeks' Gestation / Y. Zipori, K. Reidy, T. Gilchrist et al. *Twin Res Hum Genet.* 2016. Vol. 19 (6). P. 692–696.

291. The optimal gestational age for twin delivery / J. Robinson, B. Healy, T. Beatty, A. Cohen. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005. Vol. 193, Issue 6, № 1. P. 183.

292. Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome / F. Slaghekke, W. J. Kist, D. Oepkes et al. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2010. Vol. 27. P. 181–190.

293. Twin gestation and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants / R. Wadhawan, W. Oh, R. L. Perritt et al. *Pediatrics.* 2009. Vol. 123. P. 220–227.

294. Ultrasound and histological measurements of dividing membrane thickness in twin gestations / L. A. Bracero, C. Huff, M. J. Blitz et al. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016. P. 98–102.

295. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic

review and indirect comparison meta-analysis / A. Conde-Aguledo, R. Romero, K. Nicolaides et al. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013. Vol. 208, № 42. P. 1–18.

296. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix : a secondary analysis from a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial / E. A. de Franco, J. M. O'Brien, C. D. Adair et al. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007. Vol. 30, № 5. P. 697–705.

297. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity : a systematic review and meta analysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolades, A. Conde-Agudelo et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012. Vol. 206, № 2. P. 124.

298. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix / Z. Alfirevic et al. *Ultrasound Obst. Gynecol.* 2013. Vol. 4. P. 146–151.

299. Vogel J. P., Torloni M. R., Seuc A. Maternal and Perinatal Outcomes of Twin Pregnancy in 23 Low- and Middle-Income Countries. *PloS One*. 2013. Vol. 8 (8). P. 705–49.

300. Yagel S., Cohen S. M., Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19. P. 183–190.

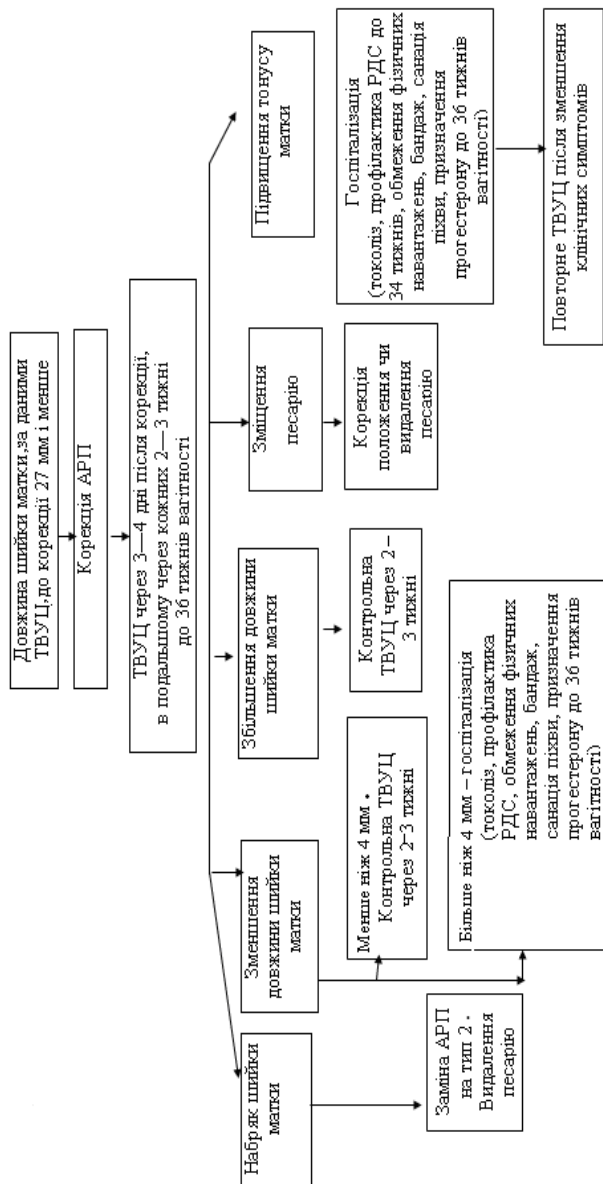
ДОДАТОК А

Прогностичне оцінювання шийки матки (за модифікованою шкалою Штембера) щодо розвитку істміко-цервікальної недостатності

	Оцінка в балах		
Ознака	0	1	2
Консистенція шийки матки	Щільна	Розм'якшена	М'яка
Довжина шийки матки (вагінальної частини)	2,5–3,0 см	1,5–2,4 см	< 1,5 см
Довжина шийки матки (за УЗД)	3–4 см	2–3 см	< 2,0 см
Стан цервікального каналу	Закритий	Ширина 1–2 см	Ширина > 2,0 см
Діаметр внутрішнього зіву (за УЗД)	Зімкнений	< 0,9 см	≥ 1,0 см
Кут нахилу шийки матки (за УЗД)	< 90°	90°	> 90°
Анамnestичний пізній викидень, ранні передчасні пологи, ПЦН в анамнезі	–	Один	Більше ніж один
Розміщення передлежачої частини І плода з двійнят	Над входом у малий таз	Притиснена до входу в малий таз	У площині входу в малий таз
Примітка. За умови сумарної оцінки > 6 балів показана корекція ПЦН для профілактики передчасних пологів за відсутності клінічних симптомів			

