

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ФРАНЧУК МАРТА ОЛЕКСАНДРІВНА**

УДК: 618.25/.39:618.177-089.888.11]-084(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПРОФІЛАКТИКА ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**  
**У ЖІНОК З БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ,**  
**ЩО НАСТУПИЛА ВНАСЛІДОК ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ**  
**ТЕХНОЛОГІЙ, ЗА ДОПОМОГОЮ НЕІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ М. О. Франчук

Науковий керівник – **Маланчук Лариса Михайлівна**, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Франчук М. О.* Профілактика виникнення передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, за допомогою неінвазивних методів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2024.

У дисертації представлено дані та новий напрямок у вирішенні завдання сучасного акушерства – зниження частоти передчасних пологів, антенатальних і перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, що наступила внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, за допомогою вивчення рівня статевих і специфічних для вагітності гормонів у крові, особливостей анатомічної структури шийки матки, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також застосування розвантажувального акушерського песарію з метою профілактики виникнення передчасних пологів.

Дослідження включало 2 етапи. На першому етапі проводили ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених 490 жінок із багатоплідною вагітністю, розроджених у Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі за період із 2013 до 2019 року, в ході якого нами було встановлено, що за цей період передчасні пологи спостерігались у 188 (1,15 % від загальної кількості багатоплідності) жінок з багатопліддям. Здійснивши ретроспективний аналіз, було встановлено, що пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу

високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень у зв'язку із розвитком дисфункції шийки матки (29,0 %).

На другому етапі нами було проведене проспективне рандомізоване дослідження 100 жінок з багатоплідною вагітністю. У першу групу (35 жінок) ввійшли жінки з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), які отримували розроблений нами комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою попередження невиношування вагітності та акушерських і перинатальних ускладнень. У другу групу (35 жінок) ввійшли пацієнтки з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій, яким проводився загальноприйнятий менеджмент. Контрольна група складалась із 30 пацієнток з багатоплідною природньою вагітністю.

Групу виключення з дослідження склали пацієнтки, у яких були наявні: монохоріальна моноамніотична двійня (МХМАД), дихоріальна триамніотична трійня (ДХДАТ), коротка шийка матки, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) при попередніх вагітностях.

Запропонований клінічний супровід багатоплідної вагітності полягав у комплексі лікувально-профілактичних заходів попередження гестаційних та перинатальних ускладнень і невиношування вагітності в обстежуваних вагітних з багатопліддям внаслідок ДРТ, який ґрунтувався на засадах сучасного акушерства. Пацієнткам із багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, було проведено трансвагінальну цервікометрію в терміні 11-12 тижнів вагітності для визначення ризику невиношування, під час якої визначили маркери включення пацієнток в дослідження: довжина шийки матки 30 мм і більше, внутрішнє вічко закрите, цервікальний канал < 5 мм. Пацієнтки з короткою шийкою (< 25 мм) становили критерій виключення.

У терміні 14-16 тижнів вагітності жінкам здійснювалось дослідження стану мікробіому вагіни та проводилась повторна цервікометрія задля оцінки змін анатомічної структури шийки матки: в першій групі довжина

шийки матки в цих термінах становила ( $37,2 \pm 0,4$ ) мм, в другій групі – ( $38,5 \pm 0,5$ ) мм, у групі контролю – ( $39,1 \pm 0,6$ ) мм. З метою профілактики виникнення невиношування нами було запропоновано встановлення акушерського розвантажувального песарію вагітним з двійнями після застосування ДРТ в терміні 14–16 тижнів. З моменту введення вагітним песарію задля профілактики висхідного інфікування застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж 10 днів. В подальшому їм проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків кожні 2-3 тижні з метою контролю стану біоценозу піхви. Під час проведеної цервікометрії у 18-22 тижні вагітності були встановлені такі показники у жінок обстежуваних груп: у першій – ( $36,9 \pm 0,6$ ) мм, у другій – ( $37,6 \pm 0,7$ ) мм та у групі контролю – ( $38,3 \pm 0,5$ ) мм.

Нами була здійснена оцінка вікової категорії пацієток – середній вік обстежуваних вагітних коливався від 19 до 42 років. В контрольній групі він становив ( $29,7 \pm 5,32$ ) років, у двох основних групах – ( $29,8 \pm 4,72$ ) та ( $28,1 \pm 4,92$ ) років, відповідно.

Нами проведено оцінку стану гормонального гомеостазу при багатоплідній вагітності. Під час біохімічного скринінгу I триместру визначались рівні протейну-А плазми, асоційованого з вагітністю (РАРР-А), та хоріонічного гонадотопіну (ХГЛ) в сироватці крові. Рівні РАРР-А і ХГЛ у трьох групах перебували в межах норми для терміну гестації і були дещо нижчими в двох основних. Концентрація прогестерону в трьох групах відповідала нормативним показникам згідно терміну гестації. У другому триместрі вагітності у пацієток ми визначали рівень плацентарного лактогену (ПЛ) та естріолу, рівні яких у трьох групах практично не відрізнялись та відповідали нормі.

Під час визначення біоценозу піхви нормоценоз реєструвався у 13 (37,1 %) жінок I групи, у 10 (28,6 %) пацієток II групи та у 18 (60,0 %) вагітних

контрольної групи. Проміжний тип виявлявся у 8 (22,9 %) осіб I групи, у 6 (17,1 %) – другої та у 7 (23,3 %) – контрольної. Дисбіоз піхви діагностувався у 14 (40,0 %) вагітних I групи, у 16 (45,7 %) – II та у 5 (16,7 %) – контрольної. Вагініт не виявлявся у жодній із груп. Жінкам, що складала першу групу, перед встановленням акушерського песарію проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем для профілактики інфікування амніотичних оболонок.

Окрім того, здійснено оцінку функціонального стану фетоплацентарного комплексу за допомогою доплерометрії маткових артерій, судин пуповини плода, при яких не було встановлено патологічних відхилень.

Пацієнткам з багатопліддям, в яких було запідозрено попередній діагноз загрози передчасних пологів в терміні 24–33+6 тижнів нами проводився тест на визначення фетального фібрoneктину в цервіко-вагінальних виділеннях, “позитивний” результат якого вказує на ризик виникнення передчасних пологів.

Нами проведено детальну оцінку перебігу поточної вагітності. Під час дослідження було встановлено, що у 3-ох групах, окрім різноманітних гестаційних ускладнень, сумарно виникало 54 (54,0 %) випадки загрози передчасних пологів. Усім жінкам, яким було діагностовано загрозу передчасних пологів, проводилась терапія на пролонгування вагітності за чинними протоколами.

Згідно поставленого завдання, нами було проаналізовано акушерські та перинатальні наслідки у 70 жінок з двох досліджуваних груп та проведено порівняння результатів з вагітними контрольної групи. У першій групі передчасні пологи відбулись у 4 (11,4 %) вагітних. В однієї пацієнтки (2,8 %) в терміні 29 тижнів відбувся передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО). У 2 (5,7 %) вагітних розпочались спонтанні передчасні пологи в терміні 32 і 34 тижні, відповідно. В 1 (2,8 %) жінки відбувся гострий дистрес одного плода на тлі передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти в 35 тижнів.

У другій групі нами було отримано такі результати: у 27 (77,1 %) жінок відбулись передчасні пологи в терміні 24-36 тижнів. В 11 (31,4 %) вагітних відбувся ПРПО: в 3 (8,6 %) пацієток в терміні вагітності <28 тижнів, у 5 (14,3 %) – в терміні 28-31+6 тижнів, у 2 (5,7%) – в 32-33+6 тижнів та в 1 (2,8 %) – вже при майже доношеній вагітності – в 36-37 тижнів). У 14 (40,0 %) жінок передчасні пологи були спричинені функціональною неспроможністю шийки матки, тобто її дисфункцією: в 6-ти (17,1 %) жінок у терміні гестації <28 тижнів, у 5-ти (14,3 %) – в 28-31+6 тижнів та у 3-ох (8,6 %) – в 32-33+6 тижнів. У 2 (5,7 %) пацієток передчасне розродження було спровоковане дистресом обох плодів на тлі важкої прееклампсії (в 30 і 34 тижні, відповідно). Згідно оцінки отриманих результатів у контрольній групі, було встановлено, що передчасні пологи відбулись в 14 (46,7 %) жінок. В 1 (3,3 %) пацієтки відбулось передчасне розродження у зв'язку із дистресом обох плодів на тлі важкої прееклампсії в 30 тижнів. У зв'язку з розвитком дисфункції шийки матки передчасні пологи відбулись у 9 (30,0 %) пацієток: в 2 (6,7 %) – <28 тижнів, в 4 (13,3%) – в 28-31+6 тижнів та, відповідно, у 3 (10,0 %) – в 32-33+6 тижнів. У 4 (13,3 %) жінок передчасні пологи виникли у зв'язку з ПРПО в терміні 32-33+6 тижнів.

Оцінюючи показники новонароджених з I групи, було отримано наступні дані: вага у 62 (88,6 %) немовлят від доношеної вагітності коливалась в межах 2100-3700 г, у 8 (11,4 %), що народились передчасно, – в межах 1500-1890 г. Щодо аналізу стану новонароджених II досліджуваної групи, то результати не були позитивними, адже відсоток невиношування у ній був надзвичайно високим – 80,0 %. Таким чином, у 18 (25,7 %) новонароджених в термінах вагітності < 28 тижнів вага становила від 700 г до 1020 г, показники по шкалі Апгар у них були від 2 до 6 балів на 1-ій хвилині та від 4 до 7 балів на 5-ій хвилині. Вага у 20 (28,6 %) новонароджених в термінах вагітності 28-31+6 тижнів знаходилась в межах від 1100 г до 1450 г; у 14 (20,0 %) немовлят, народжених на 32-33+6 тижнів, вага становила від 1500 до 1950 г, у 2 (2,6 %)

новонароджених у терміні 34-36+6 тижнів вага була 2100-2800 г. У 16 (22,9 %) доношених новонароджених вага становила від 2100 г до 3400 г. При огляді новонароджених контрольної групи було отримано наступні дані: вага у 32 (53,3 %) доношених немовлят коливалась в межах 2000–3600 г. У 28 (46,7 %) недоношених новонароджених результати були такими: в 4 (6,7 %) немовлят, народжених в терміні вагітності <28 тижнів, вага становила – 780-1050 г, оцінка за шкалою Апгар була 3-6 балів на 1-ій та 5-7 на 5-ій хвиликах; вага у 10 (16,6 %) немовлят, народжених в терміні 29-32 тижні, коливалась в межах 1100-1600г, по Апгар 6-7 на 1-ій та 6-8 балів на 5-ій хвиликах; вага у 14 (23,3 %) немовлят, народжених у терміні 33-34 тижні була в межах 1650-1900 г.

Таким чином, запропонована нами методика дозволила знизити частоту негативних акушерських та перинатальних наслідків у жінок з багатопліддям після застосування ДРТ.

*Наукова новизна отриманих результатів.* У результаті проведеного дослідження уточнено основні фактори ризику розвитку передчасних пологів, які характерні саме для жінок з багатоплідною вагітністю. Встановлено, що найбільш вагомими є фактори функціонального характеру, такі як дисфункція шийки матки, що спричинена підвищенням внутрішньоматкового тиску на шийку матки при БВ, зокрема на внутрішнє вічко. Доповнено дані про вивчення рівнів статевих та специфічних для вагітності гормонів у крові, плацентарного лактогену у жінок з багатоплідною вагітністю, а також – визначення вагінального біотопу. Дістало подальшого розвитку вивчення анатомічної структури шийки матки у терміні вагітності 11-12 тижнів та 14-16 тижнів – задля встановлення ризику виникнення передчасних пологів.

Удосконалено комплекс профілактичних заходів щодо попередження розвитку невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ, а саме: розроблено методику профілактики виникнення передчасних пологів за допомогою встановлення акушерського

розвантажувального песарію жінкам з нормальними анатомічними структурами шийки матки у термінах вагітності 14-16 тижнів.

*Практичне значення отриманих результатів.* Встановлені фактори ризику виникнення передчасних пологів у жінок з багатопліддям сприяли розробці алгоритму обстеження та формування груп ризику. Обґрунтовано необхідність встановлення акушерського розвантажувального песарію жінкам з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, у термінах вагітності 14-16 тижнів з метою профілактики виникнення у подальшому передчасних пологів. Оптимізований менеджмент гестаційного перебігу, з урахуванням гормональних, мікробіологічних показників та даних функціонального стану фетоплацентарного комплексу, дозволив знизити частоту негативних акушерських та перинатальних наслідків у жінок з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

*Ключові слова:* вагітність, багатоплідна вагітність, передчасні пологи, безпліддя, невиношування вагітності, акушерський песарій, серкляж шийки матки, ІЦН, ДРТ, допоміжні репродуктивні технології, репродуктивне здоров'я, дисфункція плаценти, перинатальні ускладнення, дисфункція шийки матки, коротка шийка матки, непліддя.

## ANNOTATION

*Franchuk M. O.* Prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies due to assisted reproductive technologies using non-invasive methods. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD), specialty 222 – Medicine (22 Public Health). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.



Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

The dissertation presents data and a new direction in solving the task of modern obstetrics – reducing the frequency of premature births, antenatal and perinatal losses in multiple pregnancies, which occurred as a result of the use of assisted reproductive technologies, by studying the level of sex and pregnancy-specific hormones in the blood, the features of the anatomical structure the cervix, the functional state of the fetoplacental complex, as well as the use of a unloading obstetric pessary to prevent premature birth.

The study included 2 stages. At the first stage, a retrospective clinical and statistical analysis of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns of 490 women with multiple pregnancies born in the Ternopil Regional Clinical Perinatal Center for the period from 2013 to 2019 was carried out. During the retrospective analysis, we established that from 2013 to 2019 there were premature births in 188 (1,15 % of the total). After the retrospective analysis, it was found out that the patients with multiple pregnancies constitute a high risk group for the development of maternal and perinatal complications due to cervical dysfunction (29.0 %).

At the second stage, we conducted a prospective randomized study of 100 women with multiple pregnancies. The first group (35 women) included women with multiple pregnancies after ART, who received the complex of medical and preventive measures developed by us in order to prevent miscarriage and obstetric and perinatal complications. The second group (35 women) included patients with multiple births after the use of assisted reproductive technologies, which was carried out by generally accepted management. The control group consisted of 30 patients with multiple natural pregnancies.

Patients who were excluded from the study were: monochoric monoamniotic twins (MHMAT), dichoric triamniotic triplets (DHTAT), short cervix, isthmico-cervical insufficiency (ICI) in previous pregnancies.

The proposed clinical support for multiple pregnancy consisted in a complex of therapeutic and preventive measures to prevent gestational and perinatal complications and miscarriage in examined pregnant women with multiple births due to ART, which was based on the principles of modern obstetrics. Patients with multiple pregnancies following ART underwent transvaginal cervicometry at 11-12 weeks of gestation to determine the risk of miscarriage, during which markers for the inclusion of patients in the study were determined: cervical length 30 mm or more, inner eye closed, cervical canal  $< 5$  mm. Patients with a short neck ( $< 25$  mm) were excluded.

In the period of 14-16 weeks of pregnancy, women were examined for the state of the vaginal microbiome and repeated cervicometry was carried out to assess changes in the anatomical structure of the cervix: in the first group, the length of the cervix in these terms was  $(37.2 \pm 0.4)$  mm, in the second group –  $(38.5 \pm 0.5)$  mm, in the control group –  $(39.1 \pm 0.6)$  mm. In order to prevent the occurrence of miscarriage, we proposed the installation of an obstetric unloading pessary for pregnant women with twins after the use of ART in the period of 14-16 weeks. Since the introduction of pregnant pessary for the prevention of ascending infection we used vaginal gel containing decamethoxin, hyaluronic acid and lactate buffer, 8 ml once a day for 10 days. Subsequently, they conducted a regular bacteriological examination of vaginal smears every 2-3 weeks in order to monitor the state of vaginal biocenosis. During the cervicometry at 18-22 weeks of pregnancy, the following indicators were established in the women of the examined groups: in the first –  $(36.9 \pm 0.6)$  mm, in the second –  $(37.6 \pm 0.7)$  mm and in the control group –  $(38.3 \pm 0.5)$  mm.

We evaluated the age category of patients: the average age of the examined pregnant women ranged from 19 to 42 years. In the control group, it was  $(29.7 \pm 5.32)$  years, in the two main groups –  $(29.8 \pm 4.72)$  and  $(28.1 \pm 4.92)$  years, respectively.

We conducted an assessment of the state of hormonal homeostasis in multiple pregnancies. During the biochemical screening of the first trimester, the levels of plasma protein-A associated with pregnancy (PAPP-A) and chorionic gonadotropin (hCG) in the blood serum were determined. The levels of PAPP-A and hCG in the three groups were within the normal range for the gestation term and were slightly lower in the two main groups. The concentration of progesterone in the three groups corresponded to the normative indicators according to the term of gestation. In the second trimester of pregnancy in patients, we determined the level of placental lactogen (PL) and estriol, the levels of which in the three groups practically did not differ and corresponded to the norm.

When determining the biocenosis of the vagina, normocenosis was recorded in 13 (37.1 %) women of group I, in 10 (28.6 %) patients of group II and in 18 (60.0 %) pregnant women in control group. The intermediate type was detected in 8 (22.9 %) women of group I, in 6 women (17.1 %) in the second group and in 7 women (23.3 %) in the control group. Vaginal dysbiosis was diagnosed in 14 (40.0 %) pregnant women of group I, in 16 women (45.7 %) in the II group and in 5 women (16.7 %) in control group. Vaginitis was not detected in any of the groups. Women who made up the first group, before the establishment of the obstetric pessary, underwent preliminary sanitation of the infection, followed by bacteriological control to prevent infection of the amniotic membranes.

In addition, an assessment of the functional state was carried out using Dopplerometry of the uterine arteries, vessels of the umbilical cord of the fetus, in which no pathological abnormalities were established.

In patients with multiple births, in which a preliminary diagnosis of the threat of premature birth was suspected at 24-33 + 6 weeks, we conducted a test to determine fetal fibronectin in cervical-vaginal secretions, the "positive" result of which indicated the risk of premature birth.

We conducted a detailed assessment of the current pregnancy. During the study, it was found out that in 3 groups, in addition to various gestational

complications, a total of 54 (54.0 %) cases of the threat of premature birth occurred. All women who were diagnosed with the threat of premature birth were given therapy to prolong pregnancy according to the current protocols.

According to the task, we analyzed obstetric and perinatal outcomes in 70 women from two study groups and compared the results with pregnant women of control group. In the first group, premature birth occurred in 4 (11.4 %) pregnant women. In 5 (14.3 %) women in this group, premature rupture of the fertile membranes occurred, of which one patient (2.8 %) at 29 weeks. 2 (5.7 %) pregnant women began spontaneous preterm birth at 32 and 34 weeks, respectively. In 1 (2.8%) woman, acute distress of one fetus occurred against the background of premature detachment of a normally placed placenta at 35 weeks. In the second group, we obtained the following results: 27 (77.1 %) women had premature birth in the period of 24-36 weeks. Premature rupture of the fertile membranes occurred in 11 (31.4 %) pregnant women: in 3 (8.6 %) patients in gestation < 28 weeks, in 5 women (14.3 %) – in the period of 28-31 + 6 weeks, in 2 women (5.7%) – at 32-33 + 6 weeks and in 1 woman (2.8 %) – already with almost full-term pregnancy (at 36-37 weeks). In 14 (40.0 %) women, premature birth was caused by functional failure of the cervix, that is, its dysfunction: in 6 (17.1 %) women in the gestation period < 28 weeks, in 5 women (14.3 %) – at 28-31 + 6 weeks and in 3 women (8,6 %) – at 32-33 + 6 weeks. In 2 (5.7 %) patients, premature delivery was provoked by distress of both fetuses against the background of severe preeclampsia (at 30 and 34 weeks, respectively). According to the assessment of the results in the control group, it was found that premature birth occurred in 14 (46.7%) women. In 1 (3.3%) patient, premature delivery occurred due to distress of both fetuses against the background of severe preeclampsia at 30 weeks. Due to the development of cervical dysfunction, premature birth occurred in 9 (30.0 %) patients: in 2 (6.7 %) – < 28 weeks, in 4 (13.3%) – at 28-31 + 6 weeks and, accordingly, in 3 (10.0 %) – at 32-33 + 6 weeks of pregnancy. In 4 (13.3 %) women, premature birth occurred due to premature rupture of the fertile membranes at 32-33 + 6 weeks.

Assessing the indicators of newborns from group I, the following data were obtained: the weight of 62 (88.6 %) infants from full-term pregnancy ranged from 2100-3700 g, in 8 (11.4 %) born prematurely – within 1500-1890 g. Regarding the analysis of the condition of newborns of the II study group, the results were not positive, because the percentage of miscarriage in it was extremely high – 77.1 %. Thus, in 18 (25.7 %) newborns born at < 28 weeks, the weight ranged from 700 g to 1020 g, the Apgar scale indicators were from 2 to 6 points at the 1<sup>st</sup> minute and from 4 to 7 points at the 5<sup>th</sup> minute. Weight of 20 (28.6 %) newborns born at 28-31 + 6 weeks ranged from 1100 g to 1450 g; in 14 (20.0 %) infants born at 32-33 + 6 weeks, the weight ranged from 1500 to 1950 g, in 2 (2.6 %) newborns born at 34-36 + 6 weeks the weight was 2100-2800 g. In 16 (22.9 %) full-term newborns, the weight ranged from 2100 g to 3400 g. When examining newborns of the control group, the following data were obtained: the weight of 32 (53.3 %) full-term infants ranged from 2000-3600 g. In 28 (46.7 %) premature newborns, the results were as follows: in 4 (6.7 %) infants born at < 28 weeks, the weight was 780-1050 g, the Apgar score was 3-6 points at the 1<sup>st</sup> and 5-7 at the 5<sup>th</sup> minute; weight in 10 (16.6 %) babies born in the period of 29-32 weeks, ranged from 1100-1600g, Apgar 6-7 on the 1<sup>st</sup> and 6-8 points on the 5<sup>th</sup> minute; the weight of 14 (23.3 %) infants born at 33-34 weeks was in the range of 1650-1900 g.

Thus, the proposed technique allowed to reduce the frequency of negative obstetric and perinatal consequences in women with multiple births after the use of ART.

*Scientific novelty of the obtained results.* As a result of the study, the main risk factors for the development of premature birth, which are characteristic of women with multiple pregnancies, were clarified. It was found that the most significant are factors of a functional nature, such as cervical dysfunction, which is caused by an increase of intrauterine pressure on the cervix at multiple pregnancy, in particular on the inner eye. Data of the study of the levels of sexual and pregnancy-specific hormones in the blood, placental lactogen in women with multiple

pregnancy, as well as the definition of a vaginal biotope were supplemented. The study of the anatomical structure of the cervix during pregnancy at 11-12 weeks and 14-16 weeks was further developed to establish the risk of premature birth.

A set of preventive measures has been improved to prevent the development of miscarriage of multiple pregnancies that occurred after the use of ART, namely: a method for preventing the occurrence of premature birth by installing an obstetric unloading pessary for women with normal anatomical structures of the cervix in pregnancy periods of 14-16 weeks has been developed.

*The practical significance of the obtained results.* Established risk factors for premature birth in women with multiple births contributed to the development of the examination algorithm and the formation of risk groups. The necessity of establishing an obstetric unloading pessary for women with multiple pregnancies that occurred after the use of assisted reproductive technologies in pregnancy periods of 14-16 weeks in order to prevent the occurrence of premature birth in the future has been substantiated. Optimized management of the gestational course, taking into account hormonal, microbiological changes and violations of the functional state of the fetoplacental complex, allowed to reduce the frequency of negative obstetric and perinatal consequences in women with multiple births after the use of ART.

*Keywords:* pregnancy, multiple pregnancy, premature birth, infertility, miscarriage, obstetric pessary, cervical cerclage, ICI, ART, assisted reproductive technologies, reproductive health, placental dysfunction, perinatal complications, cervical dysfunction, short cervix of a uterus, infertility.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації*

1. Франчук, О. А., & Франчук, М. О. (2015). Застосування розвантажуючого акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю для профілактики невиношування і передчасних пологів. *Актуальні питання*

*педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 175–177. DOI: 10.11603/24116-4944.2015.2.4817

2. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., Франчук, О. А., & Мартинюк, В. М. (2021). Особливості перебігу багатоплідної вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок з дрт і використанням акушерського розвантажувального песарію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 120–124. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12604

1. Франчук, М. О., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій: її ризики, ускладнення, гестаційний перебіг та результати. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 153–158. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13012

2. Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 90–94. DOI: 10.11603/24116-4944.2023.1.13947

3. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність і розв’язання проблем її ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 24(1). 102–108. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.1.243617

4. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 85–91. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.2.13456

5. Франчук, О. А., Франчук, М. О., & Маланчин, І. М. (2017). Сучасні аспекти багатоплідної вагітності (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 124-128. DOI: 10.11603/24116-4944.2017.1.7372

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Франчук, М. (2015). Застосування розвантажуючого песарію "Юнона" при багатоплідній вагітності з метою профілактики передчасних пологів. *XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука, 13-15 квітня, Тернопіль. Тернопіль. (сс. 223).*

7. Франчук, М. (2021). Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок застосування ДРТ. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 12-14 квітня, Тернопіль. (сс. 108). Тернопіль.*

8. Франчук, М. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування ДРТ: ризики, ускладнення, перебіг та результати. *XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, 13-15 квітня, Тернопіль. (сс. 82–83) . Тернопіль.*

9. Франчук М. О., & Маланчук Л. М. (2023). Сучасні шляхи профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 червня. (сс. 96-97). Тернопіль.*

10. Франчук, М., & Франчук, У. (2023). Сучасні методи профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ. *XXVII Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою», 10-12 квітня. (сс. 99–100). Тернопіль.*



## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, скорочень, термінів	19
Вступ	21
Розділ 1 Сучасні погляди на перебіг багатоплідної вагітності (огляд літератури)	28
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	55
2.1 Дизайн дослідження	55
2.2 Методи дослідження	63
2.3 Статистична обробка отриманого матеріалу	76
Розділ 3 Ретроспективний аналіз перебігу вагітності й пологів у жінок із багатоплідністю	78
Розділ 4 Клінічна характеристика обстежуваних груп	87
Розділ 5 Перебіг багатоплідної вагітності після допоміжних репродуктивних технологій	97
5.1 Стан гормонального гомеостазу при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій	97
5.2 Мікробіоценоз статевих шляхів у обстежуваних	101
5.3 Ультразвукові маркери прогнозування передчасних родів	106
5.4 Оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу	112
5.5 Визначення фетального фібронектину в шийково-вагінальному секреті як предиктора передчасних пологів	118
Розділ 6 Оцінка ефективності оптимізованого комплексу розроблених лікувально-профілактичних заходів на перебіг гестаційного процесу та попередження передчасних пологів у вагітних з багатопліддям після допоміжних репродуктивних технологій	122
6.1 Перебіг вагітності у пацієнок обстежуваних груп	122
6.2 Акушерські і перинатальні наслідки у вагітних які отримували розроблений комплекс лікування	130

6.3 Оцінка стану новонароджених	135
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	140
Висновки	148
Практичні рекомендації	150
Список використаних джерел	151
Додатки	182

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АРП – акушерський розвантажувальний песарій

АФП –  $\alpha$ -фетопротеїну

БВ – багатоплідна вагітність

БПП – біофізичний профіль плода

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ДХДАД – дихоріальна диамніотична двійня

ДХДАТ – дихоріальна триамніотична трійня

ЗРП – затримка росту плода

ІР – індекс резистентності

ІЩН – істміко-цервікальна недостатність

КТГ – кардіотографія

МГВ – малий для гестаційного віку

МХМАД – монохоріальна моноамніотична двійня

МХДАД – монохоріальна диамніотична двійня

ПЕ – перенесення ембріонів в порожнину матки

ПІ – пульсаційний індекс

ПЛ – плацентарний лактоген

ПП – передчасні пологи

ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок

РДС – респіраторний дистрес-синдром

СДС – систоло-діастолічне співвідношення

СМЯ – середня мозкова артерія

УЗД – ультразвукове дослідження

ФПД – фетоплацентарна дисфункція

ФПК – фетоплацентарний комплекс

ЦПВ – церебро-плацентарне відношення

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ШМ – шийка матки

fFN – фетальний фібронектин

РАРР-А – протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Вирішення проблеми невиношування багатоплідної вагітності є одним із найбільш актуальних питань у сучасному акушерстві. Зростання кількості випадків багатоплідної вагітності в останні десятиліття пов'язано зі збільшенням числа пацієнток з непліддям та розвитком сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [11, 54, 84, 229]. Частота багатоплідної вагітності, за даними ВООЗ та різних авторів, у світі складає від 1,5 % до 2,5 % випадків від загальної кількості [14, 20, 119]. Та оскільки багатоплідна вагітність є вагітністю високого ризику і належить до розділу патологічного акушерства, її діагностика, менеджмент гестаційного періоду та розродження є актуальними завданнями для сучасних акушерства і перинатології [1, 51, 53, 60, 123]. Навіть при наявному розвитку медицини на теперішній час, перинатальна смертність при багатоплідній вагітності у 5 разів вища, ніж при вагітності одним плодом, внутрішньоутробна загибель плода вища у 4 рази, а неонатальна летальність – у 6 разів. [2, 14, 101, 109]. У 10-25 % всіх багатоплідних вагітностей має місце невиношування і, як наслідок цього, передчасні пологи [16, 23, 33, 83, 84,]. Одними із причин настання передчасних пологів при багатоплідді є: передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО), функціональна неспроможність шийки матки, а також дострокові розродження у зв'язку з розвитком гестаційних ускладнень. Недостатність секреції прогестерону під час вагітності теж може ініціювати загрозу її переривання і розвиток передчасних пологів. Не зважаючи на чисельні спроби покращення методів профілактики передчасних пологів, багатоплідна вагітність до цього часу залишається провідним фактором ризику їх виникнення. Відомо, що причиною у 15-20 % пізніх мимовільних викиднів і 30-35 % спонтанних передчасних пологів є дисфункція шийки матки [9, 25, 158, 159]. А частота її виникнення при вагітності після ДРТ складає 20,6 %,

тоді як після спонтанної вагітності – 4,4 % [3, 9]. Її особливістю є пізня поява, що, можливо, пов'язано з пролонгованою підтримкою індукованої вагітності або патогенетично може мати місце поєднання декількох факторів. В даний час використовують два основні шляхи корекції неспроможності шийки матки: хірургічний і консервативний. До хірургічного відносять трансвагінальний серкляж, а до консервативного – дотримання ліжкового режиму, токолітичну і гормональну терапію, а також застосування акушерського песарію [9, 25, 192]. Клінічними дослідженнями було доведено ефективність застосування прогестерону [3, 4, 112, 115, 122], використання цервікального серкляжу [9, 18, 42, 102] та акушерського розвантажувального песарію для профілактики передчасних пологів [11, 18, 116, 121, 124]. Акушерський песарій, за даними літератури, є найбільш використовуваним серед акушерів-гінекологів, оскільки застосування даного способу корекції дисфункції шийки матки має ряд переваг порівняно з іншими, а саме: неівазивність, проста методика встановлення і видалення, яка проводиться амбулаторно і не потребує анестезії та можлива в різні терміни гестації – від 14 до 34 тижнів, а сама процедура легко переноситься пацієнтками [49, 52, 216]. Згідно літературних даних, використання песарію значно знижує частоту спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів у вагітних двійнею з дисфункцією шийки матки [49, 52, 220]. Ефективність, простота і доступність даного методу дозволяють широко використовувати його для жінок з групи високого ризику розвитку дисфункції шийки матки, до якої і відносяться вагітні після ДРТ [49, 52, 219, 220]. А застосування акушерського песарію в комбінації з вагінальною формою прогестерону при БВ у жінок з безсимптомною дисфункцією шийки матки сприяє пролонгуванню вагітності та покращенню перинатальних наслідків [85, 99, 136, 152]. На даний час існує недостатньо інформації стосовно попередження невиношування вагітності у жінок з багатопліддям, вагітність яких настала після лікування неплоддя і застосування методів ДРТ, оскільки дослідження включають переважно

вагітних із групи високого ризику виникнення передчасних пологів, основним критерієм якої є наявність таких пологів в анамнезі або переривання попередньої вагітності в другому триместрі. Таким чином, постає необхідність розробки обґрунтованого комплексного медичного супроводу задля зниження негативних акушерських та перинатальних наслідків у пацієнок, в яких багатоплідна вагітність наступила за допомогою ДРТ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 «Порушення репродуктивного здоров'я жінки на тлі коморбідної патології та його корекція» (державний реєстраційний номер 0121U108167).

**Мета дослідження.** Зниження частоти передчасних пологів, антенатальних і перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, що наступила внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, на основі вивчення рівня статевих та специфічних для вагітності гормонів у крові, особливостей анатомічної структури шийки матки, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також – застосування розвантажувального акушерського песарію з метою профілактики виникнення передчасних пологів.

**Завдання дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз причин та наслідків передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю за статистичними даними Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» за період з 2013 по 2019 р.

2. Визначити рівні статевих та специфічних для вагітності гормонів у крові, плацентарних білків і оцінити мікробіоценоз піхви при багатоплідній вагітності, що наступила внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

3. Дослідити особливості анатомічної структури шийки матки у пацієнок із багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, в терміні 11–12 тижнів (з повторним проведенням на 14-16 тижні) вагітності для визначення ризику невиношування за допомогою проведення ультразвукової трансвагінальної цервікометрії.

4. Провести порівняльну оцінку функціонального стану фетоплацентарного комплексу у респондентів з груп дослідження з багатоплідною вагітністю за допомогою ультразвукового дослідження, кардіотокографії, доплерометрії, даних фетометрії і біофізичного профілю плодів (БПП).

5. Розробити та впровадити запропонований нами метод профілактики передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок ДРТ.

*Об'єкт дослідження:* Жінки з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження:* перебіг вагітності та пологів у жінок з багатоплідною вагітністю після застосування ДРТ, гормональний фон, мікробіоценоз піхви, анатомічна структура шийки матки, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, стан плодів та новонароджених.

*Методи дослідження:* ретроспективний аналіз для виявлення чинників ризику розвитку передчасних пологів у жінок з багатопліддям; загально-клінічні; інструментальні: ультразвуковий – для верифікації діагнозу багатоплідної вагітності, оцінки анатомічної структури шийки матки, стану фетоплацентарного комплексу; доплерометрія – для аналізу кровоплину в судинах фетоплацентарного комплексу; біофізичний профіль плода (БПП), фетометрія – для оцінки стану плодів; імуноферментний: вивчення рівнів естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену; бактеріоскопічний та



бактеріологічний – дослідження піхвового середовища; статистичний – для математичної обробки результатів досліджень.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У результаті проведеного дослідження уточнено основні фактори ризику розвитку передчасних пологів, які характерні саме для жінок з багатоплідною вагітністю. Встановлено, що найбільш вагомими є фактори функціонального характеру, такі як дисфункція шийки матки, що спричинена підвищенням внутрішньоматкового тиску на шийку матки при БВ, зокрема на внутрішнє вічко. Доповнено дані про вивчення рівнів статевих та специфічних для вагітності гормонів у крові, плацентарного лактогену у жінок з багатоплідною вагітністю, а також – визначення вагінального біотопу. Дістало подальшого розвитку вивчення анатомічної структури шийки матки у терміні вагітності 11-12 тижнів та 14-16 тижнів – задля встановлення ризику виникнення передчасних пологів.

Удосконалено комплекс профілактичних заходів щодо попередження розвитку невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, а саме: розроблено методику профілактики виникнення передчасних пологів за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію жінкам з нормальними анатомічними структурами шийки матки у термінах вагітності 14-16 тижнів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлені фактори ризику виникнення передчасних пологів у жінок з багатопліддям сприяли розробці алгоритму обстеження та формування груп ризику. Обґрунтовано необхідність встановлення акушерського розвантажувального песарію жінкам з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ, у 14-16 тижнів з метою профілактики виникнення у подальшому передчасних пологів. Оптимізований менеджмент гестаційного перебігу, з урахуванням гормональних, мікробіологічних змін та порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, дозволив знизити частоту негативних

акушерських та перинатальних наслідків у жінок з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Результати дослідження впроваджені в практику комунальних некомерційних підприємств: «Київський міський пологовий будинок № 1», «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради»; товариств з обмеженою відповідальністю: «Клініка професора С. Хміля у Тернополі», «Клініка професора С.Хміля у Львові».

Матеріали роботи використовуються в освітньому процесі кафедр: акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету; акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології № 2, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Автором спільно з науковим керівником визначено напрямок дослідження, мету, завдання, обрано методи дослідження, а також розроблено дизайн наукової роботи. Здобувачем самостійно проведено пошук та аналіз літератури, виконано ретроспективний розбір архівного матеріалу, підбір тематичних пацієнток та їх клінічне обстеження. Самостійно виконано забір матеріалу для імуноферментного бактеріоскопічного і бактеріологічного досліджень. Всі інструментальні дослідження проведені при безпосередній участі автора. Здобувачем самостійно проведено всі маніпуляції згідно запропонованого методу профілактики передчасних пологів. Здобувачем самостійно написано всі розділи дисертації, проведено статистичну обробку даних. Разом з науковим керівником сформульовано

висновки та практичні рекомендації. Автором особисто підготовлено наукові статті та тези за матеріалами дисертаційної роботи.

**Апробація матеріалів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи представлені на XIX Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених присвяченому пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2015 р.), Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів у клінічну практику» (м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.), XXV міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.), XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.), XXVII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.), підсумковій LXVI науково-практичній конференції (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А.Ю.Франчука» (Тернопіль, 24-25 листопада 2023 р.).

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 195 сторінках та складається із вступу, семи розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 229 бібліографічних описів (93 – кирилицею, 136 – латиницею), та додатків. Робота ілюстрована 24 таблицями та 46 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 45 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПЕРЕБІГ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вирішення проблеми невиношування багатоплідної вагітності (БВ) є одним із найбільш актуальних питань для сучасного акушерства. Зростання кількості випадків БВ в останні десятиліття пов'язано зі збільшенням числа пацієнток з непліддям та розвитком сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [ 15, 46, 54, 229]. Частота багатоплідної вагітності, за даними ВООЗ та різних авторів, складає від 1,5 % до 2,5 % випадків від загальної кількості [32, 63, 70, 115, 119]. За останні 15-20 років кількість БВ і, відповідно, пологів прогресивно зростає по всьому світу. За даними літератури, поширення БВ у світі досягнула масштабу епідемії [14, 20, 32, 113, 123]. БВ в Україні становить 8,7 на 1000 пологів. Лише за останні п'ять років кількість двійнят зросла більше ніж на 20 %, а трійнят народжується на 21 % більше [2, 108]. Не останнє місце серед факторів, що сприяють народженню двійні, займає спадковість, яка передається по жіночій лінії [2, 14]. Раніше багатоплідність зустрічалася частіше у родинах, де один із батьків або обоє народились від БВ, проте в останнє двадцятиріччя частота та структура такої вагітності зазнала суттєвих змін [35, 78, 79, 125]. У 60–70 % випадків БВ пов'язана з використанням в програмах ДРТ індукції овуляції (ІО), стимуляції суперовуляції (ССО), екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), перенесення ембріонів в порожнину матки (ПЕ) [126].

Демографічна політика держави може бути успішною лише при створенні умов, при яких кожна вагітність закінчувалася б народженням живих здорових дітей. У суспільстві актуальним питанням є безплідний шлюб та впровадження сучасних методів лікування непліддя [19, 37, 39, 75]. ДРТ частіше призводять до БВ, оскільки не рідко проводиться пересадка двох та більше ембріонів в порожнину матки [2, 78, 79, 93]. Відомо, що в сім'ях, де є

близнюки, цей феномен зазвичай повторюється в поколіннях. В даний час багато жінок народжують дітей в більш пізньому віці. У жінок, що вагітні вперше у віці 35 і більше років, частіше зустрічається багатоплідна вагітність [11, 125, 131]. Таким чином, предикторами, що призводять до зростання БВ є: вік вагітних (після 35 років), використання гормональних препаратів в лікуванні непліддя, гормональна контрацепція, суперовуляція, ДРТ [11, 12]. В той же час при багатоплідді збільшується і частка ускладнень під час вагітності та в пологах, зростають перинатальні втрати, які корелюють з кількістю плодів та віком жінки [ 66, 73, 89, 212].

Допоміжні репродуктивні технології використовуються в усьому світі для лікування безпліддя [19, 74, 90, 92, 106]. Незважаючи на те, що ДРТ є дієвим методом для безплідних пар, щоб мати дітей, вони пов'язані з численними ризиками, такими як: вроджені вади розвитку, хромосомні аберації та багатоплідна вагітність [32, 47, 51, 104, 105]. Щоб підвищити успіх ДРТ, протягом циклу переносять більше одного ембріона, що підвищує ризик багатоплідної вагітності та, відповідно, багатоплідних пологів. Повідомляється, що відсоток народження двійні в США та Європі становить 20-30 %; частота пологів трійнею коливається від 2,2-6 % у пар, які пройшли цикли ДРТ. Цей показник становить 1-2 % у спонтанних зачаттях [11, 20, 32, 47, 51]. За даними літератури, БВ у групі жінок, в яких вагітність наступила за допомогою ДРТ, гестаційний перебіг частіше ускладнюється гестаційною гіпертензією, передчасними пологами (ПП), затримкою росту плодів, низькою вагою дітей при народженні, зростання перинатальної смертності та захворюваності в порівнянні з групою, де вагітність наступила спонтанно [10, 18, 61, 69, 127]. За даними рандомізованих когорт таких досліджень, середній термін тривалості вагітності становив 35 тижнів для вагітних двійнею та 32 тижні – трійнею [82, 101, 102].

Як вказано вище, фактором виникнення багатопліддя є вік вагітної, оскільки БВ частіше реєструється у жінок старше 35 років. Таким чином, у

старшій віковій групі (вік після 35 років) частка вагітностей, що настали в результаті ДРТ, вища, ніж у більш молодому віці. Цей факт пов'язують з більш високим рівнем ФСГ у жінок цієї вікової категорії [1, 6, 38, 95, 132]. Окрім впливу зростання репродуктивного віку жінок, збільшення випадків багатопліддя пов'язане також із поширенням та вдосконаленням методів ДРТ, використанням гормональних препаратів з метою індукції овуляції і стимуляції суперовуляції для лікування безпліддя та широким застосуванням контрацепції, після відміни якої відбувається спонтанне дозрівання двох і більше фолікулів [64, 66, 73, 82, 101]. Причинами БВ може бути наявна супутня соматична патологія, гінекологічні захворювання у жінок, які потребували застосування ДРТ [8, 17, 22, 28, 36, 45, 53, 55]. Оскільки БВ є вагітністю високого ризику та належить до розділу патологічного акушерства, її діагностика, менеджмент гестаційного періоду та розродження є актуальними проблемами сучасного акушерства і перинатології [48, 58, 68, 84, 98]. БВ є одним із провідних чинників перинатальної патології. Перинатальні ускладнення і смертність при такій вагітності складають 10 %, що перевищує рівень ускладнень при одноплідній вагітності в 3-4 рази [7, 10, 61, 62, 122]. А монохоріальна моноамніотична вагітність є найбільш прогностично несприятливою з усіх БВ [30, 59, 71, 132].

Надзвичайно актуальним є питання необхідності розвитку системи акушерського супроводу для забезпечення безпечного материнства при багатоплідді [32, 57, 77, 86, 108]. Рекомендації міжнародних наукових товариств розглядають питання діагностики, скринінгу та лікування близнюків, а також час та спосіб розродження. Багатоплідні вагітності можна класифікувати як дихоріальні диамніотичні, монохоріальні диамніотичні і моноамніотичні, які завжди є монохоріальними [2, 47, 60, 61, 69]. Вагітність двійнею може бути конкордантною (уражені обидва близнюки) або дискордантною (уражений лише один з двійні) через хромосомні дефекти, вади розвитку, обмеження росту та гемодинамічні розлади. Хоріонічність є

прогностично найбільш значущим параметром. Монохоріальні близнюки мають значно вищі ризики внутрішньоутробної захворюваності та смертності порівняно з дихоріальними. Зокрема, загальні аспекти вагітності двійнею, такі як визначення терміну, хоріальності та амніальності, терміну вагітності для виявлення хромосомних дефектів, інвазивної пренатальної діагностики, розбіжностей внутрішнього діаметру плідного яйця або куприково-тім'яного розміру у першому триместрі, ранньої діагностики анатомічних дефектів плода та ведення близнюків з аномаліями, включаючи селективний фетоцид, скринінг другого триместру та ведення передчасних пологів, лікування внутрішньоутробних ускладнень. Слід звернути увагу на селективне обмеження росту при БВ, лікування близнюків, що вижили після смерті співблизнюка. Ускладнення, що вражають виключно монохоріальних близнюків, включають в себе: синдром перетікання крові від плода до плода, несприятливий прогноз життєздатності, застосування лазерної терапії, ранні терміни пологів, ризики аномалій головного мозку та затримки неврологічного розвитку, подвійна послідовність анемії-поліцитемії та подвійна зворотня артеріальна перфузія [10, 122]. Це стосується монохоріальних плодів, а також зрощених близнюків. Окрім цього, складним також є ведення та розродження вагітних з дихоріальною двійнею. Даним питанням присвячено Накази МОЗУ та чисельні міжнародні рекомендації та настанови щодо тактики ведення. (ISUOG, NICE) [109, 110, 112].

Як відомо, БВ належить до групи високого ризику та характеризується значними ускладненнями під час гестації, пологів і післяпологового періоду, оскільки вона може супроводжуватись розвитком цілого ряду специфічних і неспецифічних ускладнень. [7, 30, 59, 61, 62]. Відомий факт: чим старший вік вагітної, тим вищий ризик виникнення хромосомних аномалій у плодів і ризик розвитку акушерських ускладнень (викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробна затримка росту плодів, антенатальна загибель, передлежання плаценти і передчасне її відшарування, розвиток гестаційної

гіпертензії і прееклампсії, висока перинатальна смертність, вроджені аномалії розвитку плодів) [30, 59, 82, 215, 218]. Навіть при сучасному розвитку медицини, перинатальна смертність при БВ у 5 разів вища, ніж при вагітності одним плодом, внутрішньоутробна загибель плода вища у 4 рази, а неонатальна летальність – у 6 разів. [2, 14, 101, 109, 133]. Таким чином, ризик виникнення ускладнень при БВ напряду залежить від кількості плодів, а також – віку вагітної. Тип плацентації теж впливає на частоту ускладнень. Так, при монозиготній двійні ці показники в 2-3 рази вищі, ніж при дизиготній [2, 109, 131, 221, 222]. При БВ у порівнянні з одноплідною вагітністю ускладнення виникають значно частіше, розпочинаються на ранній гестації і характеризуються тяжким та досить тривалим перебігом. Найчастішими ускладненнями є: анемія вагітних, прееклампсія, плацентарна дисфункція із затримкою розвитку плодів, дискордантний ріст, вроджені вади розвитку [7, 10, 30, 101, 177]. Предикторами розвитку прееклампсії при БВ є анамнестичні дані про еклампсію чи прееклампсію при попередніх вагітностях. В рекомендаціях по веденню вагітних з БВ вказано про проведення скринінгу на прееклампсію. Згідно останніх наукових повідомлень, БВ є фактором ризику плацентарної дисфункції (ПД) і її частота становить 34 % при монохоріальній двійні та 23 % – при дихоріальній. ПД може виникати при ускладненій вагітності (гестози, внутрішньоутробне інфікування, соматичні захворювання матері) і призводить до антенатальних втрат та ускладнень в пологах і післяпологовому періоді [43, 60, 87, 88, 91]. При БВ порушення функції плаценти вкрай негативно впливає на стан плодів – ПД має тривалий перебіг та супроводжується розладами мікроциркуляції в плаценті і дистресом плодів [137, 178, 180, 181, 222, 225]. При БВ плацентарна дисфункція зустрічається в 10 разів частіше, ніж при одноплідній і діагностика її супроводжується певними труднощами, в основному за відсутності чітких критеріїв про особливість росту плодів при фізіологічному перебігу БВ [2, 43, 44, 56, 60, 147]. Основним діагностичним критерієм важкості ПД є затримка



росту плодів та УЗД плацентометрія товщини, площі і ступеня зрілості плаценти [60, 61, 97, 100, 118, 143]. За даними літератури, від 50 % до 100 % БВ супроводжується анемією, коли рівень гемоглобіну знижується до 110 г/л і нижче [3, 4].

Дослідження рівня гормонів фетоплацентарного комплексу допомагає оцінити функцію плацент, внутрішньоутробний стан плодів та сформувати групи ризику акушерської та перинатальної патології. З цією метою вивчають рівні ПАПП-у, альфа-фетопротейну, естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену [128]. Патологічні зміни вищевказаних гормонів свідчать про порушення компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід в різні терміни вагітності та прогнозувати ризики розвитку гестаційних ускладнень [1, 6, 95, 120, 126]. Дані літератури свідчать, що рівні плацентарних гормонів достовірно вищі при БВ порівняно з одноплідною [1, 4, 14, 95, 120]. Прогестерон – гормон вагітності, який зберігає та пролонгує вагітність. Показник даного гормону достовірно вищий при БВ в порівнянні з одноплідною вагітністю. Також він є вищим при дихоріальній діамніотичній двійні в порівнянні з монохоріальними двійнями, що пов'язано з більшою площею плаценти при дихоріальності [1, 4, 6, 18, 128, 226, 227, 228]. Рівень прогестерону збільшується зі зростанням терміну гестації та знижується при загрозі переривання вагітності.

Плацентарний лактоген при нормальній вагітності динамічно зростає. Зниження його рівня є маркером оцінки функції плаценти, прогнозування гестаційних ускладнень, дистресу плодів [13, 15, 22, 26, 172, 173, 223, 224]. Рівень плацентарного лактогену індивідуальний та варіабельний при БВ. Згідно даних літератури, зниження гормонопродукуючої функції плаценти в вагітних з укороченою шийкою матки є прогностичною передумовою для формування плацентарної дисфункції [43, 44]. Прогностично значущим предиктором функціонального стану плаценти є рівень плацентарного лактогену та естріолу. Естріол – гормон для підтримки та розвитку вагітності.