ДОДАТОК Б

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З БАГАТОПЛІДНІСТЮ З УЖОРОЧЕНОЮ ШИЙКОЮ МАТКИ. КОРИГОВАНОЮ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНИМ АКУШЕРСЬКИМ ПЕСАРИЄМ



ДОДАТОК В

Ускладнення перебігу вагітності

Показник	МД 1 (n = 32)	МД 2 (n = 42)	МД 3 (n = 72)	ДД 1 (n = 42)	ДД 2 (n = 46)	ДД 3 (n = 86)	Контрольна група (n = 40)
Несправжні перейми (до терміну 37 тижнів)	27 (84,4 %)	24 (57,1 %)	39 (54,2 %)*	29 (69,1 %)*	18 (39,1 %)*	31 (36,0 %)	9 (22,5 %)
ЗДА	17 (53,1 %)*	20 (47,6 %)	34 (47,2 %)	21 (50,0 %)*	22 (47,8%)*	42 (48,8 %)	13 (32,5 %)
Прееклампсія	23 (71,9 %)*	9 (21,4 %)*	16 (22,2 %)	17 (40,5 %)*	6 (13,0%)*	14 (16,3 %)	2 (5,0 %)
Кольпіт	17 (53,1 %)*	12 (28,6 %)*	21 (29,2 %)	18 (42,9 %)*	12 (26,1%)*	19 (22,1 %)	5 (12,5 %)
Гестаційний пієлонефрит	4 (12,5 %)*	5 (11,9 %)	8 (11,1 %)	5 (11,9 %)	6 (13,0%)	9 (10,5 %)	1 (2,5 %)
Безсимптомна бактеріурія	6 (18,75 %)*	6 (14,3 %)*	9 (12,5 %)	9 (21,4 %)*	7 (15,2%)*	11 (12,8 %)	2 (5,0 %)
Плацентарна дисфункція	18 (56,3 %)*	13 (31,0 %)	31 (43,1 %)	19 (45,2 %)	10 (21,7%)*	29 (33,7 %)	3 (7,5 %)
Затримка росту плода (плодів)	11 (34,4 %)	7 (16,7 %)	17 (23,6 %)	12 (28,6 %)	4 (8,7 %)	12 (13,9 %)	–
Дистрес плода під час вагітності	7 (21,9 %)*	4 (9,5 %)*	13 (18,1 %)	4 (9,5 %)*	2 (4,3 %)	4 (4,7 %)	–
Внутрішньоутробна загибель плода	1	–	2	2	–	1	–
* Достовірна відмінність із контрольною групою							

ДОДАТОК Г
Структура показань до кесарева розтину в обстежуваних групах

Показник	Монохоріальні діамніотичні двійнята (n = 146)			Дихоріальні діамніотичні двійнята (n = 174)			Контр. група (n = 40)
	МД 1 (n = 32)	МД 2 (n = 42)	МД 3 (n = 72)	ДД 1 (n = 42)	ДД 2 (n = 46)	ДД 3 (n = 86)	
Плановий кесарів розтин							
Тазове передлежання першого плода	–	7 (16,7 %)	14 (19,4 %)	4 (9,5 %)	7 (15,2 %)	19 (22,1 %)	–
Порушення кровотоку в артерії пуповини при ЗРП одного чи обох плодів	7 (21,9 %)	3 (7,1 %)	4 (5,6 %)	7 (16,7 %)	–	5 (5,8 %)	–
Рубець на матці	–	5 (11,9 %)	4 (5,6 %)	1 (2,4 %)	7 (15,2 %)	8 (9,3 %)	3 (7,5 %)
Ургентний кесарів розтин							
Дистрес плода	4 (12,5 %)	2 (4,8 %)	3 (1,4 %)	4 (9,5 %)	1 (2,2 %)	2 (2,3 %)	2 (5,0 %)
Передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти	1 (3,1 %)	2 (4,8 %)	4 (5,6 %)	4 (9,5 %)	2 (4,3 %)	3 (3,5 %)	1 (2,5 %)
Аномалії пологової діяльності, що не піддаються медикаментозній корекції	–	–	3 (4,2 %)	–	–	3 (3,5 %)	–
Невдала спроба комбінованого повороту другого плода за його поперечного положення	2	–	3 (4,2 %)	2 (4,8 %)	3 (6,5 %)	2 (2,3 %)	–

Наукове видання

Нікітіна Ірина Миколаївна,
Бойко Володимир Іванович,
Бойчук Алла Володимирівна,
Лобода Андрій Миколайович

**ПРОГНОЗУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА
АКУШЕРСЬКОЇ ТА ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ
В ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ**

Монографія

За загальною редакцією
доктора медичних наук І. М. Нікітіної

Художнє оформлення обкладинки І. М. Нікітіної
Редактори: Н. З. Клочко, С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання І. М. Нікітіної

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 18,6. Обл.-вид. арк. 21,2. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2017.