Динаміка його росту прямо пропорційна прогресуванню вагітності з максимальним рівнем в третьому триместрі. Біохімічний пренатальний скринінг другого триместру включає визначення естріолу, альфа-фетопротеїну, бета-хоріонічного гонадотропіну та є маркером наявності хромосомної патології, стану плода та комплексу мати-плацента-плід [2, 3, 80]. Низький рівень естріолу при БВ свідчить про декомпенсацію гормоносинтезуючої функції плаценти і є предиктором розвитку плацентарної дисфункції та патологій плода (затримки росту плода, хромосомної патології, патології наднирникових залоз) [7, 20, 26, 51]. Багатоплідна вагітність досить часто ускладнюється анемією. При цьому порушується основна функція еритроцитів – постачання кисню до тканин організму, що призводить до гіпоксії [15, 22, 35]. Залізодефіцитна анемія призводить до гіпоксії, гіпотрофії та анемії плодів [35, 91].

Однією із найбільш актуальних проблем сучасного акушерства залишається проблема невиношування вагітності. У 10-25 % всіх БВ має місце невиношування і, як наслідок цього, передчасні пологи (ПП) [23, 34, 67, 72, 83, 114]. Недоношеність служить основною причиною смертності серед новонароджених а також зрозуміло, що надзвичайно складно виходжувати дітей з критично низькою масою тіла [33, 52, 69, 82, 99]. У той же час передчасні пологи залишаються актуальною проблемою сучасного акушерства. Таким чином, висока частота розвитку перинатальних ускладнень при БВ в основному пов'язана з передчасними пологами (практично кожна друга вагітність закінчується раніше 36 тижнів) [40, 41, 84, 111, 121]. Причиною тому є складність у визначенні груп високого ризику під час обстеження вагітних [16, 75, 111, 121]. ПП підвищують перинатальну захворюваність на 30 %. Це вимагає значних фінансових затрат на виходжування недоношених новонароджених, в зв'язку з чим зниження частоти ранніх і дуже ранніх ПП у цієї категорії вагітних – важливе завдання акушерів-гінекологів [1, 80, 81, 85]. За даними американських вчених, частота

ПП при БВ складає 59 %: ПП до 32 тижнів вагітності – 11 %, при цьому в 55 % двійнят – низька маса тіла при народженні і дуже низька – у 10 % [1, 42, 83, 102, 107]. Малюкова смертність серед БВ значно вища, ніж при вагітності одним плодом, в першу чергу також по причині недоношеності [52, 75, 111, 177]. Обмеження росту плода сприяє підвищенню перинатальної смертності та захворюваності, пов'язаної з вагітністю двійнею [52, 74, 75, 171]. Регулярний ультразвуковий моніторинг для виявлення затримки розвитку плода є важливою складовою допологового догляду за плодами при БВ. Прийнято вважати, що плоди з БВ мають різні траєкторії росту приблизно з 28-30 тижня вагітності і народжуються меншими порівняно з одноплідними. Незважаючи на цю добре встановлену різницю у зростанні плоду, вагітність двійнею традиційно ведеться за допомогою стандартів росту, розроблених для одноплідної вагітності. Численні нещодавні дослідження продемонстрували вагомі аргументи на підтримку використання специфічних стандартів росту близнюків, але клінічного впровадження все ще бракує. Застосування стандартів росту одноплідної дитини до вагітності двійнею збільшує аномальний темп росту, і останні клінічні дані декількох досліджень свідчать про те, що вони є надто жорсткими для класифікації близнюків. Зв'язок між несприятливими перинатальними та материнськими наслідками, такими як перинатальна смерть, передчасні пологи, госпіталізація у відділення неонатального догляду, гіпертензивні розлади вагітності та комплексна неонатальна захворюваність, є більш значним, якщо класифікація проводиться за цими стандартами для двійні в порівнянні з одноплідними. Різні предиктори та граничні значення можуть бути корисними для прогнозування великої дискордантності між близнюками при народженні у дихоріальних близнюків на різних термінах вагітності [172-176]. Точніше використовувати дискордантність біпаріетального діаметра та окружності голови на початку другого триместру, дискордантність довжини плечової кістки в кінці другого

триместру та очікувану дискордантність маси плода в третьому триместрі [125, 168, 170, 206].

У безсимптомних жінок із багатоплідною вагітністю та дисфункцією шийки матки профілактичне використання цервікального песарію може зменшити частоту виникнення передчасних пологів. Адже саме ПП є основною причиною неонатальної смертності та інвалідності у дітей, які вижили. Хоча двійні зустрічаються в 1,5 % випадків вагітності, на них припадає близько 25 % передчасних пологів. БВ пов'язана із зростанням частоти загрози переривання вагітності та передчасними пологами, що призводить до перинатальної захворюваності та, відповідно, смертності [74, 75, 102, 107, 111]. За оцінками ВООЗ, 15 млн дітей щорічно народжуються передчасно і це число продовжує зростати [1, 14, 52, 83, 121]. Етіологія передчасних пологів багатфакторна і включає в себе як материнські, так і плодові ускладнення, тому ПП розглядають як великий акушерський синдром [16, 23, 34, 67, 76, 83, 84]. Прогнозування жінок із ризиком спонтанних передчасних пологів є складним медичним завданням через відсутність ознак і симптомів передчасних пологів, поки втручання не стане надто пізнім. Дані наукових досліджень вказують на те, що прогнозування рівня ризику спонтанних передчасних пологів покращується при використанні як анамнестичних даних (перебіг попередніх вагітностей, пологів), перебіг даної вагітності, клінічної оцінки довжини шийки матки при вагінальному дослідженні, так і даних кількісного ультразвукового дослідження шийки матки (цервікометрії). Важливим моментом є оцінка довжини шийки матки в терміні  $(20 \pm 2)$  та  $(24 \pm 2)$  тижні вагітності [4, 8, 26, 96, 118]. Частка невиношування складає в Україні 15-27 %. З даних анамнезу відомо, що 25 % пацієток дітородного віку вказують на випадки переривання вагітності [2, 11, 12, 14]. Передчасні пологи – від 22 до 36 тижнів плюс 6 днів – одна з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства та перинатології [2, 11, 12]. Частота виникнення ПП в різних країнах світу коливається в межах 5-13 % і,

за даними ВООЗ, щорічно народжується до 15 млн недоношених дітей. [2, 11, 12]. Важкість ускладнень передчасно народжених дітей зростає із зменшенням терміну вагітності при народженні та потребує реанімаційних заходів і тривалого інтенсивного лікування. Тому мета профілактики ПП полягає у запобіганні несприятливого закінчення вагітності (втрата вагітності внаслідок самовільного переривання). Пролонгування вагітності дає шанси новонародженому на виживання та на сприятливий перебіг неонатального періоду.

При прогнозуванні пологів при БВ фактором ризику є передчасний розрив плідних оболонок, що спостерігається у 4-5 разів частіше порівняно з одноплідною вагітністю [7, 10, 20, 21, 65]. У 10 % випадків БВ з перинатальною смертністю діагностовано передчасний розрив плідних оболонок. Тактика ведення загрози передчасних пологів з використанням токолітичної терапії не завжди є успішною. Для прогнозування ризику передчасних пологів оцінюють фетальний фібрoneктин. Фетальний фібрoneктин є високомолекулярним глікопротеїном (масою 45 кДа), який синтезується хоріоном. Основна роль фетального фібрoneктину – у процесі прикріплення плідних оболонок до децидуальної оболонки порожнини матки [28, 39, 124, 155]. Вважається, що розщеплення ферментами деградації позаклітинного матриксу та макромолекулярних компонентів фетального фібрoneктину є однією зі складових процесу пологів. Дані білки містяться в цервікальному слизі та вагінальному вмісті. Визначення наявності фетального фібрoneктину в цервікальному слизі та вагінальному вмісті свідчить про так звану «активацію плідних оболонок» [114, 117, 154, 194]. Підвищена концентрація фібрoneктину (qfFN) у вагінальних виділеннях буде відзначатися у вагітних і при термінових пологах, і при ПП [24, 155, 194]. Висновки мета аналізу вказують на корелятивний зв'язок між високим рівнем фібрoneктину в цервікальному слизі та швидким початком ПП [155, 194]. Чутливість цього показника найбільш висока при розвитку передчасних

пологів у найближчі 7 або 14 днів (67 % і 71 %, відповідно) і менш значна в прогнозуванні передчасних пологів протягом 21 дня (59 %). Для терміну ПП 34 – 36+6 тижнів фетальний фібрoneктин має низьку інформативність [8]. Anastasia Martin (2022) в проведеному дослідженні довела, що цервіко-вагінальна концентрація qfFN є однаково надійною для прогнозування передчасних пологів у вагітних жінок із підвищеним ризиком спонтанних передчасних пологів з песарієм Arabin *in situ* та без нього, і значно ефективнішою, ніж вимірювання довжини шийки лише для прогнозування пологів до 34 тижнів [155, 193, 195, 196, 202].

Проведені наукові дослідження причин виникнення ПП не вирішують проблему профілактики та прогнозування розвитку передчасного переривання вагітності. Відмічається збільшення в 3-4 рази випадків перинатальної захворюваності та смертності новонароджених за умови передчасного розриву плідних оболонок при недоношеній вагітності, що пов'язано з розвитком РДС, внутрішньошлunочкових крововиливів, сепсису новонароджених та некротизуючого ентероколіту. Передчасний розрив плідних оболонок – це ускладнення вагітності, яке розвивається в результаті відходження навколоплідних вод до початку пологової діяльності на будь-якому терміні гестації. Дана патологія призводить до серйозних ускладнень вагітності, таких як випадіння пуповини і дрібних частин плоду, хоріоамніоніту, слабкості пологової діяльності [7, 10, 33, 34, 41, 52, 67, 83, 84, 110]. Іншим найбільш частим ускладненням БВ є плацентарна дисфункція. В результаті порушення функції плаценти, плід отримує менше кисню, починає розвиватись внутрішньоутробна гіпоксія, що приводить до порушення його розвитку і росту. Внутрішньоутробна загибель одного з плодів – специфічне ускладнення, що зустрічається на 5-7 % спостережень від загальної кількості БВ [136, 137, 162, 163]. Внутрішньоутробна загибель плода залежить від багатоплідності: серед трієнь вона вдвічі вище, ніж серед двієнь (5,3 % проти 2,9 % ) та від хоріальності (дихоріальна двійня – 1,2-2,9 %; монохоріальна

двійня- 4,1-14,0 % [1,111, 136, 162, 163]. Причини загибелі плода при БВ наступні: як дискордантні стани одного з плодів (ЗРП, відшарування однієї з плацент, тромбоз вени пуповини, вроджені вади та аномалії розвитку), так і ускладнений перебіг вагітності, що вражає обидва плоди (важка прееклампсія, синдром зворотної артеріальної перфузії, анемії-поліцитемії, важка соматична патологія з боку матері [1, 4, 6, 18, 80, 81, 85]. «Зниклий близнюк» (vanishing twin syndrome) – ембріон, що загинув внутрішньоматково (переважно до 10 тижня вагітності) та згодом повністю або частково реасорбується материнським організмом. Причиною цього феномену може бути як неадекватна плацентажія, так і тяжкі аномалії розвитку чи летальні аномалії та інші. При вагітності дихоріальною двійнею на розвиток та перинатальні наслідки для другого плода дане ускладнення здебільшого не впливає, а ось при монохоріальній загибель одного із ембріонів може підвищувати ризик переривання вагітності, а також – виникнення ЗРП і дитячого церебрального паралічу (ДЦП) у плода, що залишився. «Паперовий плід» (fetus papraceous) – дегідратація з подальшою мацерацією одного з плодів внаслідок його ранньої загибелі (кінець I-го – початок II-го триместру). Під час цього плід, що загинув, стискається зростаючим амніотичним міхуром живого плода і відбувається його дегідратація та часткова реабсорбція. При БВ монохоріальною двійнею у плода, що залишився, можуть зустрічатись специфічні ускладнення, такі як ДЦП, аплазія шкіри, ампутація кінцівок, атрезія тонкого кишечника та мозкового шару нирок, гідроторакс та ін. [4, 5, 88, 90, 128]. В кожній третій пацієнтки з двійнею спостерігається проблема дисоційованого дискордантного розвитку плодів як наслідок відносної плацентарної дисфункції, що полягає у великій різниці у вазі при народженні та діагностується під час УЗД фетометрії і оцінюється у відсотках від маси тіла більшого з близнюків. Частота дискордантності трапляється від 15 % до 29 %. При дискордантному розвитку близнюків перинатальна смертність більше ніж у 4 рази перевищує показник у групі з нормальним розвитком. K. Razem et al.

Показали, що тяжка дискордантність при народженні близнюків асоційована з підвищеним ризиком внутрішньоутробної і неонатальної загибелі в порівнянні з близнюками без дисоційованого розвитку [140, 141, 206, 213]. Причинами дисоційованого розвитку при БВ у дихоріальної двійні є генетичні фактори та те, яким чином відбувся розподіл плацент і їхня функціональна активність. Дисоційований розвиток плодів при мнохоріальному типі плацентації, в основному, пов'язаний з синдромом фето-фетальної трансфузії. Ранній дискордантний розвиток близнюків ускладнюється високою відсотком фетальної захворюваності та смертності [82, 205, 213]. Антропометричний скринінг довжини і маси тіла показали, що вони у двієнь в середньому менші, ніж у дітей від одноплідної вагітності. Відставання двієнь починається приблизно на 30-му тижні гестації. В середньому вони важать на 1 кг менше, ніж новонароджені з одноплідної вагітності [182, 213].

Оскільки вагітність двійнею, на яку припадає 2-3 % усіх пологів, є вагітністю високого ризику, вона потребує спеціалізованого догляду. Визначення правильного терміну вагітності та оцінка хоріальності/амніональності в першому триместрі ( $\leq 13 + 6$  гестаційних тижнів). Скринінг на вади розвитку плода з вимірюванням довжини шийки матки як скринінг переривання вагітності (граничний показник  $< 25$  мм) до 20 тижня гестації. При неускладненій дихоріальній вагітності УЗД слід проводити кожні 4 тижні для динамічного спостереження. Дискордантність маси тіла плодів при БВ  $> 20$  % є ризиком ускладненого перебігу вагітності. Монохоріальні вагітності слід спостерігати принаймні кожні два тижні для скринінгу на синдром трансфузії двійні-близнюка (TTTS), послідовність анемії-поліцитемії близнюків (TAPS) і селективну затримку розвитку плода (sFGR). Класифікація ЗРП у монохоріальних плодів залежить від характеру кінцевої діастолічної швидкості при доплерографії артерії пуповини [141, 145, 205, 206]. Діагноз TTTS підтверджується маловоддям



(найглибша вертикальна кишеня < 2 см) у близнюка-донора та багатоводдям (> 8 см) у близнюка-реципієнта [140, 182, 213, 214].

Тактика ведення пологів при БВ є важливою проблемою акушерства та перинатології, що пов'язано із значною часткою ускладнень для матері та новонародженого. Одними із причин настання передчасних пологів при БВ є: передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО), функціональна неспроможність шийки матки, а також дострокові розродження у зв'язку з розвитком гестаційних ускладнень. Недостатність секреції прогестерону під час вагітності також може ініціювати загрозу її переривання і розвиток ПП. Не зважаючи на чисельні спроби покращення методів профілактики передчасних пологів, БВ до цього часу залишається провідним фактором ризику їх виникнення. Клінічними дослідженнями доведено ефективність прогестерону [17, 29, 50, 95, 120, 122], використання цервікального серкляжу [9, 25, 27, 31, 42] та акушерського розвантажувального песарію (АРП) для профілактики передчасних пологів [18, 25, 49, 85, 103, 124]. З метою зниження частоти самовільних абортів в першому триместрі рекомендують продовжити терапію естрогенами протягом першого триместру вагітності при функціональній недостатності жовтого тіла або гіпоплазії ендометрію з поступовим зменшенням дози і відміною до 12 тижнів. Під контролем УЗД гормональна терапія препаратами прогестерону, як правило, продовжується до 12-16 тижнів вагітності. Критерієм високого ризику передчасного родорозрішення є довжина зімкнутої частини шийки матки – менше 20 мм. [8, 36, 42, 96, 128, 146]. Важливим моментом діагностики стану внутрішньоутробного плода є запис кардіотокограми [211].

Фактори ризику невиношування в I-му триместрі: наявність рубця на матці, операції на органах малого тазу в анамнезі, відсутність прегравідарної підготовки, відсутність естрогенотерапії [1, 94, 95, 102, 107]. Недоношування вагітності при БВ також зумовлене дисфункцією шийки матки [1, 94, 95, 107, 144]. ЩН при БВ зустрічається у 15-42 % спостережень та характеризується

передчасним вкороченням шийки матки, розширенням її внутрішнього вічка і цервікального каналу у відповідь на зростаючий внутрішньоматковий тиск. Можливе пролабування плідного міхура з наступним інфікуванням і його передчасним розривом та перериванням вагітності [3, 7, 8, 148, 150]. Багато дослідників повідомляють, що, як правило, при ІЦН відсутня клініка – більшість пацієток не пред'являють скарг, що ускладнює своєчасну діагностику [4, 5, 7, 8, 25]. Таким чином, діагностика ІЦН при БВ складна: так як при ній часто відсутні скарги, акушери-гінекологи при плановому огляді випадково виявляють вкорочення/згладження шийки матки або навіть пролабування плідного міхура, що прогностично є несприятливим фактором для пролонгування вагітності [7, 8, 9, 25, 111]. Частка ІЦН складає від 7,2 % до 13,5 % і зростає зі збільшенням кількості пологів та після застосування ДРТ [3, 4, 5, 156]. Отож, істміко-цервікальна недостатність є причиною передчасних пологів в другому триместрі вагітності у 40 %, а в третьому триместрі – в кожному третьому випадку [9, 111, 144]. ІЦН при багатоплідній вагітності зустрічається в 15 % спостережень. Тому, незважаючи на численні наукові досягнення у виявленні причин передчасних пологів, прогнозування їх залишається важливою складовою у контексті сучасного акушерства [3, 5, 8, 183]. В останній час розширились можливості ультразвукових методів дослідження довжини шийки матки і стану внутрішнього вічка, що допомагає своєчасно діагностувати наявність у жінок ІЦН. За даними літератури, згідно класичному визначенню, для істміко-цервікальної недостатності характерно передчасне ремоделювання шийки матки до 37 тижнів вагітності у вигляді вкорочення, розм'якшення і розширення [3, 8, 9, 25, 133]. ІЦН призводить до неможливості доносити вагітність до оптимального терміну внаслідок функціонального або органічного дефекту шийки матки. Нормальна шийка матки повинна мати гомогенну структуру і довжину не менше 30 мм. Відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації акушерів-гінекологів (FIGO, 2015) [4, 25, 133, 156, 157], вкорочення шийки матки до 35 мм і менше

при трансвагінальній УЗД цервікометрії є предиктором загрози передчасних пологів, 25 мм і менше – про високий ризик передчасних пологів. Розширення внутрішнього вічка до 5 мм і більше (особливо до 10 мм) також свідчить про високий ризик ПП [4, 5, 7, 9, 157]. К.Л.Рейтер з співавт. Пропонують рахувати пограничну довжину шийки матки 20-30 мм, а вкорочення її менше 20 мм і розширення внутрішнього вічка більше 3-6 мм – явною ІЦН. На думку тих же авторів, U- або V-подібне розширення цервікального каналу також є не сприятливою ознакою, при цьому V-подібна форма прогностично більш не сприятлива [3, 4, 5, 133, 158]. УЗД ознаками ІЦН вважають вкорочення шийки матки до 25 мм, розширення внутрішнього вічка до 9 мм, пролабування плідного міхура [186]. А до ультрасонографічних критеріїв прогнозування ПП відносять: сонографічне вкорочення шийки матки до 25 мм і більше (хоча УЗ діагностика вкорочення не є ознакою пологової діяльності, проте потребує обов'язкового моніторингу стану шийки матки); вкорочення шийки матки < 15 мм свідчить про можливість розвитку передчасних пологів у 10 % випадків (вагітні з короткою шийкою складають групу потенційного ризику передчасних пологів); розширення цервікального каналу  $\geq 10$  мм у гестаційному терміні до 21-го тижня є ознакою ІЦН; розширення цервікального каналу  $\geq 20$  мм у комбінації з матковими скороченнями – прогностичний маркер передчасних пологів; предиктор загрози переривання вагітності – зменшення співвідношення довжини шийки матки до діаметра шийки на рівні внутрішнього вічка до  $1,16 \pm 0,04$  ( $N 1,53 \pm 0,03$ ), що є додатковим критерієм розвитку ІЦН; пролабування плідного міхура з V- та U-подібною деформацією внутрішнього вічка – ознака ІЦН; порушення УЗД структури шийки матки; цервікальний стресовий тест: при помірному натисканні впродовж 15 секунд на передню черевну стінку в напрямку матки спостерігається вкорочення шийки матки на 2 мм і більше, розширення внутрішнього вічка  $\geq 5$  мм, що є ознакою ІЦН. Дану методику проводять як рутинне скринінгове дослідження вагітних із групи ризику ПП, зокрема із БВ

[25, 27, 158, 159, 188]. Невиношування вагітності у другому триместрі і ранні передчасні пологи можуть бути пов'язані з не діагностованою і не коректованою своєчасно ІЦН. Частота ІЦН при вагітності після ДРТ складає 20,6 %, тоді як після спонтанної вагітності – 4,4 % [3, 4, 7, 188, 190]. В останнє десятиріччя все більше авторів відводять важливу роль недиференційованій дисплазії сполучної тканини (ДСТ) як одному із факторів ризику розвитку ІЦН [5, 8, 9, 31, 42]. Значна частина вагітних після ДРТ в анамнезі мають медичні аборти і втручання, які супроводжувались травматизацією сполучнотканинного каркаса шийки матки. В результаті цього шийка матки втрачає здатність як скорочуватись, так і розтягуватись і, відповідно, не може повністю утримувати вміст порожнини матки [3, 4, 5, 7, 111]. Функціональна ІЦН зустрічається у 15-48 % пацієток з багатопліддям і розвивається внаслідок порушення співвідношення сполучної і м'язової тканини в складі шийки матки або виникає при гіпофункції яєчників, або ж у результаті гормональних порушень чи інфекційних захворювань [7, 8, 9, 31, 36, 111].

При БВ після застосування ДРТ присутні наступні фактори ризику ІЦН: генетично обумовлений синдром ДСТ; гормональні порушення (у пацієток з ендокринними формами безпліддя); багаточисельні вишкрібання в анамнезі з травматизацією тканини шийки матки. Особливістю дисфункції шийки матки після ДРТ є пізня її поява, що, можливо, зв'язано з пролонгованою підтримкою індукованої вагітності або патогенетично може мати місце поєднання декількох факторів. Діагностика дисфункції шийки матки проводиться на основі анамнестичних даних, клінічного і ультразвукового дослідження [31, 42, 49, 77, 116]. Трансвагінальне УЗД є об'єктивним, доступним і надійним методом для оцінки довжини шийки матки як предиктора передчасних пологів при вагітності високого ризику. Вимірювання довжини шийки матки виконується в лежачому положенні, трансвагінально, після спорожнення сечового міхура. Своєчасна діагностика дисфункції ШМ методом трансвагінальної ехографії дозволяє знизити частоту мимовільного

переривання вагітності і в пізні терміни, показники перинатальної захворюваності та смертності [9, 25, 52, 53, 116].

Erdem Sahin (2022) вказує, що УЗД оцінка в середині триместру (17-22) тижнів вагітності є простою технікою, яку можна легко використовувати як покращений інструмент для прогнозування ризику спонтанних передчасних пологів у жінок із двійнею [197, 200]. Нова ультразвукографічна оцінка від 0 до 5 балів була розрахована з використанням довжини шийки матки (CL), кута матки та шийки матки (UCA) та статусу дилатації шийки матки під час звичайного скринінгу аномалій у середині триместру. Первинним результатом дослідження був прогноз спонтанних передчасних пологів < 32 та < 34 тижнів вагітності. При використанні для кількісного визначення твердості шийки матки зміни еластичності шийки матки E-Cervix у доношених вагітних показали певні закономірності [31, 42, 164, 169, 174]. Коефіцієнт довжини та твердості шийки матки зменшувався зі збільшенням гестаційного терміну, тоді як тиск на внутрішнє та зовнішнє вічко зростав зі збільшенням гестаційного терміну; окрім того, у жінок з двоплідною вагітністю ступінь цих змін був більшим, ніж у жінок з одноплідною вагітністю [158, 203]. У вагітних жінок, у яких були передчасні пологи, виявляється знижений коефіцієнт твердості шийки матки та збільшений тиск на внутрішнє вічко порівняно з жінками, у яких були пологи при доношеній вагітності [52, 53, 80, 81, 145]. При виявленні безсимптомного вкорочення шийки матки призначають вагінальний прогестерон до 34 тижнів вагітності, оскільки він вважається ефективним методом в боротьбі за профілактику ПП і покращення перинатальних наслідків при одноплідній вагітності з дисфункцією ШМ в другому триместрі, без явних шкідливих проявів на розвиток нервової системи у дітей [18, 80, 85, 198]. Проведені рандомізовані дослідження доказали, що застосування прогестерону інтравагінально у жінок з БВ знижує ризик ПП, які відбуваються в період від 30 до 35 тижнів вагітності, з послідувачим зниженням захворюваності новонароджених, а також – неонатальної

смертності та без будь-яких шкідливих наслідків на неврологічне здоров'я дітей [199]. Загальновизнаним є той факт, що призначення антенатально стероїдів суттєво знижує захворюваність і смертність дітей від РДС, ВЖК, некротичного ентероколіту і персистування фетального кровотоку внаслідок відкритої артеріальної протоки [1, 4, 6, 81, 167]. Проведені рандомізовані дослідження також продемонстрували, що призначення 24 мг бетаметазону або 24 мг дексаметазону протягом 48 годин достовірно знижує рівень неонатальної смертності на 31 %, частоту РДС – на 34 %, частоту раннього сепсису протягом 48 годин життя – на 44 % і потребу у штучній вентиляції легень у новонароджених – на 20 % [18, 80, 85, 167]. Повторний антенатальний курс кортикостероїдів може бути корисним у випадку, коли від попереднього курсу пройшло 7 діб і тривають (наростають або знову з'явилися) симптоми загрози ПП. У великих рандомізованих дослідженнях продемонстровано, що прогестерон ефективний як засіб профілактики ПП при одноплідній вагітності. Дані літератури свідчать про імунні механізми здійснення гестагенами їхньої захисної функції щодо плода [3, 17, 50, 111, 122]. Багато публікацій в даний час підтверджують імуномодельючу роль прогестерону і його похідних при звичному невиношуванні вагітності, зменшує частоту переривання вагітності на 45 % в терміні до 33 тижнів гестації, при цьому інтравагінальне застосування більш ефективне, ніж пероральне, та викликає менше побічних проявів [29, 60, 94, 95, 112].

Одне із важливих питань раціональної акушерської тактики – своєчасне призначення антибіотиків при передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО) чи вагінальних інфекціях. Використання антибіотиків у вагітних застосовується для зниження частоти розвитку ПП та достовірно знижує частоту хоріоамніоніту і народження маловагових недоношених дітей. Крім того, застосування антибіотиків дозволяє зменшити частоту неонатальної інфекції, потреб в сурфактанті, використання оксигенотерапії у новонароджених і частоту патологічних симптомів при нейросонографії.

Під впливом різних етіологічних факторів відбуваються функціональні або структурні зміни шийки матки, які призводять до цервікальної недостатності. В подальшому порушується бар'єрна функція цервікального каналу з приєднанням інтраамніальної інфекції [3, 4, 5, 7, 111]. Дисфункція шийки матки є однією з основних причин звичного невиношування та ПП, які обумовлюють широке коло медико-соціальних проблем (психологічні травми у жінок, захворюваність та інвалідність дітей, ризик безпліддя та інші). Причиною у 15-20 % пізніх мимовільних викиднів і 30-35 % спонтанних передчасних пологів є дисфункція ШМ [9, 27, 42, 158, 159]. Неспроможність шийки матки є причиною у 16-20 % усіх втрат плода у другому триместрі та 10 % усіх передчасних пологів [27]. В даний час використовують два основні шляхи корекції неспроможності шийки матки: хірургічний і консервативний. До хірургічного відносять трансвагінальний і трансабдомінальний серкляж, а до консервативного – дотримання ліжкового режиму, токолітична, гормональна терапія, застосування акушерського песарію [9, 25, 179, 184, 192]. Використання активної тактики ведення пацієнтки з багатоплідною вагітністю ускладненою дисфункцією шийки матки (раннє виявлення і своєчасна корекція) дозволяє знизити число передчасних пологів, в тому числі ранні і дуже ранні, народження дітей з низькою і екстремально низькою масою тіла та збільшити число народження при доношеній вагітності в терміни, приближені до доношених. Застосована тактика дозволяє знизити перинатальну захворюваність і смертність. [5, 7, 8, 9, 111]. Сьогодні не існує єдиного ідеального методу вирішення проблеми лікування ІЦН та дисфункції шийки матки [196]. До механічних методик корекції відносять накладання шва на шийку матки та встановлення акушерського песарію [62]. Накладання шва на шийку матки на сьогодні залишається, за думкою авторів, одним з методів лікування ІЦН [68, 182, 185, 193]. Також автори вважають, що дана методика дозволяє зберегти слизову пробку цервікального каналу, яка є не тільки механічною перепорою між піхвою та порожниною матки, а і містить багато

імунних компонентів, що сприяє підвищенню «імунітету» цервікального каналу. Слід пам'ятати, що лікувальний шов на шийку матки не слід застосовувати при ознаках інфекції, активній вагінальній кровотечі та наявності скорочень матки [142]. Існують різні думки стосовно терміну гестації, при якому рекомендують накладання шва на шийку матки при ІЦН. Так, Товариство акушерів та гінекологів Канади пропонує термін вагітності до 24 тижнів при довжині шийки матки  $\leq 25$  мм [65, 185]. Національний інститут охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence) надає рекомендації розглянути можливість накладати лікувальний шов на шийку матки між 16+0 та 27+6 тижнів вагітності при розкритті шийки матки та цілими плідними оболонками [142]. При цьому слід враховувати гестаційний термін (переваги від накладання шва будуть більшими при більш ранніх термінах вагітності) та ступінь розширення цервікального каналу [65]. Накладання шва при ІЦН є ефективним способом корекції обтураційної функції шийки матки, про що свідчать дані ультразвукової оцінки до та після операції. Так, оцінка результативності хірургічної корекції патології шийки матки проводилась протягом 48 годин до та після операції у 49 жінок з ІЦН [92, 185, 187]. Відмічено помітні зміни у ширині воронки цервікального каналу (15 мм до операції та 4,0 мм – після,  $p < 0,0001$ ), її довжині (29 та 33 мм, відповідно,  $p < 0,0001$ ) та довжині ендцервікального каналу (2 та 27 мм, відповідно,  $p < 0,0001$ ). За даними А. Suhag та V. Berghella (2016) діагноз недостатності шийки матки може бути поставлений у жінок з попередньою втратою вагітності або без неї. Недостатність шийки матки визначають за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження довжини шийки матки  $< 25$  мм до 24 тижнів у жінок з попередньою втратою вагітності чи передчасними пологамі у терміні від 14 до 36 тижнів або за змінами шийки матки, виявленими під час вагінального огляду до 24 тижнів вагітності. Мета-аналіз перебігу вагітності та пологів у вагітних з ІЦН, яким було накладено шов на



шийку матки в плановому та ургентному порядку, показав, що термін вагітності з елективним серкляжем та маса тіла їх новонароджених були значно більшими порівняно з пацієнтками, яким шов на шийку матки було накладено ургентно [70, 187, 189]. Накладання шва в ургентному порядку зменшує термін доношеності вагітності та збільшує частоту ПРПО порівняно з плановим методом. Проте не було відмінності у відсотку вагінальних пологів між жінками обох груп. Хоча інші дослідження констатують однакові наслідки вагітності при накладанні планового або ургентного шва на шийку матки при ПЦН [189, 191, 195]. Також слід відмітити відсутність підвищення ризиків серйозних ускладнень вагітності при накладанні ургентного шва із збільшенням дилатації шийки матки та пролабуванням плодових оболонок [217]. З іншого боку, існують дослідження, які свідчать про однакову ефективність щодо пролонгації вагітності стосовно різних хірургічних методик накладання циркулярного шва на шийку матки [201]. Тим не менш, слід зазначити, що дослідження щодо ефективності накладання шва на шийку матки при даній патології є достатньо суперечливими. Вони переважно базуються на результатах зниження кількості ПП, оцінці частоти негативних перинатальних наслідках [55]. Систематичний огляд в системі Cochrane щодо заходів попередження ПП вказує на перевагу накладання шва на шийку матки у жінок тільки з одноплідною вагітністю та високим ризиком ПП [135, 153, 226]. Довжина шийки матки та термін вагітності, на якому був накладений шов на шийку матки, скоріше за все, не мають вагомого значення у виникненні ПП в терміні до 36 тижнів, проте, розкриття цервікального каналу  $\geq 2$  см в період накладання шва підвищує ризик передчасних пологів [60]. Комбінація постсеркляжних показників і кількості лейкоцитів продемонструвала хорошу ефективність у прогнозуванні спонтанних передчасних пологів на <28 тижні вагітності двійнею. УЗД шийки матки після накладання шва на шийку матки може бути корисним для прогнозування передчасних пологів при БВ.

При оцінці результативності та економічної обґрунтованості накладання шва на шийку матки порівняно з акушерським песарієм у жінок з ІЦН, а також короткою шийкою матки та обтяженим анамнезом щодо наявності ПП, було встановлено їх однакову ефективність щодо показників первинних наслідків, таких як ПП до 32 тижнів, а також вторинних наслідків – частоти ПП до 24, 28, 34 та 37 тижнів, ПРПО, застосування токолізу та/або кортикостероїдів, способу розродження, материнських інфекцій, побічних ефектів у матері, госпіталізації матері та новонародженого у відділення інтенсивної терапії, показників перинатальної захворюваності та смертності [115]. Встановлення акушерського песарію для попередження ПП є достатньо ефективним методом [30, 77, 128, 165, 166]. Доцільність накладання профілактичного шва на шийку матки слід розглянути у випадку довжини шийки матки 25 мм та менше, визначену при вагінальному ультразвуковому дослідженні в терміні між 16 та 24 тижнем, та при наявності в анамнезі ПРПО у випадках ПП або травми шийки матки [109]. Дискутабельним залишається питання переваги застосування вагінального прогестерону перед хірургічною корекцією дисфункції шийки матки. Показники щодо відсотку ПП та перинатальної захворюваності в дослідженнях, в яких застосовували, були неоднозначними [53, 83, 85, 130, 149]. Згідно даних метааналізу, який виконаний в базах Medline, EMBASE, CINAHL, Cochrane CENTRAL та Web of Science, і був проведений з метою оцінки різних способів попередження ПП (прогестерон, хірургічний серкляж та песарій), у жінок з груп ризику та в загальній популяції [52, 83, 160, 161, 202]. Він продемонстрував, що призначення вагінального прогестерону знижує ймовірність розвитку ПП в терміні до 34 тижнів та до 37 тижнів, а також неонатальної смертності. Науковці роблять висновок, що стабільність щодо зменшення показника ПП при одноплідній вагітності у жінок групи ризику серед вказаних методик (прогестерон, песарій та серкляж) показало саме призначення прогестерона [49, 204, 210]. Однакову ефективність корекції дисфункції шийки матки встановлено при комбінованій

тактиці, яка включала накладання циркулярного шва на шийку матки або застосування песарію типу Арабін та додаткового призначення мікронізованого вагінального прогестерона в дозі 200 мг на добу в терміні включно до 34 тижнів вагітності у жінок високої групи ризику, що виявлялось у частоті термінових пологів на рівні 70,4 % [53, 134, 160, 161]. Результати ще одного дослідження, в якому корекцію дисфункції шийки матки проводили за допомогою акушерського песарію типу Арабін (36 %), накладеному в терміні 16-33 тижні, або шва на шийку матки (22 %) та додаткового призначення мікронізованого вагінального прогестерону в дозі 200 мг на добу до 34 тижнів свідчать, що, незважаючи на вказані методи корекції порушення обтураційної функції шийки матки, у 80 % жінок пологи були передчасними [85, 103, 134, 202, 204]. Однією з новітніх методик корекції дисфункції є методика введення гідрогелю в шийку матки, яка апробована як на моделях тварин, так і *ex vivo* [151]. При її застосуванні продемонстровано достатню ефективність щодо збільшення об'єму та збереження механічних властивостей тканини та відсутність побічних ефектів. Профілактика передчасних пологів призначенням вагінального мікронізованого прогестерону у вагітних з довжиною шийки матки 25 мм і менше знижує ризик передчасних пологів, РДС плода, народження дітей із масою тіла < 1500 г та < 2500 г, неонатальну захворюваність та смертність, реанімаційні заходи та інтенсивну терапію. Ускладнень з боку матері та плода не виявляється. Накладання шва на шийку матки рекомендується вагітним жінкам з «короткою» шийкою матки ( $\leq 25$  мм), одноплідною вагітністю та анамнестичними даними (ПРПО та/або ПП в попередній вагітності) [48].

Не дивлячись на численні спроби покращення методів попередження розвитку ПП, БВ залишається провідним фактором даної патології дотепер, саме тому з профілактичною метою застосовують цервікальний серкляж [83, 116]. В останній час в різних країнах широко використовують акушерські песарії для профілактики ПП у вагітних з дисфункцією шийки матки.

Акушерський песарій за даними літератури є найбільш використовуваним серед акушерів-гінекологів, оскільки застосування даного способу корекції має ряд переваг порівняно з іншими, а саме: неінвазивність, методика застосування і видалення проста, виконується амбулаторно, не потребує анестезії, процедура легко переноситься пацієнтками, встановлення можливе в різні терміни гестації – від 14 до 34 тижнів [49, 53, 207, 208, 216]. Акушерський песарій охоплює шийку матки і стискає цервікальний канал. Відбувається механічна дія на матково-шийковий кут, знижується тиск на внутрішнє вічко шляхом перенесення ваги вагітної матки на її передню стінку, що може попереджувати передчасну дилатацію шийки матки і передчасний розрив оболонок плідного міхура [49, 52, 53, 82, 83]. Ефективність, простота і доступність застосування акушерського песарію дозволяє широко застосовувати даний метод для профілактики ПП. Застосування песарію може бути оптимальним методом для лікування жінок з групи високого ризику розвитку дисфункції шийки матки, до якої і відносяться вагітні після застосування ДРТ [85, 103, 209, 219, 220]. До встановлення песарію необхідно проводити мікробіологічне дослідження – мазок і посів на флору з вагіни.

До критеріїв виключення для використання песарію належать: 1) захворювання, при яких пролонгування вагітності протипоказано; 2) запальні захворювання піхви, шийки матки і зовнішніх статевих органів, а також – інфекції сечовидільних шляхів; 3) порушення цілісності плідних оболонок; 4) рецидивуючі кров'яністі виділення зі статевих шляхів; 5) пролабування плідного міхура [52, 53, 83, 85, 99].

За даними літератури, використання песарію значно знижує частоту спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів у вагітних двійнею з дисфункцією шийки матки, що залишилася після епізоду загрози передчасних пологів. Застосування песарію також зменшувало загрозу рецидиву передчасних пологів і вагу новонароджених менше 2500 г [49, 83, 85, 99, 103]. Згідно з літературними даними, методика застосування розвантажувального

акушерського пессарію є патогенетично обґрунтованою у вагітних із багатопліддям і надає змогу пролонгувати вагітність до доношеного терміну [49, 52, 53, 83, 85]. Таким чином, ефективність гестагенів та цервікального серкляжу під час вагітності двійнею для зменшення передчасних пологів є неоднозначною, що потребує подальших наукових досліджень, особливо у пацієток у яких вагітність наступила за допомогою ДРТ.

Отже, враховуючи підвищений ризик, пов'язаний із вагітністю двійнею, існує потреба в оновлених рекомендаціях щодо клінічної допомоги, що базуються на доказах. Сучасні підходи діагностики і корекції дисфункції шийки матки та положення щодо тактики ведення таких пацієнтів є досить суперечливими. Встановлено, що важливим аспектом діагностики дисфункції шийки матки є трансвагінальна цервікометрія, при якій вимірюють довжину шийки матки, ширину цервікального каналу і ступінь розкриття внутрішнього вічка. Проте, станом на сьогодні не існує єдиного ідеального методу вирішення проблеми лікування дисфункції шийки матки шляхом профілактичного використання пессарію в групі ризику передчасних пологів [103]. Згідно літературних даних, застосування пессарію при багатоплідді показало збільшення пролонгування вагітності до 35-37 тижнів і ефективність методу досягає 70-80 % [136, 139, 152]. А застосування акушерського пессарію в комбінації з вагінальною формою прогестерону при БВ у жінок з безсимптомною дисфункцією шийки матки сприяє пролонгуванню вагітності та покращенню перинатальних наслідків [85, 103, 136, 138, 152].

Отже, як свідчить аналіз наукових джерел, профілактичні заходи є не достатньо ефективними для попередження невиношування вагітності. Проте єдиного підходу та переваг одного методу не встановлено. Крім того, дослідження включають переважно вагітних жінок із групи високого ризику передчасних пологів, основним критерієм якої є наявність таких пологів в анамнезі або переривання попередньої вагітності в другому триместрі. Також недостатньо інформації стосовно попередження невиношування вагітності у

жінок з багатопліддям, вагітність яких настала після лікування непліддя і після застосування методів ДРТ.

Рандомізовані контрольовані дослідження одноплідної вагітності показали, що профілактичне використання прогестагенів, цервікального серкляжу та акушерського песарію значно знижує частоту ранніх передчасних пологів.

На основі проведеного аналізу наукових літературних публікацій зроблено такі висновки:

1. Актуальність проблеми багатоплідної вагітності залишається беззаперечною, зважаючи на сталу частоту передчасних пологів у суспільстві, підвищену перинатальну захворюваність та смертність при передчасних пологах, значні соціальні та економічні витрати на усунення наслідків невиношування вагітності.

2. Вагітні з багатопліддям становлять особливу групу ризику розвитку передчасних пологів.

3. Проте літературні джерела вказують, що проблема є неповністю вирішеною. Недостатніми є дослідження щодо діагностики і профілактики невиношування завдяки поєднаному профілактичному використанні акушерського песарію та прогестерону при дисфункції шийки матки у жінок з БВ, що наступила після застосування ДРТ.

4. Таким чином, існує необхідність подальшого вивчення механізмів вказаної патології у пацієток з багатопліддям та розробки обґрунтованого комплексного медичного супроводу задля зниження негативних акушерських та перинатальних наслідків.

Основні положення даного розділу викладено у наукових працях автора [81, 86].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове дослідження проводилось на кафедрі акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України на базі Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» впродовж 2019–2022 років. Всі етапи наукового дослідження проведено згідно з розробленими протоколами. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол № 74 від 01.09.2023 року).

#### 2.1 Дизайн дослідження

Інформація про вагітних вносились в базу даних персонального комп'ютера в програмі Windows XP. Для проспективного отримання даних розроблена «Індивідуальна реєстраційна карта», в якій нами оцінювались анамнестичні дані, здатні впливати на репродуктивну функцію жінки: перенесені дитячі інфекційні захворювання, ендокринні патології, наявність генетичних захворювань у батьків, а також, застосування лікарських засобів для лікування супутніх патологій, вживання алкоголю, нікотину і наркотичних середників, що могли негативно впливати на фертильну функцію.

Аналіз репродуктивної функції передбачав вивчення особливостей становлення менструальної функції, кількість артифіційних і самовільних викиднів у першій половині вагітності, наявність випадків завмерлої вагітності, невиношування та передчасних пологів. Було визначено частоту генітальної та соматичної патології у вагітних, що могла впливати на репродуктивну функцію. Спостереження за перебігом вагітності включало в себе оцінку наявності ознак загрози переривання вагітності на різних термінах,

гестозів, анемії вагітних, загострення екстрагенітальної патології, стан фетоплацентарного комплексу.

Дослідження виконували в декілька етапів (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Відповідно до поставленої мети і завдань на першому етапі нашого дослідження було проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз



перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених 490 жінок із багатоплідною вагітністю, розроджених у Тернопільському обласному клінічному перинатальному центрі за період із 2013 до 2019 року.

На другому етапі – проспективне рандомізоване дослідження 100 вагітних з багатоплідною вагітністю, з них у 70 жінок багатоплідна вагітність наступила після застосування ДРТ і вони склали групу дослідження. Критерієм включення до досліджуваних груп була наявність у пацієнок багатоплідної вагітності, яка наступила після ДРТ. З обстежуваними пацієнтками було проведено попереднє укладання поінформованої згоди на участь у дослідженні.

У першу групу (35 жінок) ввійшли жінки з багатоплідною вагітністю після ДРТ, які отримували розроблений нами комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою профілактики невиношування вагітності та попередження акушерських і перинатальних ускладнень.

У другу групу (35 жінок) – пацієнтки з багатопліддям після застосування ДРТ, яким проводився загальноприйнятий менеджмент.

Контрольна група складалась із 30 пацієнок з багатоплідною природньою вагітністю.

Термін вагітності встановлювався на підставі таких отриманих даних: дати першого дня останньої менструації, дати першого звернення до лікаря жіночої консультації, даних УЗД в ранніх термінах вагітності, власне твердження вагітної щодо встановленого терміну, а також – згідно отриманих даних, щодо дати застосованих методів допоміжних репродуктивних технологій,.

Групу виключення з дослідження склали пацієнтки з такими даними: монохоріальна моноамніотична двійня, триамніотична дихоріальна трійня, коротка шийка матки, істміко-цервікальна недостатність при попередніх вагітностях.

Запропонований клінічний супровід багатоплідної вагітності полягав у комплексі лікувально-профілактичних заходів попередження гестаційних та перинатальних ускладнень і невиношування вагітності у обстежуваних вагітних з багатопліддям внаслідок ДРТ, який ґрунтувався на засадах сучасного акушерства (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Запропонований нами алгоритм клінічного супроводу жінок з багатоплідною вагітністю

Цервікометрія – дослідження шийки матки ультразвуковим методом, яке дозволяє визначити заздалегідь ризик мимовільного переривання вагітності або інших патологій виношування і своєчасно попередити проблему

[9, 25, 116, 121]. Цервікометрія проводилась за допомогою спеціального трансфузера, який вводився в піхву жінки, щоб всебічно оцінити стан шийки матки, виміряти її довжину та зробити огляд внутрішньої поверхні цервікального каналу. Обстеження проводилось зі спорожненим сечовим міхуром. Пацієнтки знаходились у літотомічному положенні, а маніпуляція тривала в середньому 2–3 хвилини. У процесі УЗД розмір шийки матки може змінюватись приблизно на 1 % в залежності від її скорочень. Якщо показники різнились, орієнтувались на більш короткий варіант.

Пацієнткам із багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, включено проведення трансвагінальної цервікометрії в терміні 11–12 тижнів вагітності для визначення ризику невиношування. Оцінювали довжину шийки матки, відкриття внутрішнього вічка, розміру заднього кута між шийкою і тілом матки, сакралізацію шийки матки. Визначали маркери включення пацієнок в дослідження. Критерії включення в дослідження за даними цервікометрії: довжина шийки матки 30 мм і більше, внутрішнє вічко закрите, цервікальний канал < 5 мм. Пацієнтки з короткою шийкою (< 25 мм) – критерій виключення з дослідження (рис. 2.3):

1) Повторна цервікометрія вагітним, що були включені у дослідження, проводилась на 14-16 тижні для уточнення і корекції діагнозу.

2) Повторне бактеріологічне та бактеріоскопічне дослідження вагінального вмісту на 14–16 тижні вагітності з метою оцінки вагінального біотопу у цьому терміні.

3) Вагітним з двійнями після застосування допоміжних репродуктивних технологій з метою профілактики невиношування нами було запропоновано встановлення акушерського розвантажувального песарію в терміні 14–16 тижнів з метою попередження невиношування вагітності та виникнення передчасних пологів.

ГРУПА ВКЛЮЧЕННЯ:  
- МОНО-, ДИХОРІАЛЬНА  
ДИАМНІОТИЧНА ДВІЙНЯ;

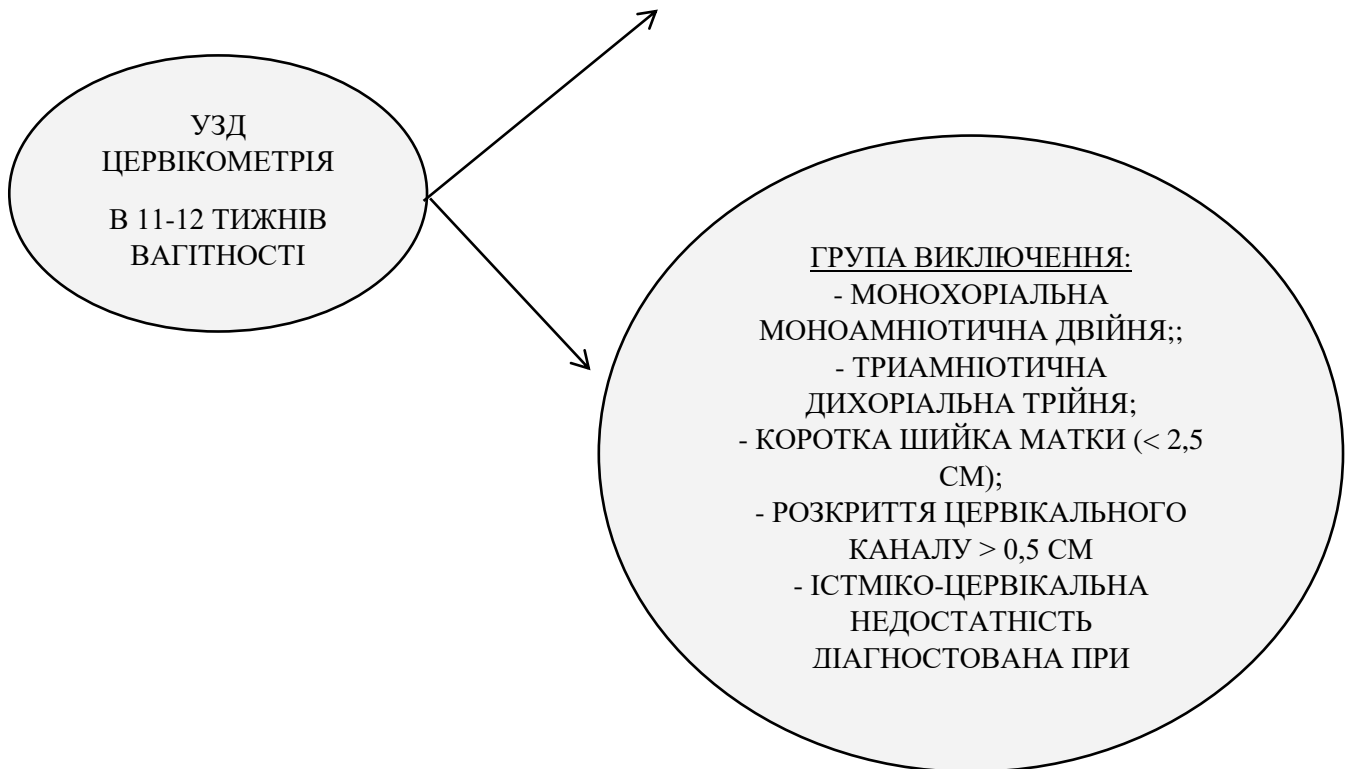


Рисунок 2.3 – Критерії включення у дослідження пацієнток після проведеної цервікометрії

Акушерський розвантажувальний песарій виготовлений із біологічно інертного поліетилену. Механізм його дії полягає у зменшенні навантаження на шийку матки внаслідок перерозподілу внутрішньоматкового тиску, її змиканні стінками центрального отвору песарія, а також, фіксації вкороченої і частково відкритої шийки матки [49, 52, 208, 209, 216]. Зниження тиску на шийку матки відбувається внаслідок її фізіологічної сакралізації і часткової передачі тиску на передню стінку матки. Окрім цього, песарій допомагає у збереженні слизової пробки, попередженні виникнення спонтанних перейм,

що індуковані подразненням рецепторного апарату стінок піхви внаслідок тиску на шийку матки [129, 200].

Обов'язково враховувались наявність протипоказів до введення песарію, таких як: рецидивуючі кров'янисті виділення зі статевих шляхів, виражена ІЦН з пролабуванням плідного міхура та порушення його цілісності, передлежання плаценти, наявність регулярних маткових скорочень та вад розвитку плодів, несумісних із життям. Перед встановленням акушерського розвантажувального песарію за необхідності була проведена попередня санація піхви, шийки матки, зовнішніх статевих органів з подальшим бактеріологічним контролем після проведеного аналізу на біоценоз піхви. Песарій вагітним вводили у стаціонарі з дотриманням усіх правил асептики та антисептики.

4) Після встановлення вагітним з багатопліддям після ДРТ акушерського песарію проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків, цервікометрія та контроль розташування песарію кожні 2–3 тижні.

5) За 2 тижні до терміну розродження (за умови доношеної вагітності) песарій у пацієток вилучався в умовах стаціонару та з дотриманням правил асептики і антисептики. Варто зазначити, що, незалежно від терміну гестації, у випадках появи у вагітних загрозливих ознак, кровотечі зі статевих шляхів, передчасного відходження навколоплідних вод і початку спонтанних перейм, песарій був би вилучений.

Переваги запропонованого методу полягають в його доступності, атравматичності, досить високій ефективності, безпеці, можливості застосовувати як в умовах стаціонару, так і амбулаторно [49, 82, 220].

Умовами до застосування розвантажувального акушерського песарію були: відсутність протипоказань до його введення та письмова згода пацієнтки. В індивідуальну карту вагітної та роділлі (під час проведення інсталяції песарію в амбулаторних умовах) або медичну карту стаціонарного

хворого (за умови введення песарію в стаціонарі) вносили покази до введення песарію, зазначали дату введення, розміри песарію, а також графік відвідування і передбачувану дату його видалення.

6) Проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем для профілактики інфікування амніотичних оболонок напередодні застосування песарію. З метою профілактики висхідного інфікування з моменту введення вагітним песарію застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж 10 днів.

7) Для нормалізації кровообігу в системі «мати-плацента-плід», активації тканинного метаболізму матері та плодів, корекції метаболічних порушень, а також згідно з Наказом МОЗ № 787 від 09.09.2013 року «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» застосовували при необхідності трансвагінально мікронізований прогестерон у дозі 200 мг на добу до 36 тижнів вагітності.

Вивчення особливостей вагінальної мікробіоти проводилось жінкам бактеріологічним і ПЛР методом. Бактеріологічне дослідження вмісту піхви здійснювалось за загальноприйнятими методиками з визначенням кількості лейкоцитів та типу мікрофлори.

Матеріалами для проведення мікробіологічних досліджень були слизова оболонка піхви (задньо-бокове склепіння), уретри, цервікального каналу. Відповідно до мікроскопічної картини вагінального мазка виявляли такі зміни мікробіоценозу піхви:

1. Нормоценоз, що характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофлори, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявністю одиничних лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин. Подібна картина відображає типовий стан нормального біотопу піхви.

2. Проміжний тип, для якого характерною є помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних

паличок, виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини. Проміжний тип – пороговий тип, що часто спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується скаргами та клінічними проявами.

3. Дисбіоз піхви, що виражався у незначній кількості або повній відсутності лактобактерій, рясній поліморфній грамнегативній і грампозитивній паличкової та кокової мікрофлорі, наявності «ключових клітин». Кількість лейкоцитів була варіабельною та відзначалась відсутність або незавершеність фагоцитозу. Ці ознаки відповідають мікробіологічній картині бактеріального вагінозу.

4. Вагініт (запальний тип мазка) – полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, відзначався виражений фагоцитоз. Діагноз неспецифічного вагініту встановлювали тільки після виключення найбільш поширених інфекцій, що передаються статевим шляхом [49, 52, 99].

## 2.2 Методи дослідження

Загальноклінічні методи обстеження усім вагітним з багатопліддям проводились згідно чинних клінічних протоколів та рекомендацій МОЗ України: № 205 від 08.04.2015 року «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» і № 624 від 03.11.2008 року «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи» [60]. Пацієнткам було проведено клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та оцінкою рівня гемоглобіну, аналіз сечі з визначенням наявності бактерій, біохімічний аналіз крові, визначення групи крові та резус-фактору.

Гормонопродукуючу функцію фетоплацентарного комплексу у пацієнток досліджували в центрах медико-біологічних досліджень мережі

«Ескулаб» в місті Тернопіль, для чого застосовували стандартні тест-набори реагентів. Усім вагітним проводився біохімічний скринінг.

Біохімічний скринінг I триместру полягав у дослідженні крові на визначення рівня плазмового протеїну А (РАРР-А) і хоріонічного гонадотропіну (ХГ) та виконувався на 9–13 тижні вагітності за допомогою електрохемілюмінесцентного аналізу ECLIA. Хоріонічний гонадотропін – найбільш ранній маркер вагітності, що бере участь в механізмі диференціації статі плода [1, 6, 120].

Скринінг II триместру полягав у визначенні загального ХГЛ (вільна  $\beta$ -субодиниця ХГЛ) і вільного (некон'югованого) естріолу за методом електрохемілюмінесцентного аналізу ECLIA.

За їхніми показниками розраховували такі ризики: синдром Дауна (трисомії 21), синдром Едвардса (трисомії 18), дефекти нервової трубки (spina bifida і аненцефалія) [1, 120]. У динаміці гестаційного періоду визначали рівень гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові – плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу за допомогою електрохемілюмінесцентного аналізу ECLIA.

Діагностику вагітності, тип хоріальності і число амніонів плодів, кількість навколоплідних вод в кожному амніоні, оцінка товщини плацент, термін вагітності за розмірами плодів здійснювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Проведення УЗД є надзвичайно важливим і необхідним методом обстеження при багатоплідді, особливо після застосування ДРТ, для раннього і своєчасного виявлення плацентарних порушень, малої маси і вроджених вад розвитку плодів [43, 44, 56, 60]. В першому триместрі вагітності, окрім трансвагінальної цервікометрії, проводили також трансабдомінальне УЗ сканування з наповненим сечовим міхуром. Трансвагінальна цервікометрія проводилась за допомогою ультразвукового апарату «Aplio MX» Toshiba (Японія) з використанням трансвагінального датчика у двомірному ехорежимі відповідно до термінів:



6,5 МГц у 10–13 тижнів, 3,5 МГц у 16–22 тижні і 5 МГц у 28–34 тижні вагітності. Трансабдомінальне УЗД проводилось теж завдяки даному апарату. Його перевагами є: 3D/4D об'ємна візуалізація, панорамне і трапецеїдальне сканування, кольоровий доплер, Precision Imaging, ApliPure + та інші. Перше УЗД (в 4–6 тижнів) могло проводитись з метою встановлення наявності вагітності у порожнині матки та визначення кількості ембріонів у ній. Наступний УЗД скринінг проводився у терміні 11–14 тижнів з метою встановлення точного терміну вагітності – це особливо актуально для жінок, котрі не пам'ятали дату останньої менструації чи мали нерегулярний менструальний цикл. УЗД на даному етапі для нас було високо інформативним ще й тому, що дозволяло оцінити, чи нормально розвиваються обидва плоди, встановити тип плацентації і діагностувати основні патологічні стани чи аномалії розвитку плодів. Пацієнткам після корекції акушерським розвантажувальним песарієм ультразвукову цервікометрію проводили на 3–4 день після його встановлення, а в подальшому у динаміці – під час кожного УЗД.

Вагітним з монохоріальною діамніотичною двійнею з 16 по 24 тиждень УЗД проводилось кожні 2 тижні з метою своєчасного виявлення ознак синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП). Основний напрямок – оцінка кількості навколоплідних вод і наповнення сечових міхурів [43, 44, 56, 60]. Пацієнткам з двійнями (за умови відсутності загрозливих симптомів раніше) в терміні вагітності 20–21 тижнів УЗ обстеження проводилось задля визначення положення плацент(и), оцінки кількості навколоплідних вод і ступеня зростання плодів, а також особлива увага приділялась оцінюванню стану головного мозку, обличчя, хребта, серця, шлунка, кишківника, нирок та кінцівок у кожного з плодів [1, 14, 111, 162, 163]. У подальшому, з 24 тижня гестації, для оцінки розвитку плодів пацієнткам з обстежуваних груп з дихоріальною діамніотичною двійнею УЗД проводилось кожні 2 тижні та з монохоріальною діамніотичною двійнею – кожного тижня. У цей гестаційний

період оцінювався стан плодів та плацент(и), вивчення рухів плодів, кількість навколоплідних вод, оцінка кровотоку в судинах пуповини, оцінка ваги плодів.

З метою оцінки функціональності фетоплацентарного комплексу (ФПК) було проведено динамічний аналіз плацентографічних, фетометричних, доплерометричних, кардіотокографічних та ендокринологічних показників.

Перебіг вагітності значною мірою залежить від стану плацентарного кровообігу, оскільки зниження інтенсивності матково-плацентарного кровотоку супроводжується порушенням синтетичної та транспортної функції плаценти, що призводить до недостатнього надходження кисню і поживних речовин до плода та розвитку плацентарної недостатності (ПН) [88, 91, 104, 123]. Процеси, що відбуваються в плаценті, малодоступні для клінічного спостереження. Проте, на даний час, найбільш раціональним у виборі акушерської тактики при розвитку ПН є комплексне використання ехографічних, доплерометричних та кардіотокографічних методів [88, 91, 104, 123]. Проведене обстеження включало в себе фетометрію, доплерометричне дослідження кровотоку в маткових судинах, артеріях пуповини, аорті плода та КТГ.

Під час фетометрії у II-му та III-му триместрах вагітності вимірювали біпаріетальний розмір голівок плодів, окружності живота та грудної клітки, довжину стегна. Для виявлення ознак невідповідного росту плодів оцінювали пропорційність вагового розвитку біометричних параметрів. Задля визначення гестаційного терміну, відповідності розвитку плодів згідно терміну вагітності, встановлення дискордантного розвитку застосовувались регіонарні стандарти для фетометрії.

Малий для гестаційного віку (МГВ) плід відноситься до таких плодів, які не досягають специфічного біометричного або вагового порогу до відповідного гестаційного віку. Десята вагова перцентиль найбільш часто використовується для визначення МГВ. Чим нижча перцентиль для

визначення МГВ, тим більша імовірність затримки росту плода. При цьому низька маса плода не обов'язково пов'язана з затримкою його росту [125, 205, 206]. ЗРП встановлювався завдяки проведенню порівняння біометричних показників (обвід голівки, живота плода, довжини стегна, міжтім'яний розмір та поперечний розмір мозочка) з показниками 10-ї перцентилі, характерними для даного терміну вагітності [10, 122].

Встановлення діагнозу затримки росту плода відбувалось за умови виявлених біометричних параметрів менше від значення 10-ї перцентилі для даного гестаційного терміну. Вагова перцентиль новонародженого і біометричних параметрів плода визначається за допомогою спеціальних діаграм (відповідність маси дитини при народженні і біометричних параметрів плода). 0 перцентиль та менше відповідає малим для гестаційного віку плодам; 50 перцентиль – середнім (нормальним) за масою плодам; 90 перцентиль та більше – великим для гестаційного віку плодам (імовірність крупного плода) [1, 4, 146, 147].

Виділяють дві форми ЗРП:

1) симетрична – маса і довжина плода пропорційно знижені, всі органи рівномірно зменшені у розмірах;

2) асиметрична – зниження маси плода при нормальних показниках його довжини, непропорційними розмірами різних органів плода.

За даними УЗД виділяють три ступеня тяжкості ЗРП: I ступінь – відставання показників фетометрії на 2 тижні від гестаційного терміну;

II ступінь – відставання на 3–4 тижні від гестаційного терміну;

III ступінь – більше ніж на 4 тижні.

При багатоплідній вагітності крива росту подібна до одноплідної вагітності приблизно до 32 тижнів, потім швидкість росту сповільнюється. У дихоріальних двійнях кожен плід має незалежний ризик виникнення ЗРП на основі факторів ризику. Монохоріальні двійні мають вищий ризик ЗРП на основі дискордантного розподілу плаценти. Діагноз СЗРП у другому три-

местрі ґрунтується на: Очікувана вага плоду < 3-го перцентиля одного плоду або принаймні два з чотирьох наступних критеріїв: очікувана вага плоду < 10 перцентиля для одного плоду; окружність живота < 10 перцентиля для однієї двійні; дискордація ваги  $\geq 25$  відсотків; індекс пульсації в артерії пуповини > 95 перцентиля для меншого плоду [7, 10, 215, 218].

Для моніторингу росту можна використовувати передбачувану вагу плоду та/або окружність живота. Аномалії росту проявляються трьома способами: один плід може бути маленьким для гестаційного віку (так зване вибіркоче обмеження росту плоду); обидва плоди можуть бути малими для гестаційного віку або один плід може бути значно меншим за іншого (тобто, дискордантність росту), хоча жоден із них не є малим для гестаційного віку. У майже двох третин дискордантних пар близнюків вага меншого близнюка при народженні <10-го перцентиля. Невідповідність (дискордантність) передбачуваної маси плодів оцінювали із застосуванням двох або більше встановлених біометричних параметрів під час кожного наступного ультразвукового дослідження (оцінка показників різниці росту плодів). Дискордантність оцінювали за формулою, передбаченою Наказом МОЗ України № 205 від 08.04.2015 року «Про затвердження порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю» [60], що полягає у:

$$\text{ДРП} = \frac{\text{передбачувана маса більшого плоду} - \text{передбачувана маса меншого плоду}}{\text{передбачувана маса більшого плоду}} \times 100 \%$$

Інтерпретували показник ДРП таким чином: невідповідність менше ніж 10 % – плоди конкордантні; за умови різниці 10 – 20 % – фізіологічна невідповідність; більше ніж 20 % – невідповідність, що має клінічне значення (патологічна).

Наявність ДРП понад 20 % розцінювали як предиктор затримки росту меншого з плодів.

Розбіжність у вазі при народженні в діапазоні від 15 до 40 % вважається прогностичною ознакою несприятливого результату. Орієнтовна різниця у вазі  $\geq 20$  % використовується як порогове значення для визначення невідповідності, але також зазвичай використовується  $\geq 25$  %; обидві мають низьку чутливість (приблизно 50 %), але добру специфічність (приблизно 90 %) для прогнозування дискордантності ваги при народженні. Різниця в окружності живота між близнюками  $\geq 20$  мм, незалежно від гестаційного віку, є ще одним порогом для визначення дискордантності росту та має 83 % позитивне прогностичне значення для виявлення різниці у вазі при народженні  $\geq 20$  %. Незважаючи на регулярне використання ультразвуку для моніторингу розвитку плода, його здатність точно ідентифікувати дискордантних двієнь і несприятливий перинатальний результат обмежена [26, 143, 146, 147].

Як інструмент прогнозування несприятливих перинатальних наслідків, особливо в антенатальному періоді, запропоновано доплерометричний показник – церебро-плацентарне відношення (ЦПВ), що визначали шляхом вимірювання пульсаційного індексу в середній мозковій артерії плода та артерії пуповини [43, 44, 56, 60]. Розраховували ЦПВ для прогнозування несприятливого стану плодів та порушення серцевого ритму, оскільки існує взаємозв'язок між аномальним ЦПВ і несприятливим станом плода, який вимагає оперативного розродження, низькою оцінкою за шкалою Апгар та неонатальними ускладненнями [111]. Доплерометрію кровотоку в маткових артеріях вагітним проводили в положенні на боці задля запобігання розвитку синдрому стиснення порожнистої вени. Виконували поперечне сканування в нижньому сегменті матки, судини пуповини досліджували при наближенні до пупкового кільця. Для оцінювання мозкового кровотоку під час поперечного сканування голівки виводили середню мозкову артерію на рівні перехрестя зорових нервів. Використовували діагностичні критерії, запропоновані при порушенні кровотоку в системі «мати–плацента–плід» у третьому триместрі вагітності, а саме систоло-діастолічне співвідношення (СДС) кривих

швидкостей кровотоку в артерії пуповини – 3,0 та більше; церебро-плацентарне відношення  $< 1,0$ ; у матковій артерії – 2,0 та більше. Зниження ЦПВ  $< 1,0$  є ознакою централізації плодового кровотоку внаслідок порушення фетоплацентарної перфузії, за якого кровопостачання головного мозку стає пріоритетним як найбільш життєво важливого органа. Кровотік в артерії пуповини надає інформацію про стан судинного опору плаценти [141, 145, 205, 206]. Оцінювали максимальну систолічну швидкість кровотоку, що відображає скоротливу функцію міокарда, еластичність стінок досліджуваної судини та в'язкість крові. Крім цього, досліджувалась кінцева діастолічна швидкість кровотоку, що характеризує стан периферичного опору судинного русла. На основі отриманих даних розраховувався СДС, що відображає периферичний судинний опір плода (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Показники систоло-діастолічного співвідношення при неускладненій вагітності

Показник	II триместр	III триместр
СДС аорти	$\leq 6,0$	$\leq 5,6$
СДС пуповини	$\leq 3,5$	$\leq 2,8$

Підвищення значення індексу судинної резистентності (IP) відповідає зниженню діастолічного компоненту і вказує на наявність гемодинамічних розладів у системі «мати–плацента–плід», що є ознакою розвитку фетоплацентарної дисфункції.

Для оцінки функціонального стану плода вивчали його біофізичний профіль за методикою А. М. Vintzileos et al., що має на меті проведення нестресового тесту, визначення кількості дихальних рухів плода, його рухової активності (згинання та розгинання тулуба і кінцівок), визначення тонусу плода та об'єму навколоплідних вод. Кожен з параметрів оцінювали від 0 до 2 балів. Сумарну оцінку 7–10 балів вважають ознакою задовільного стану плода,

оцінку в 5–6 балів – сумнівним результатом, що вимагає повторення в динаміці, а оцінку менше 4 – патологічною та свідченням необхідного проведення дострокового розродження [96, 97].

Кардіотокотографія (КТГ) – запис серцебиття плоду та скорочень матки. Цей метод дає можливість оцінити характер серцевої діяльності плоду, його рухову активність та скоротливу здатність матки [211]. Запис КТГ проводився 40–60 хв, що дає можливість уникнення помилок. Базальна частота – частота серцевих скорочень плода (ЧСС) в проміжку між переїмами, не враховуючи акцелерацій і децелерацій. Варіабельність ЧСС – характеризується частотою та амплітудою миттєвих осциляцій. Нормальна частота складає 7–12 циклів за хвилину. КТГ проводили за допомогою пристроїв «Sonicaid Team Care» (виробництво фірми Huntleigh Diagnostics, Великобританія) та «Corometrics» (виробництво фірми GE HealthCare, USA), адаптованих для багатоплідної вагітності, за стандартними методиками шляхом непрямой КТГ впродовж 30–32-го тижня вагітності. Даний апарат оснащений комп'ютерною приставкою, що здійснює автоматичні розрахунки, що дає можливість виключити суб'єктивний фактор під час аналізування кардіотокограм. Фетальний кардіомонітор укомплектований двома датчиками: ультразвуковим і тензометричним. Функція ультразвукового датчика базується на принципі Доплера, призначенням якого є реєстрація серцевої діяльності плоду, а призначенням тензометричного датчика є – реєстрація скоротливої діяльності матки та рухової активності плоду. Ультразвуковий датчик розміщувався на передній черевній стінці в місці найкращого прослуховування серцевих тонів плодів перед початком дослідження. Окрім датчиків, фетальний монітор укомплектований спеціальним пристроєм для реєстрації рухів плоду.

Таким чином, на реєстраційній стрічці ми отримували дві криві, одна з яких відповідала реєстрації серцевої діяльності відповідно для кожного плоду, а інша відображала тонус матки.

Оцінювання КТГ проводилось візуальним методом (за шкалою W.Fisher et al., 1976) на основі визначення базального ритму частоти серцевих скорочень, його варіабельності, характеру повільних скорочень, сповільнень базального ритму, а також – характеру нестресового тесту [211]. При оцінці скоротливої діяльності матки враховували базальний тонус міометрію, систолу та діастолу перейми, амплітуду і частоту перейм.

Біофізичний профіль плода (БПП) – це комплексна оцінка даних нестресового тесту, дає можливість оцінити стан плодів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Результати визначення показників біофізичного профілю плода

Параметри	Бали		
	2	1	0
Нестресовий тест (реактивність серцевої діяльності плода після його рухів за даними КТГ)	5 і > акцелерацій ЧСС амплітудою не < 15 уд./хв., тривалістю не менше 15 сек., пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	2–4 акцелерацій ЧСС амплітудою не < 15 уд./хв., тривалістю не < 15 сек., пов'язаних із рухами плода за 20 хв спостереження	1 акцелерація або відсутність її за 20 хв. Спостереження

Продовження таблиці 2.2

Дихальні рухи плода (ДРП)	Не < одного епізоду ДРП тривалістю 60 сек. І більш за 30 хв. Спостереження	Не < одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 сек. За 30 хв. Спостереження	ДРП тривалістю < 30 сек. Або їх відсутність за 3 хв. Спостереження
Рухова активність плода	Не < 3 генералізованих рухів за 30 хв. Спостереження	1 або 2 генералізованих рухів за 30 хв.	Відсутність генералізованих рухів



Тонус плода	Один епізод і > розгинань із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв. Спостереження	Не < одного епізоду розгинання з поверненням у згинальне положення за 30 хв. Спостереження	Кінцівки в розгинальному положенні
Об'єм навколоплідних вод	Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см і >	Вертикальний розмір вільної ділянки вод > 1 см, але не < 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки < 1 см

Він включає п'ять параметрів, позитивний результат кожного з яких оцінюється за 2-х бальною системою: дихальні рухи (норма – не менше одного епізоду дихальних рухів тривалістю 30 с протягом 30 хв), рухи плодів (не менше трьох одночасних рухів кінцівок і тулуба впродовж 30 хв), тонус плодів (за 30 хв не менше одного епізоду рухів плодів кінцівками із згинального положення в розгинальне і швидке повернення в попередній стан), нестресовий тест (збільшення частоти серцевого ритму тривалістю 15 с і більше за 10–20 хв спостережень у відповідь на рухи плодів) [141, 82, 205] (див. табл. 2.2).

Проводили оцінювання БПП на апараті «Aplio MX» Toshiba (Японія). Діагностичне значення біофізичний профіль плода має при таких станах, як гостра чи хронічна гіпоксія, передчасне відходження навколоплідних вод, розвиток хоріонамніоніту (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Оцінка результатів визначення показників біофізичного профілю плода

Оцінка БПП:	7-10 б – задовільний стан плода
	5-6 б – сумнівний тест (повторити через 2-3 дні);
	4 б і нижче – патологічна оцінка БПП (вирішити питання про термінове розродження)

У пацієнок із діагнозом загрози передчасних пологів в терміні 24–36 тижнів проводився тест на визначення фетального фібрoneктину в цервіко-вагінальних виділеннях. Фетальний фібрoneктин (ФФН) є ізоформою фібрoneктину, складним адгезивним глікопротеїном з молекулярною масою близько 500 кДа [1,2]. При нормальному перебігу вагітності концентрація ФФН у цервіковагінальних виділеннях зростає протягом перших 24 тижнів вагітності і знижується між 24 і 34 тижнями. Виявлення ФФН у цервіковагінальних виділеннях у період між повними 24 і 34 тижнями вагітності пов'язане з ризиком передчасних пологів, як у вагітних з симптомами загрози переривання вагітності, так і без таких симптомів [24, 28, 39, 114, 155].

Касетний експрес-тест на фетальний фібрoneктин (вагінальний мазок) – це швидкий імунохроматографічний аналіз для якісного виявлення фетального фібрoneктину в зразках вагінальних виділень.

Показаннями до проведення тесту є симптоми передчасних пологів з 24 по 34 тиждень вагітності: перейми, мажучі або кров'яністі виділення з піхви, біль у попереку або в області тазу, підтікання навколоплідних вод. Також, цей тест використовують для жінок з високим ризиком передчасних пологів, навіть за відсутності характерних симптомів. “Позитивний” результат тесту вказує на ризик передчасних пологів. “Негативний” результат тесту означає, що вагітність протікатиме нормально протягом найближчих одного-двох тижнів щонайменше і не вимагатиме спеціального лікування. Варто зазначити, що на результат тестування може впливати високий титр

ревматоїдного фактору або гетерофільних антитіл, а, також, надмірна кількість крові у зразку викликає хибнопозитивні результати [8].

Стан новонароджених оцінювався згідно чинних рекомендацій МОЗ України: № 624 від 03.11.2008 року «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи», № 225 від 28.03.2014 «Про затвердження та впровадження медико технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні», № 170 від 26.01.2022 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи» [47].

Для оцінки стану новонароджених застосовувалась шкала Апгар (табл. 2.4). Згідно із шкалою APGAR враховуються такі показники: А – appearance (зовнішній вигляд), Р – pulse (пульс), G – grimace (вираз обличчя), А – activity (активність), R – respiration (дихання) [111].

Оцінювання проводилось наприкінці першої і п'ятої хвилини після народження незалежно від терміну гестації і маси тіла при народженні.

Оцінювання повторювали за умови низьких результатів. Сума балів менше 3 свідчить про важку асфіксію новонародженого, 4–6 балів – про помірну, понад 7 – вважають задовільним станом дитини. У новонароджених із дихальним дистресом лікарями педіатрами-неонатологами застосовуються шкали Довнеса або Сільвермана-Андерсена.

Таблиця 2.4 – Критерії оцінки за шкалою Апгар

	0 балів	1 бал	2 бали
--	---------	-------	--------

Відтінок шкіри	біла чи синюшна (генералізований ціаноз)	рожева, кінцівки синюшні (акроціаноз)	рожева скрізь
Серцебиття	відсутнє	<100 ударів на хвилину	>100 ударів на хвилину
Рефлекторна подразливість	немає реакції на подразнення підшов	grimаски чи слабкі рухи	різкі рухи, крик, кашель, чхання
М'язовий тонус	відсутній, кінцівки звисають	нижений, слабкий ступінь згинання кінцівок	високий, активні рухи
Дихання	відсутнє	рідкі, одиничні дихальні рухи	добре, гучний крик

### 2.3 Статистична обробка отриманого матеріалу

Статистична обробка матеріалу здійснювалась за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи із електронними таблицями Microsoft Excel. Графіки і діаграми будували за допомогою програми «Microsoft Excel». Взаємозв'язок двох ознак вивчали методом кореляційного аналізу за Пірсоном ( $r$ ), зв'язок (асоціацію) якісної та кількісної ознак – за методом Спірмена ( $\rho$ ). За показниками кореляції або асоціації оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 – як слабку, від 0,25 до 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну .

#### Висновки до розділу 2:

1. Отже, завдяки наведеним методам, запропонований нами алгоритм проведення дослідження, формування груп пацієнток, менеджменту у них гестаційного періоду, дасть змогу провести обґрунтований статистичний аналіз отриманих результатів, і, таким чином, комплексно підійти до

досягнення поставлених мети та завдань і удосконалити методи профілактики передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.

### РОЗДІЛ 3

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ Й ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ БАГАТОПЛІДНІСТЮ

### 3.1 Ретроспективне дослідження

На сучасному етапі розвитку практичного акушерства однією з головних проблем залишається зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності. Для її вирішення необхідно проводити ранню діагностику ускладнень гестаційного процесу, прогнозування та вибір раціональної тактики ведення вагітності та пологів у жінок. На сьогодні одним із найбільш серйозних факторів ризику для матері та новонародженого залишається багатопліддя. Згідно аналізу літературних даних пологи двійнею спостерігаються в 2–3 % породіль та відносять до патологічних. Багатоплідна вагітність сьогодні асоціюється з більш високим рівнем перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації новонароджених в порівнянні з одноплідними вагітностями. Це пояснюється, перш за все, більш високою частотою передчасних пологів у цієї категорії вагітних. Так, частота передчасного розродження при багатоплідді в 3,5 разів перевищує таку при одноплідній вагітності. Зокрема, близько 40 % багатоплідних вагітностей завершуються пологами до 37 тижнів гестації, а 25 % – до 32 тижнів .

В зв'язку з цим, одним із перспективних напрямків наукового пошуку є дослідження прогностичних критеріїв для своєчасного формування групи підвищеного ризику передчасних пологів серед пацієнток із багатопліддям. Водночас, потребує вивчення особливостей перебігу вагітності, пологів та структури неонатальної захворюваності, факторів ризику для плода та їх спрямованості. Все це дозволить коректно виділити групи ризику різної патології та обґрунтувати комплекс лікувально-профілактичних заходів.

На першому етапі нашого дослідження проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності.

За даними Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина», в період з 2013–2019 років всього було 16333 пологів (рис. 3.1), з них 490 випадки багатоплідні пологи, що є 3,0 % від загальної кількості.

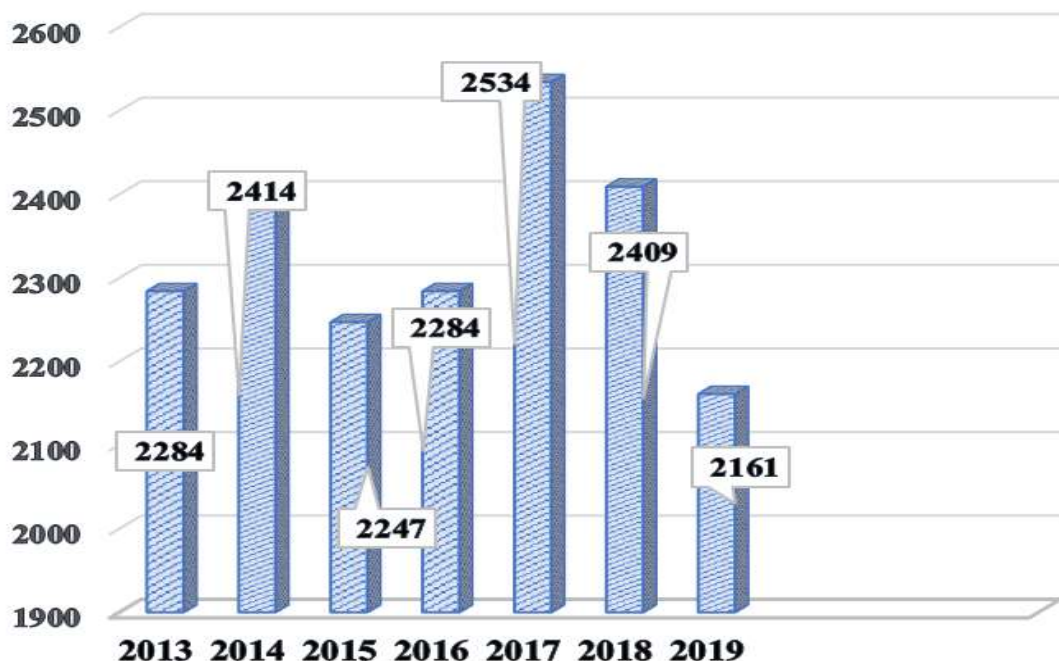


Рисунок 3.1 – Загальна кількість пологів за даними Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина» в період з 2013-2019 років

Проведено ретроспективний аналіз історій вагітності та пологів у період з 2013–2019 рр. у 16333 породіль. Також, здійснено порівняльний аналіз пологів жінок з багатоплідною вагітністю, а саме народжуваність двієнь та трієнь. Проведене порівняльне оцінювання одержаних даних із результатами попередніх досліджень.

Серед багатоплідної вагітності двійні були у всіх досліджуваних

роках і становили 2,91 % від загальної кількості породіль. У 2013 р. – 2,98 %, 2014р. – 3,02 %, 2015 р. – 3,11 %, 2016 р. – 2,84 %, 2017 р. – 3,04 %, 2018 р. – 2,41 %, 2019 р. – 3,01 % від загальної кількості пологів у відповідних роках (рис. 3.2).

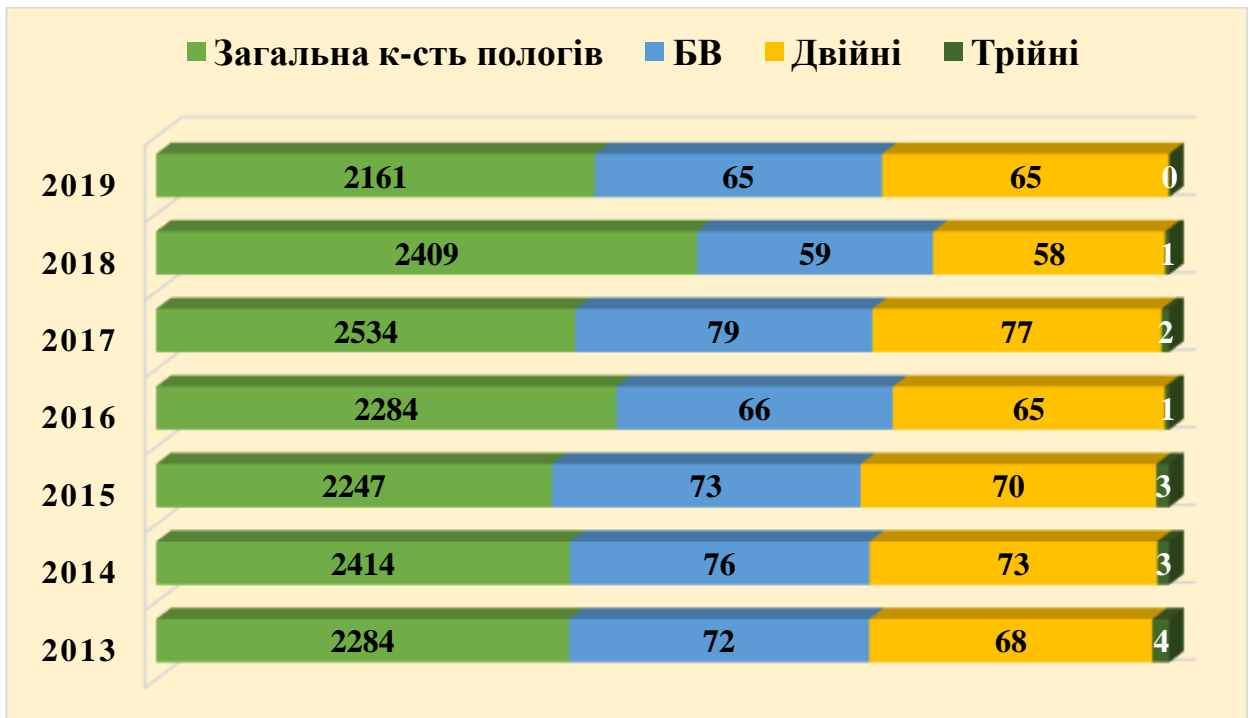


Рисунок 3.2 – Частота багатоплідних пологів за даними Тернопільського обласного клінічного перинатального центру «Мати і дитина», в період з 2013-2019 років

Серед багатопліддя також зустрічались трійні. А саме, у 2013 – 4 трійні, у 2014 та 2015 рр. – 3 трійні, у 2016 р. – 1 трійня, у 2017 р. – 2 трійні, у 2018 р. – 1 трійня, що становило (0,17 %, 0,12 %, 0,13 %, 0,043 %, 0,079 %, та 0,04 %) від загальної кількості пологів у відповідних роках. У 2019 р. трійні серед багатопліддя не відмічались (див. рис. 3.2).

Щодо частоти народжуваності трієнь у відповідності до багатоплідної вагітності, то їх частота народжуваності відмічалась меншою. А саме, у 2013 – 5,55 %, у 2014 – 3,95 %, у 2015 рр. – 4,11 %, у



2016 р. – 1,52 %, у 2017 р. – 2,54 %, у 2018 р. – 1,70 % (див. рис. 3.2).

У питаннях акушерства та неонатології в теперішній час проблема виникнення передчасних пологів посідає одне з провідних місць. Передчасні пологи у 65–75 % випадків настають самовільно – внаслідок різних провокуючих факторів. Втім, необхідно зазначити, що у вагітних з багатопліддям зростає ризик виникнення передчасних пологів, відповідно, зростає відсоток ускладнень в ранньому неонатальному періоді. В більшості випадків це відбувається у зв'язку із вкороченням шийки матки та розкриттям внутрішнього вічка під впливом надмірного внутрішньо маткового тиску, що, у свою чергу, призводить до пролабування плідного міхура з цервікального каналу з послідуочим передчасним вилиттям навколоплідних вод, інфікуванням та початком спонтанної пологової діяльності. Оскільки, в сучасному акушерстві широко застосовуються методи лікування безпліддя та допоміжні репродуктивні технології, відповідно, збільшується відсоток багатоплідних вагітностей, що й складає вагому частку в групі ризику по невиношуванню.

До причин передчасних пологів серед вагітних з багатопліддям у ТОКПЦ в період з 2013-2019 рр. можна віднести: дисфункцію шийки матки – 29 %; передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) – 21 %, спонтанну пологову діяльність (СПД) – 19 %, гормональний фактор (ГФ) – 11 %; ЕГП матері – 11 %; інфекційний фактор (ІФ) – 6 % та інші причини – 3 % (рис. 3.3).

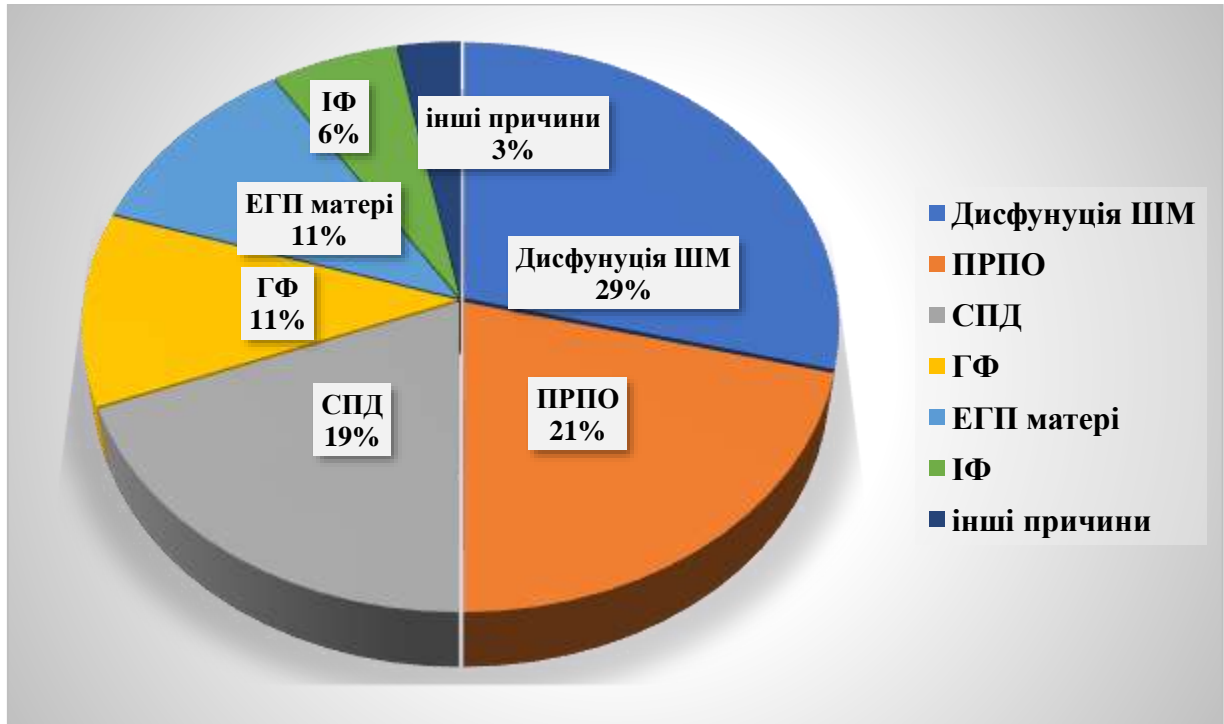


Рисунок 3.3 – Причини передчасних пологів серед вагітних з багатопліддям у ТОКПЦ в період з 2013-2019 рр.

Класифікують передчасні пологи наступним чином: <28 тижнів – екстремально передчасні; 28 – 31+6 тижнів – дуже передчасні; 32 – 33+6 тижнів – помірно передчасні; 34 – 36+6 тижнів – пізні передчасні.

В ході ретроспективного аналізу багатоплідної вагітності нами встановлено, що в період з 2013 – 2019 рр. спостерігались передчасні пологи у 1745 жінок (10,68 % від загальної кількості), з них – у 188 (1,15 % від загальної к-сті багатоплідності) жінок з багатопліддям.

Так, у 2013 році було загалом 278 передчасних пологів, що становило 12,17 % від загальної кількості в тому ж році. У 2014 р. – 272 випадки (11,27 %), у 2015 р. – 301 (13,40 %), у 2016 р. – 231 (10,11 %), у 2017 р. – 243 (9,59 %), у 2018 р. – 213 (8,84 %), у 2019 р. – 207 (9,59 %) (рис. 3.4).

У 2013 р. серед 72 жінок з БВ передчасні пологи відбулись у 29, що становило (40,28 %) (рис. 3.5). Під час оцінки їх термінів отримано такі дані:

< 28 тижнів – 9 (12,5 %) випадків; 28 – 31+6 тижнів – 6 (8,33 %); 32 – 33+6 тижнів – 7 (9,72 %); 34 – 36+6 тижнів – 7 (9,72 %) (рис. 3.4).

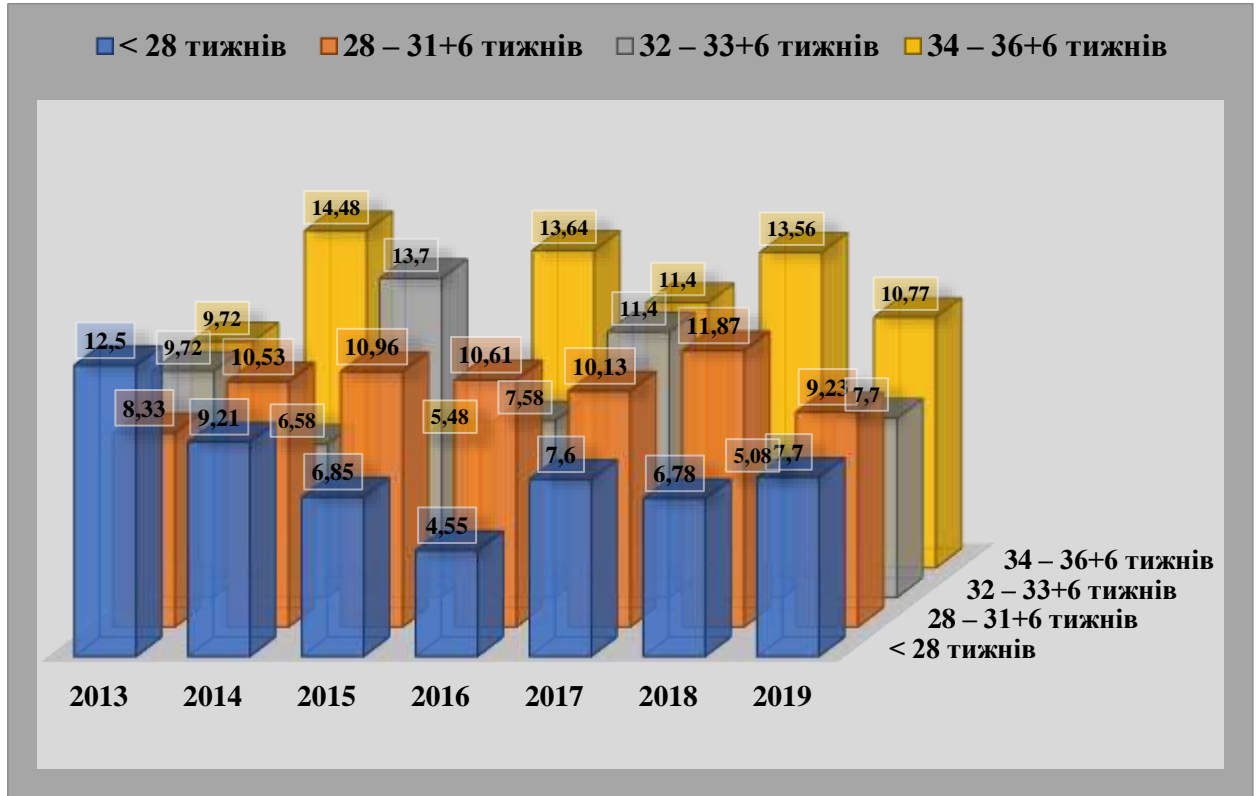


Рисунок 3.4 – Передчасні пологи серед вагітних з багатопліддям у різні терміни вагітності у ТОКПЦ в період з 2013-2019 рр.

У 2014 р. серед 76 випадків багатопліддя передчасні пологи реєструвались у 31 (40,79 %) (рис. 3.5) вагітної у таких термінах гестації: < 28 тижнів – у 7 (9,21 %); 28 – 31+6 тижнів – у 8 (10,53 %); 32 – 33+6 тижнів – у 5 (6,58%); 34 – 36+6 тижнів – в 11 (14,48 %) (рис. 3.4).

В 2015 р. серед 73 пацієток з БВ передчасні пологи відбулись у 27 (36,98 %) (рис. 3.5) у таких термінах: < 28 тижнів – в 5 (6,85 %) жінок; 28 – 31+6 тижнів – у 8 (10,96 %); 32 – 33+6 тижнів – в 10 (13,70%); 34 – 36+6 тижнів – у 4 (5,48 %) (див. рис. 3.4).

У 2016 р. серед 66 вагітних з багатопліддям у 24 (36,36 %) (рис. 3.5) відбулись передчасні пологи: < 28 тижнів – у 3 (4,55 %); 28 – 31+6 тижнів – в

7 (10,61 %); 32 – 33+6 тижнів – у 5 (7,58 %); 34 – 36+6 тижнів – в 9 (13,64 %) (див. рис. 3.4).

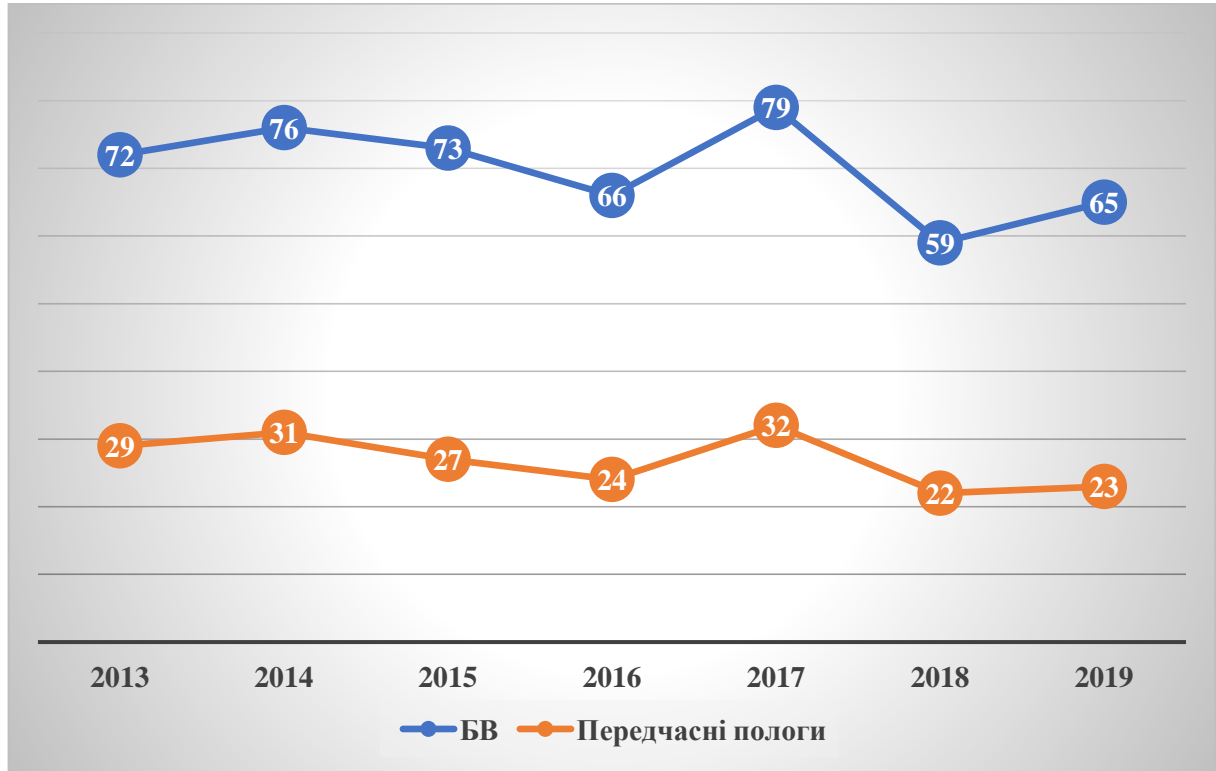


Рисунок 3.5 – Передчасні пологи серед вагітних з багатопліддям у ТОКПЦ в період з 2013-2019 рр.

В 2017 р. серед 79 випадків багатопліддя передчасні пологи реєструвались у 32 (40,50 %) (рис. 3.5): < 28 тижнів – у 6 (7,60 %); 28 – 31+6 тижнів – у 8 (10,13 %); 32 – 33+6 тижнів – у 9 (11,40 %); 34 – 36+6 тижнів – також у 9 (11,40 %) (див. рис. 3.4).

У 2018 серед 59 пацієток з БВ передчасні пологи відбулись у 22 (37,29 %) (див. рис. 3.5.) : < 28 тижнів – у 4 (6,78 %); 28 – 31+6 тижнів – в 7 (11,87 %); 32 – 33+6 тижнів – у 3 (5,08 %); 34 – 36+6 тижнів – у 8 (13,56 %) (див. рис. 3.4).

В 2019 серед 65 жінок з БВ передчасні пологи реєструвались у 23 (35,38 %) (див. рис. 3.5) в таких термінах: < 28 тижнів – 5 (7,70 %); 28 – 31+6

тижнів – 6 (9,23 %); 32 – 33+6 тижнів – 5 (7,70 %); 34 – 36+6 тижнів – 7 (10,77 %) (див. рис. 3.4).

Таким чином, своєчасна профілактика загрози передчасних пологів дає змогу створити додаткові можливості для поліпшення акушерських і перинатальних наслідків у жінок з багатоплідною вагітністю.

Нами було проведено також ретроспективний аналіз мертвонароджених в період з 2013-2019 рр. Так, у 2013 році було 36, що становило 1,57 % від загальної кількості пологів, у 2014 році – 47 (1,95 %), у 2015 р. – 31 (1,38 %), у 2016 р. – 31 (1,36 %), у 2017 р. мертвонароджених не зареєстровано, у 2018 р. – 28 (1,16 %), у 2019 р. – 1,53 %.

Мертвонароджуваність у багатоплідній вагітності можна пояснити антенатальними ускладненнями, зокрема: внутрішньоутробною інфекцією, вродженими вадами розвитку чи дистресом плодів та ін. Так, у 2013 році реєструється одна двійня (5,55 %), у 2014 р. – 1 (4,25 %) плід з двійні, у 2015 та 2016 рр. – двоє з двох двієнь, що становило 12,90 % та 6,45 % відповідно. У 2017 р мертвонароджених серед багатоплідної вагітності не було. У 2018 р. народились мертвими один плід з трійні (3,57 %) та один з двійні (3,57 %), а у 2019 р. – два плоди з двійні (6,06 %) та один з двійні (3,03 %).

У 2015 році померло 2 дітей з двох трієнь через недоношеність вагітності, що становило 15,15 % від загальної кількості померлих в даному році. У 2018 р. померло 2 дітей з однієї трійні (8,69 %) з тієї ж причини.

У 2013 році померло 31 немовля, що становило 1,35 % від загальної кількості пологів, однак, смертності серед багатоплідної вагітності в даний період не відмічалось.

Через недоношеність вагітності в період з 2014 по 2019 роки відмічалась смертність серед багатоплідної вагітності. Так, у 2014 році 29 померло з них одна двійня, що становило 6,9 % від загальної кількості.

У 2015 році померло 33 новонароджених, з них – дві двійні (12,12 %); у 2016 р. померло 18, з них – двоє з двох двієнь та одна двійня (22,22 %); у

2017 р. померло 34, з них – 4 з чотирьох двієнь та одна двійня (17,64 %); у 2018 р. померло 23 новонароджених, з них – 3 з трьох двієнь та одна двійня (21,79 %); у 2019 р. померло 15, з них – одна з двійні та одна двійня (20,0 %).

Висновки до розділу 3:

Таким чином, здійснивши ретроспективний аналіз багатоплідної вагітності, встановлено, що пацієнтки з багатоплідною вагітністю, особливо після застосування ДРТ, складають групу високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень у зв'язку із високою ймовірністю виникнення передчасних пологів на різних термінах, спричинених різноманітними факторами, та народження дітей з низькими життєвими показниками.

Оскільки, завдяки проведеним огляду літератури та ретроспективного аналізу статистичних даних ТОКПЦ «Мати і дитина», було встановлено, що дисфункція шийки матки становить найбільш вагомий фактор ризику виникнення невиношування багатоплідної вагітності (29 %), необхідно застосовувати превентивні методи задля попередження цього ускладнення у даного контингенту пацієнток.

Результати, що викладені у розділі, опубліковано у наукових парцях автора [75, 84].

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ГРУП

Відповідно до поставлених мети і завдань, нами вивчено особливості соціального анамнезу, вік, рівень освіти у 70 пацієток з багатоплідною вагітністю після застосування методів ДРТ та здійснено порівняльний аналіз із даними 30 жінок із двійнею, яка наступила природнім шляхом. А також, досліджено наявність гінекологічної та соматичної патологій, оперативні втручання на органах репродуктивної системи в анамнезі, репродуктивні втрати та перебіг попередніх вагітностей, пологів і періоду новонародженості у вагітних обстежуваних трьох груп. Виділені групи за віком, соціальним статусом, освітою і місцем проживання.

Вік обстежених вагітних коливався від 19 до 42 років. В контрольній групі середній вік становив  $(29,7 \pm 5,32)$  років. У двох основних групах середній вік істотно не відрізнявся: у вагітних I групи –  $(29,8 \pm 4,72)$  років; II групи –  $(28,1 \pm 4,92)$  років. Результати представлено у таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1 – Розподіл вагітних за віком

Група	Вік							
	19-24		25-30		31-36		37-42	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Контрольна група (n=30)	3	1,0	14	46,6	9	30,0	4	13,3
I група (n=35)	7	20,0	14	40,0	12	34,3	2	5,7
II група (n=35)	12	34,2	12	34,2	10	28,5	1	3,0
Разом	22		40		31		7	

Таблиця 4.2 – Оцінка середнього віку в обстежуваних групах

Група	Середній вік (роки)
Контрольна група	29,7 ± 5,32
I група	29,8 ± 4,72
II група	28,1 ± 4,92

Згідно з наведеними даними, середній вік у трьох групах був практично однаковим, що може свідчити про те, що віковий фактор не може суттєво впливати на перебіг досліджуваної проблеми.

За рівнем освіти контрольна група майже не відрізнялась від основних. Щодо соціального статусу, то в контрольній групі службовці та домогосподарки становили однакову кількість – 50,0 % і 50,0 %. У двох основних групах частіше зустрічались такі дані: в II групі домогосподарки – 71,4 %, службовці – 22,8 %, у I групі домогосподарки – 51,4 %, службовці – 42,8 %, в обидвох групах студенти становили по 5,7 %.

Також, отримано дані щодо місця проживання: обстежувані жінки були жителями міста Тернопіль та районів області. Варто зазначити факт, який є давно доведеним: рівень освіти, соціальний статус, умови праці відіграють роль надважливу роль у сімейному житті та питаннях регулювання народжуваності. Результати представлено у таблиці 4.3.

Також, нами була проведена оцінка місця проживання вагітних. Серед жінок контрольної групи 50,0 % були жителями міста Тернополя і 50,0 % – області. Дані щодо обстежуваних груп були наступними: 51,4 % жінок першої групи проживали у селі та 48,6 % – у місті, 71,4 % жінок другої групи проживали у селі та лише 28,6 % – у місті. Дані представлено у таблиці 4.4.

Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що двійня частіше зустрічались в контрольній і досліджуваних групах у вагітних, які народжували вперше: у контрольній – у 50,0 % випадків, в першій групі – в 54,2 % випадків і в другій – у 57,1 % випадків.



Таблиця 4.3 – Аналіз рівня освіти і соціальний статус

Показники соціальної характеристики	Основна група		Контрольна група n=20
	I гр.: n=35	II гр.: n=35	
Освіта			
Неповна середня	8 (22,8 %)	2 (5,71 %)	2 (6,6 %)
Середня	16 (45,7 %)	25 (71,4 %)	18 (60,0 %)
Вища	11 (31,4 %)	8 (22,8 %)	10 (33,8 %)
Соціальний статус			
Службовці	15 (42,8 %)	8 (22,8 %)	15 (50 %)
Домогосподарки	18 (51,4 %)	25 (71,4 %)	15 (50 %)
Студенти	2 (5,7 %)	2 (5,7 %)	1 (2,8 %)

Таблиця 4.4 – Місце проживання вагітних

Групи	Тернопіль		Тернопільська область	
	абс.	%	абс.	%
Контрольна група (n=30)	15	50,0	15	50,0
I група (n=35)	18	51,4	17	48,6
II група (n=35)	10	28,6	25	71,4

Тих пацієнток, що народжували повторно, серед наявного контингенту було менше: 37,1 % – з першої групи, 25,7 % – з другої групи і 40,0 % – з контрольної. Жінок, які багато народжували, було серед загальної кількості обстежуваних, відповідно, значно менше і нами було отримано такі показники: в контрольній групі – 10,0 %, в першій – 8,6 %, в другій – 17,1 % (табл. 4.5).

За допомогою проведеного УЗД дослідження було встановлено тип плацентації у жінок трьох груп. Оскільки, пацієнтки з монохоріальною моноамніотичною двійнею склали групу виключення з обстеження, нами

враховувались амніальність та плацентажія лише серед вагітних з дихоріальною діамніотичною двійнею та монохоріальною діамніотичною двійнею. Результати наведено у рисунку 4.1.

Таблиця 4.5 – Розподіл обстежуваних жінок за паритетом

Вагітні	I група		II група		Контроль	
	абс.	%	абс.	%	абс	%
Вперше	19	54,3	20	57,1	15	50,0
Повторно	13	37,1	9	25,7	12	40,0
Народжували багато разів	3	8,6	6	17,1	3	10,0

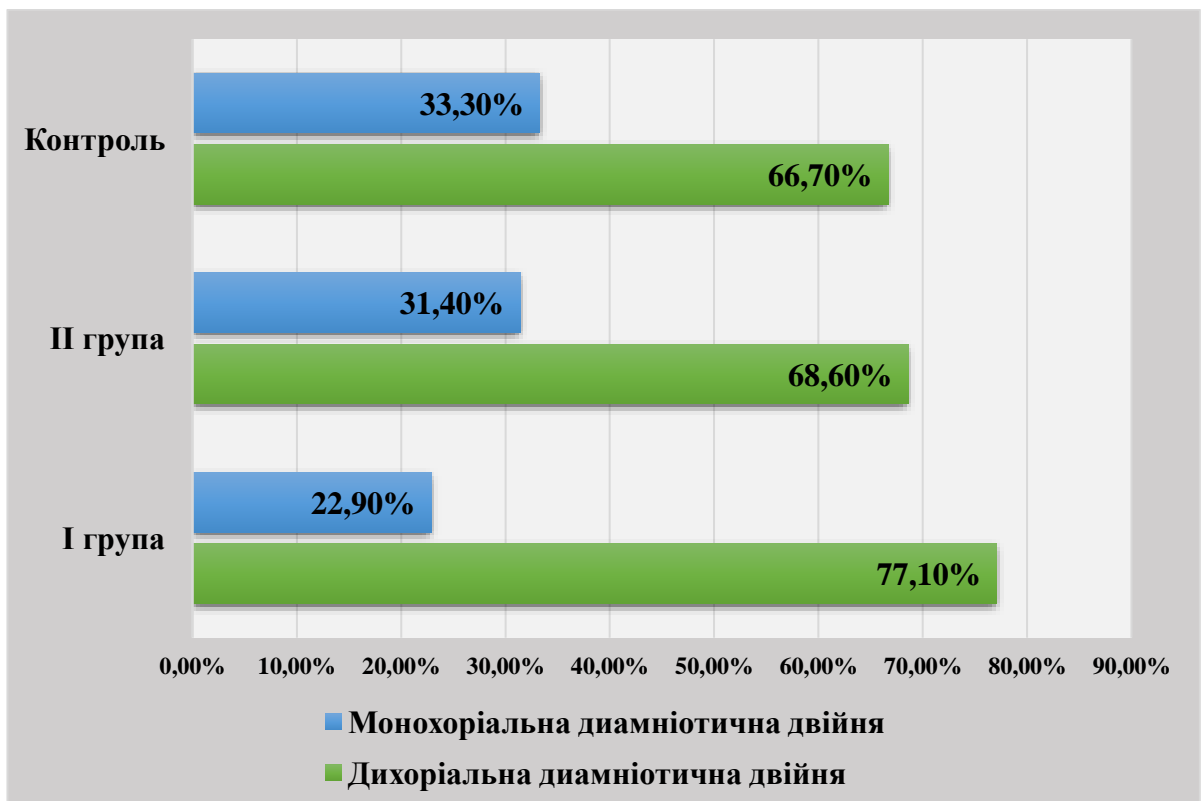


Рисунок 4.1 – Розподіл обстежуваних жінок за типом хоріальності та амніальності

Всі пацієнтки перебували на обліку в жіночій консультації, починаючи з ранніх термінів вагітності. Відомо, що перебіг вагітності значною мірою залежить від стану здоров'я жінки. У процесі проведеного дослідження було встановлено значну кількість соматичної патології у жінок із багатоплідною вагітністю.

Серед основних варіантів супутньої екстрагенітальної патології у пацієнток найбільше звертає на себе увагу високий рівень хронічних запальних захворювань сечовидільної системи, що склали однакову кількість як в першій, так і в другій групах – по 37,1 %, рівень серцево-судинної патології – 14,3 % в першій групі пацієнток та 34,2 % – в другій. Інші ж патології органів і систем склали таку частку: захворювання ендокринної системи – 17,1 % в першій групі та 20,0 % випадків у другій; захворювання органів зору – 20,0 % в першій групі та 5,7 % в другій; захворювання шлунково-кишкового тракту – 8,6 % в першій групі та 25,7 % – в другій; COVID-19 в обох групах по 2,85 %; варикозна хвороба вен нижніх кінцівок – 11,4 % в другій групі. Обтяжений алергологічний анамнез становив в другій групі 2,85 %, а в контрольній – 3,3 %. Відмічалась непереносимість на антибіотики та йодовані сполуки. Серед вагітних контрольної групи переважала патологія ендокринної системи, що становила 20,0 % випадків, серцево-судинні захворювання і хвороби шлунково-кишкового тракту – по 10,0 %, патологія зору – у 6,6 % та COVID-19 у 3,3 %. Отримані дані наведено у рисунках 4.2, 4.3 та 4.4.

Аналіз менструальної функції показав, що вік пацієнток при появі менархе коливався від 12 до 18 років і в середньому становив 13 років. Регулярний менструальний цикл з початком менархе встановився у 60,0 % першої групи та у 57,0 % – другої; через 6–12 місяців після менархе у 20,6 % пацієнток першої групи та у 25,6 % – другої, відповідно; а також з початком статевого життя у 19,4 % жінок першої групи і в 17,4 % – другої.

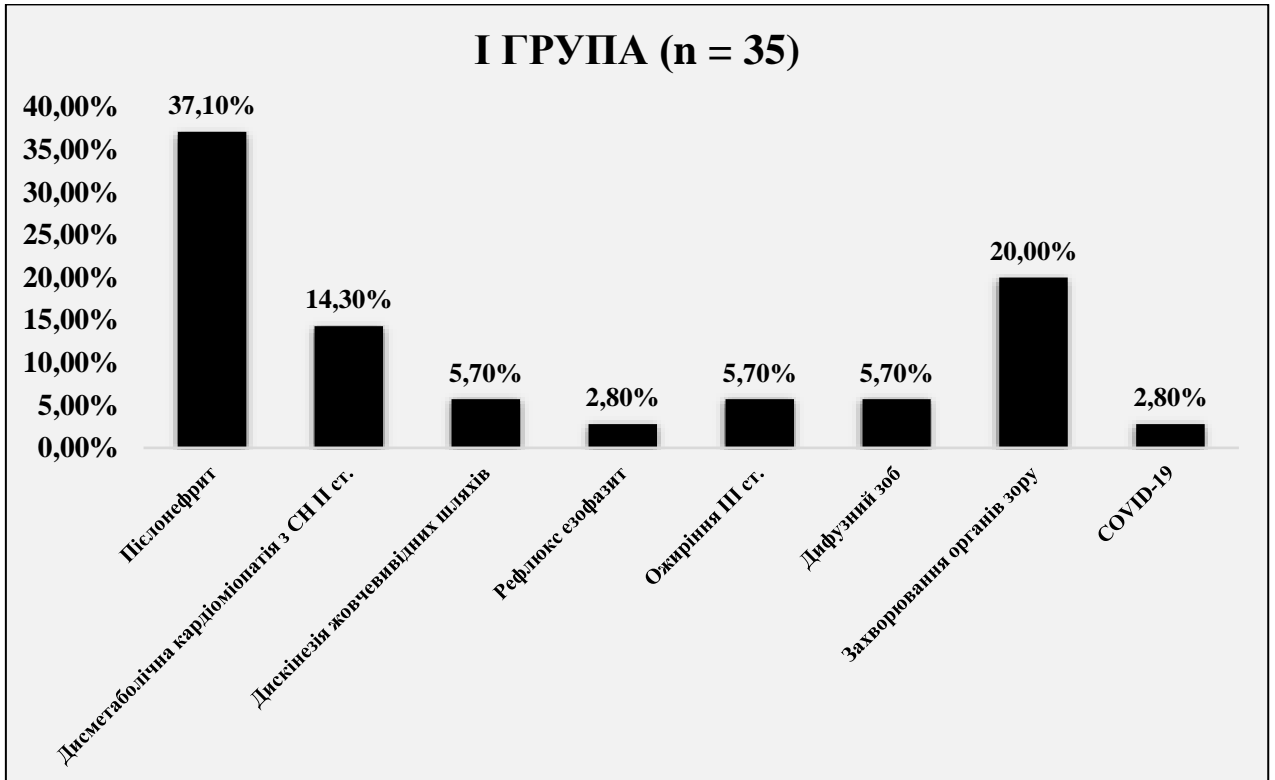


Рисунок 4.2 – Екстрагенітальна патологія у пацієток I обстежуваної групи

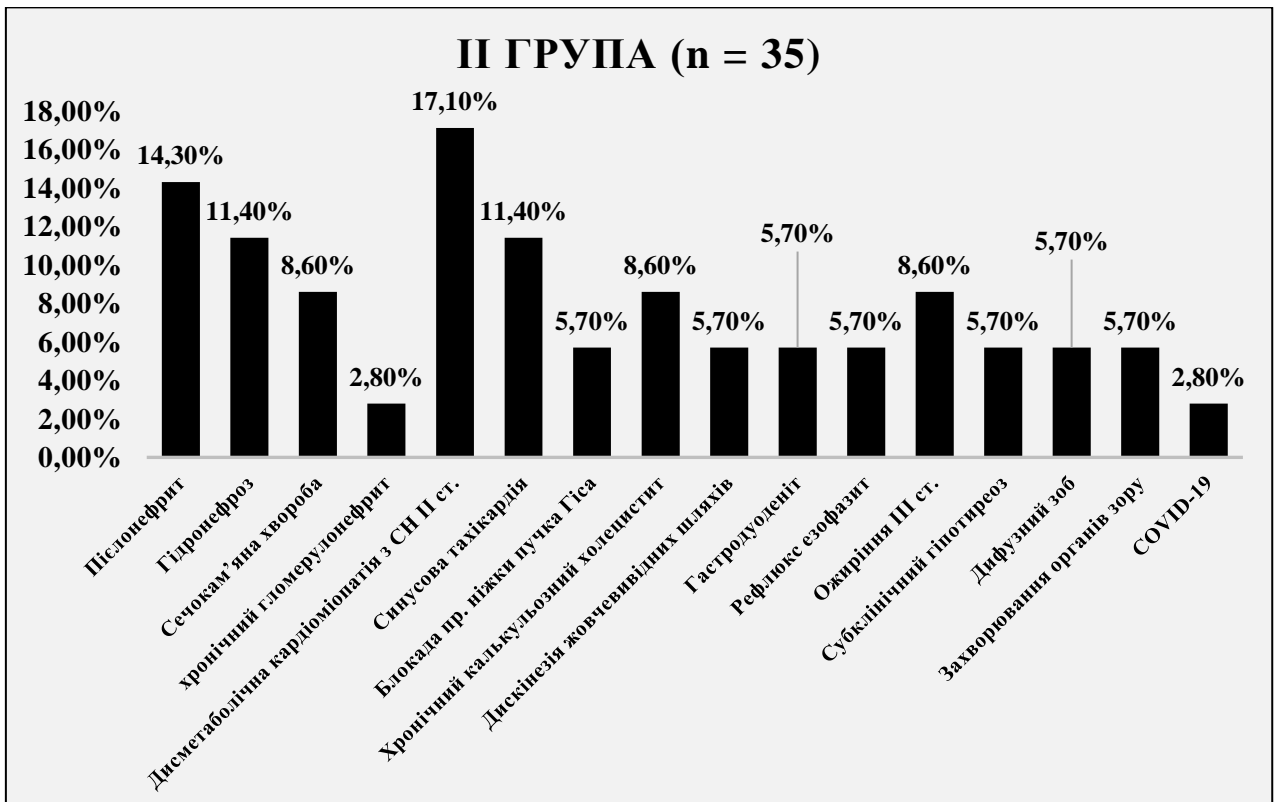


Рисунок 4.3 – Екстрагенітальна патологія у пацієток II обстежуваної групи

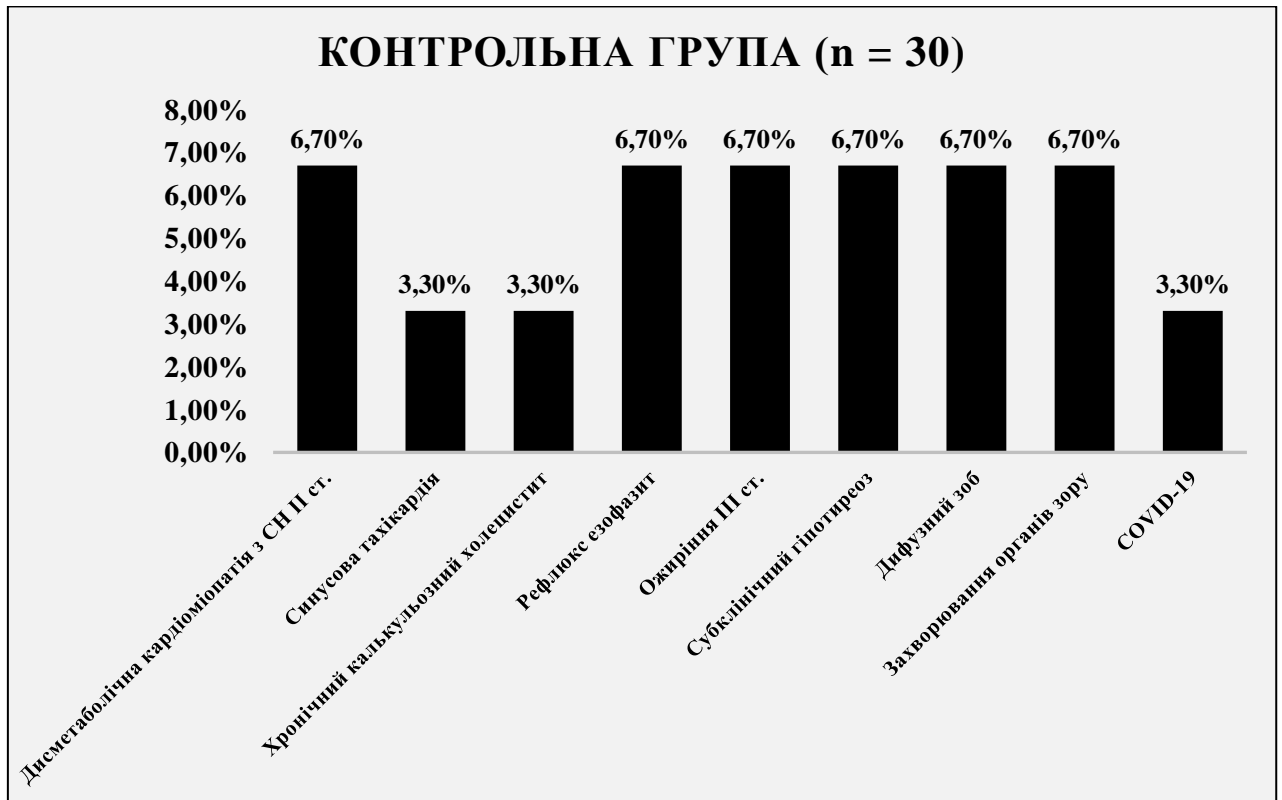


Рисунок 4.4 – Екстрагенітальна патологія у пацієток групи контролю

Проводилась оцінка тривалості та характеристики менструального циклу у жінок, яким він був до настання вагітності. Його тривалість коливалась від 28 до 32 днів і в середньому становила 30 днів у двох основних групах. Тривалість же самої менструації у жінок реєструвалась від 3 до 7 днів та в середньому становила 5 днів. У 32 (45,7 %) вагітних з обох груп в анамнезі спостерігалась дисменорея, у 18 (26,0 %) пацієток реєструвались аномальні маткові кровотечі, вторинна аменорея діагностувалась в анамнезі в 14 (20,0 %) жінок, а пізні менархе – у 10 (14,3 %).

Показники контрольної групи відрізнялись від показників основної. Зокрема, нормальний менструальний цикл в анамнезі спостерігався у 23 (76,7 %) вагітних, а порушення його зустрічались в 7 (23,3 %) випадках. Пізні менархе реєструвалось у 4 (13,3 %) пацієток. У жінок контрольної групи спостерігались такі розлади: дисменорея, що діагностувалась в анамнезі лише у двох (6,7 %) випадках та аномальна маткова кровотеча – в одному (3,3 %).

Заслуговує на особливу увагу фонова генітальна патологія. Як свідчать наведені результати вивчення гінекологічного та репродуктивного анамнезу (рис. 4.5) в обстежуваних групах вагітних встановлено значну частку гінекологічної патології, у структурі якої переважну кількість становили безпліддя, порушення менструальної функції та хронічні запальні захворювання жіночої статеві системи.

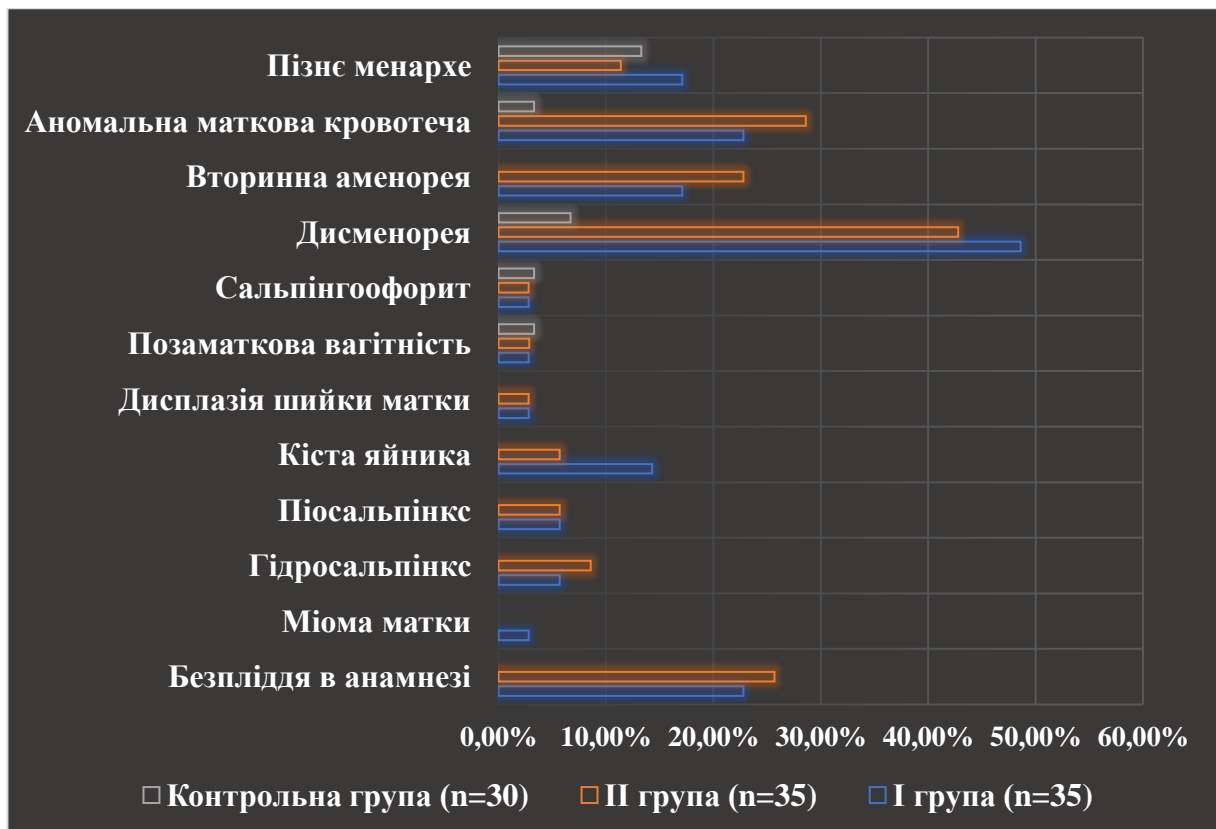


Рисунок. 4.5 – Захворювання жіночої репродуктивної системи

Щодо пацієнок з основних груп, то серед 70-ти жінок оперативні втручання проводились 34-ом (45,3 %): гістерорезектоскопічні операції, тубектомія з приводу позаматкової вагітності, гідро- чи піосальпінксу, резекція яйника та видалення кісти яйника, сальпінгооваріолізис, кесарів розтин, артифіціальний аборт, діатермоконізація шийки матки.

У жінок контрольної групи в анамнезі було значно менше оперативних втручань на органах репродуктивної системи, порівняно з результатами першої та другої груп, серед них кесарів розтин у 2 (6,7 %) (рис. 4.6).

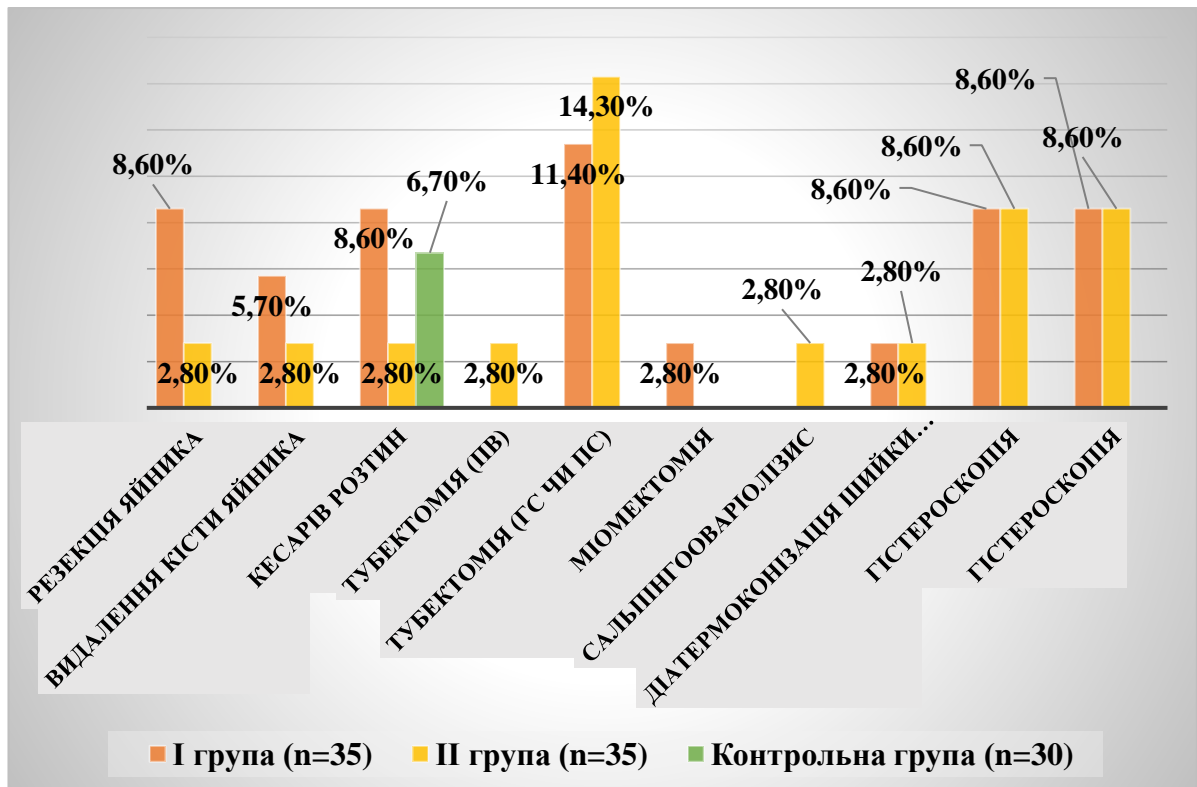


Рисунок 4.6 – Оперативні втручання на органах репродуктивної системи

Нами було проведено аналіз репродуктивного анамнезу, особливо наявності репродуктивних втрат, у пацієток основних двох груп та групи контролю (рис. 4.7).

Дані на рисунку 4.7 вказують на те, що частота ранніх самовільних викиднів в першій та другій групі становила по 5 (14,3 %) випадків, а в контрольній – 1 (3,3 %) випадок. Пізніх самовільних викиднів в анамнезі не реєструвалось в жодній групі. В усіх трьох досліджуваних групах спостерігалось в анамнезі по 1 випадку ектопічної вагітності: в I і II групах це становило 2,8 % і в контрольній – 3,3 %. Випадків замерлої вагітності у минулому у жінок з 3 груп не було. Артифіціальний аборт був здійснений в 1 (2,8 %) жінки з другої групи.

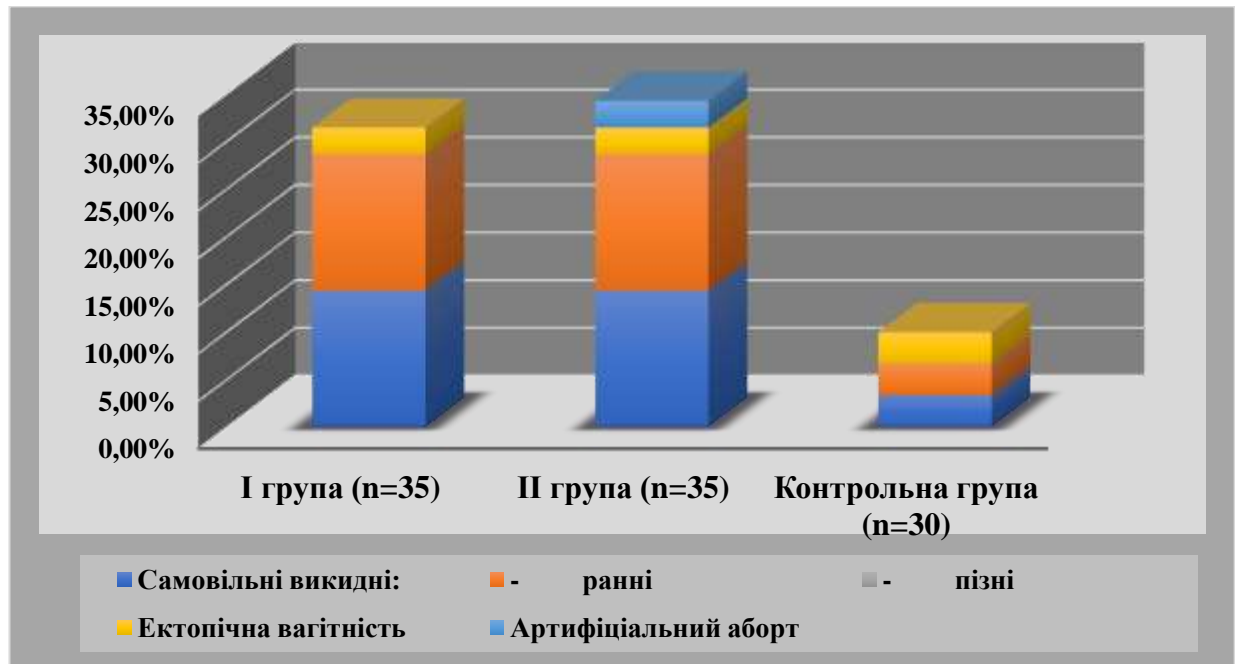


Рисунок 4.7 – Аналіз репродуктивних втрат при попередніх вагітностях

Висновки до розділу 4:

1. Згідно з проведеним аналізом даних соматичного, репродуктивного та соціального анамнезу, було встановлено, що середній вік, спосіб життя, соціально-побутові умови та наявність супутніх соматичних захворювань в обстежуваних та контрольній групі суттєво не відрізнялися.

2. Проте було виявлено значні відмінності в обстежуваних групах під час проведення оцінки гінекологічного та репродуктивного анамнезу, зокрема: частка порушень менструальної функції, гінекологічних захворювань, репродуктивних втрат та операцій на репродуктивних органах в анамнезі була значно вищою в жінок, що становили I та II дослідні групи.

3. Таким чином, жінки з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, становлять групу високого ризику по виникненню гестаційних ускладнень та невиношування вагітності.

Результати, що викладені у розділі, опубліковано у наукових парцях автора [79, 80, 82, 84].



## РОЗДІЛ 5

### ПЕРЕБІГ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕЗНОЛОГІЙ

Проблема багатоплідної вагітності, не дивлячись на численні дослідження, залишається актуальною. Пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу високого ризику розвитку акушерських та перинатальних ускладнень, чим і обґрунтовано актуальність порушеної проблеми. Вивчення гормонального статусу у вагітних з багатопліддям після допоміжних репродуктивних технологій дає можливість виявити функціональні порушення в різні терміни гестації, прогнозувати ризики розвитку патологічного перебігу вагітності та розробляти елементи клінічного супроводу обстежуваних вагітних.

#### 5.1 Стан гормонального гомеостазу при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних тезнологій

Відповідно до поставлених завдань дослідження, ми проводили біохімічний скринінг I триместру шляхом визначення вмісту протейну-А плазми, асоційованого з вагітністю, та хоріонічного гонадотопіну в сироватці крові (табл. 5.1). Було встановлено, що концентрація PAPP-A зростає із збільшенням терміну гестації. Так, рівень його в першій групі становив –  $(7,09 \pm 0,24)$  мМО/л, у другій групі –  $(7,35 \pm 0,26)$  мМО/л та у контрольній –  $(7,87 \pm 0,23)$  мМО/л.

Також, як відомо, при позитивному розвитку вагітності, до 12 тижнів у крові зростає і рівень бета-ХГЛ. Нами було проаналізовано його показники у трьох групах. Слід звернути увагу, що рівні даного гормону в порівнянні з групою контролю ( $(160804,1 \pm 4626)$  мМО/мл), були дещо нижчими у двох основних групах ( $(143392,2 \pm 3326)$  мМО/мл та  $(160804,1 \pm 4626)$  мМО/мл,

відповідно), проте відповідали нормативним показникам згідно терміну гестації.

Таблиця 5.1 – Концентрація гормонів в крові жінок в 10-14 тижні вагітності

Показник	I група	II група	Контроль
Плазмовий протеїн А (РАРР-А), мМО/л	7,09 ± 0,24*	7,35 ± 0,26*	7,87 ± 0,23
Хоріонічний гонадотропін (бета-ХГЛ), мМО / мл	143392,2 ± 3326*	157716,1 ± 4976*	160804,1 ± 4626
Примітка. * – достовірність різниці показника відносно контрольної групи $p < 0,05$ .			

В динаміці гестаційного перебігу нами проводилось визначення рівнів плацентарних білків у вагітних (табл. 5.2). Згідно з даними літератури, рівні плацентарних гормонів (прогестерону, естріолу та плацентарного лактогену) при багатоплідді є вищими, якщо порівнювати з їх рівнями при одноплідній вагітності.

Таблиця 5.2 – Концентрація естріолу, прогестерону та плацентарного лактогену в крові жінок у 18-22 тижнів вагітності

Показник	I група (n=35)	II група (n=35)	Контроль (n=30)
Естріол, нг/мл	7,29 ± 0,42*	7,13 ± 0,50*	7,69 ± 0,43
Прогестерон, нг/мл	43,22 ± 1,21*	42,50 ± 1,62*	45,99 ± 1,20
Плацентарний лактоген, мг/л	2,88 ± 0,14*	3,00 ± 0,18*	3,26 ± 0,16
Примітка. * – достовірність різниці показника відносно контрольної групи $p < 0,05$ .			

Як відомо, прогестерон – гормон, що відповідає за збереження та пролонгування вагітності. Згідно з отриманими результатами при

проведенні дослідження, наведених у таблиці 5.2, концентрація прогестерону в трьох групах становила: в першій групі –  $(43,22 \pm 1,21)$  нг/мл, в другій групі –  $(42,50 \pm 1,62)$  нг/мл, у контрольній –  $(45,99 \pm 1,20)$  нг/мл (рис. 5.1).

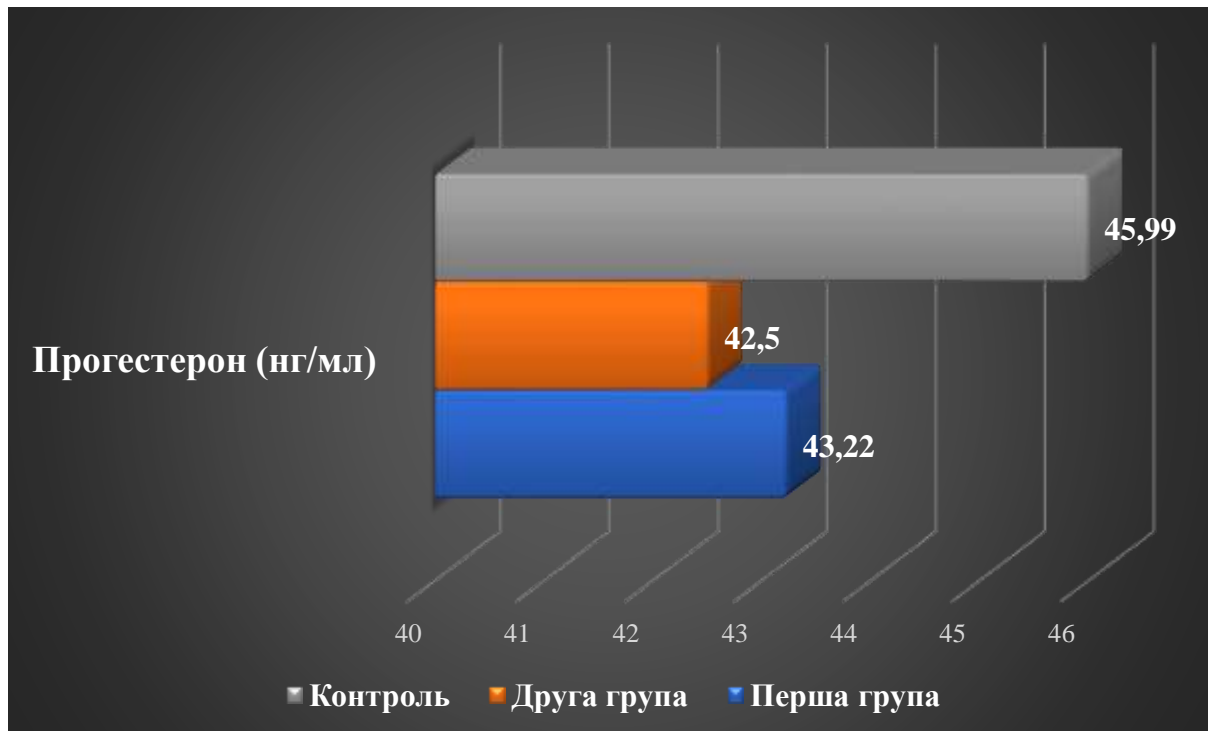


Рисунок 5.1 – Концентрація прогестерону у вагітних обстежуваних груп у 18-22 тижнів вагітності

Керуючись наявними показниками, можна стверджувати, що має місце позитивна динаміка приросту концентрації прогестерону зі збільшенням терміну гестації, що зумовлено ростом однієї (при монохоріальній) чи обох плацент (при дихоріальній двійні). Варто зауважити, що у пацієток з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій рівень прогестерону не був нижчим у порівнянні з рівнем його у жінок з природньою двійнею.

У другому триместрі вагітності у пацієток нами визначався рівень плацентарного лактогену. Згідно з даними літератури, рівні показників даного

гормону зростають із збільшенням терміну гестації при фізіологічному перебігу вагітності та є маркером оцінки функції однієї чи обох плацент і прогнозування внутрішньоутробного стану плодів. Так, отримані під час дослідження дані (див. табл. 5.2) вказують на те, що концентрація ПЛ становила в першій групі –  $(2,88 \pm 0,14)$  мг/л, у другій групі –  $(3,00 \pm 0,18)$  мг/л та в групі контролю –  $(3,26 \pm 0,16)$  мг/л (рис. 5.2).



Рисунок 5.2 – Концентрація плацентарного лактогену в жінок обстежуваних груп у 18-22 тижнів вагітності

Окрім вищевказаних гормонів, важливим предиктором передчасних пологів є рівень естріолу (див. табл. 5.2). При визначенні його в обстежуваних групах, були отримані наступні його показники: в першій групі –  $(7,29 \pm 0,42)$  нг/мл, в другій групі –  $(7,13 \pm 0,50)$  нг/мл, у контрольній –  $(7,69 \pm 0,43)$  нг/мл (рис. 5.3).

Рівні естріолу та плацентарного лактогену в обстежуваних групах суттєво не відрізнялись у порівнянні з групою контролю.



Рисунок 5.3 – Порівняльний аналіз концентрації естріолу у вагітних обстежуваних груп

## 5.2 Мікробіоценоз статевих шляхів у обстежуваних

Оцінка стану мікробіоти піхви визначалась на 14-16 тижні вагітності з метою оцінки вагінального біотопу у цьому терміні. Пацієнтки у трьох групах вказували на наявність клінічної симптоматики в ділянці нижніх відділів статевого тракту, проте більшість з них були з двох дослідних груп: 14 (40,0 %) жінок I групи та 19 (54,3 %) – II, що було, відповідно в 1,33 ( $\chi^2=11,97$ ,  $p<0,001$ ) та 1,81 рази більше ( $\chi^2=16,29$ ,  $p<0,001$ ), ніж з групи контролю – 9 вагітних (30,0 %) (рис. 5.4). При цьому значна кількість жінок мали більше однієї скарги.

У пацієток I та II груп зі скарг на першому місці серед скарг виявлялись посилені виділення з піхви в значній кількості (10 (28,6 %) та 13 (37,1 %) вагітних, відповідно). Виділення з неприємним запахом турбували 7 (20,0 %) та 11 (31,4 %) жінок, печіння та свербіж у піхві – 9 (25,7 %) та 13 (37,1 %) жінок, відповідно. Відчуття дискомфорту в нижніх відділах статевого тракту

у себе відмічали 6 (17,1 %) та 4 (11,4 %) пацієток. У контрольній групі було отримано такі дані: 6 (20,0 %) вагітних скаржились на посилення виділень з піхви, 6 (20,0 %) відмічали у себе виділення з запахом, 4 (13,3 %) – печіння та свербіж у піхві та 2 (6,7 %) – дискомфорт у нижніх відділах генітального тракту. Пацієнтки трьох груп не скаржились на наявність гнійних виділень з піхви. Отримані результати представлено у рисунку 5.5.

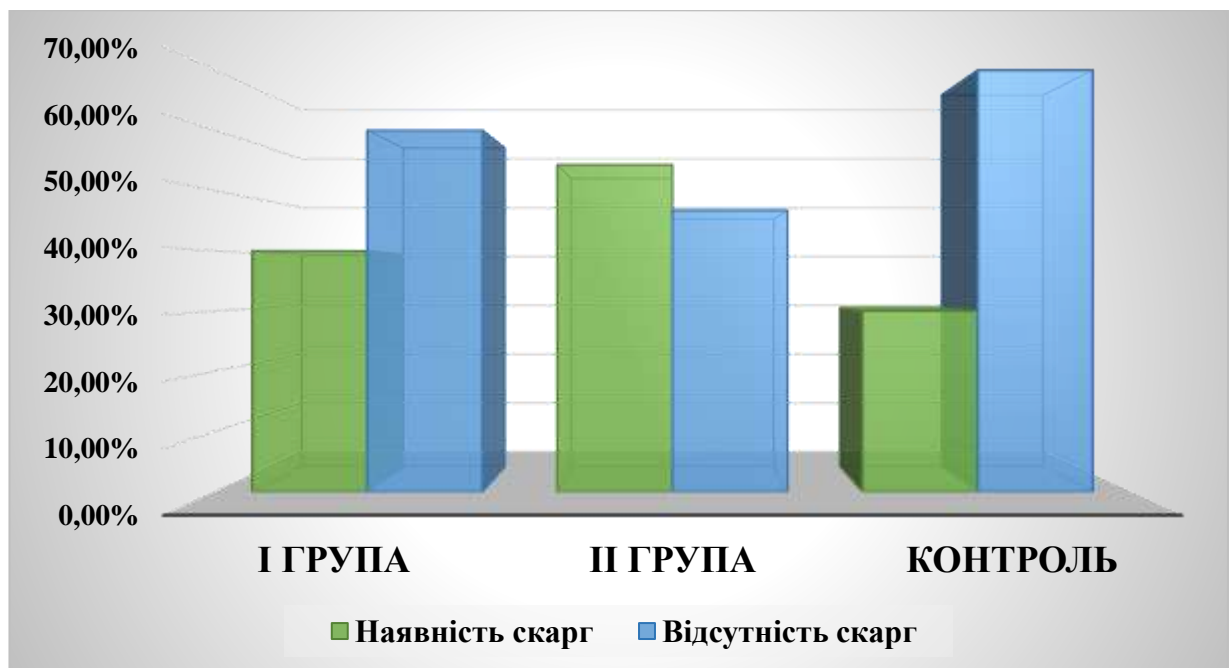


Рисунок 5.4 – Розподіл жінок за наявністю скарг у ділянці нижнього відділу генітального тракту

Під час визначення біоценозу піхви було виявлено переважання кокової мікрофлори в жінок I та II груп: у 18 (51,4 %) пацієток I групи, у 16 (45,7 %) II групи. У контрольній групі вона виявлялась в 11 (36,7 %) (табл. 5.3). При цьому у 34 (48,6 %) жінок із багатоплідною вагітністю після ДРТ при первинному обстеженні були виявлені ознаки запального процесу в піхві та цервікальному каналі порівняно з 5 (16,7 %) у контрольній групі, що характеризувалося лейкоцитозом піхвових виділень і контамінацією бактеріально-вірусних асоціацій. Мікроскопічне дослідження піхвових мазків

контрольної групи характеризувалось переважанням паличкової мікрофлори. Змішана флора зустрічалася в усіх підгрупах: у 9 (25,7 %) пацієток – I, у 13 (37,1 %) – II та в 6 (20,0 %) – групи контролю. Лейкоцитоз піхвових виділень спостерігався з однаковою частотою в усіх трьох групах.

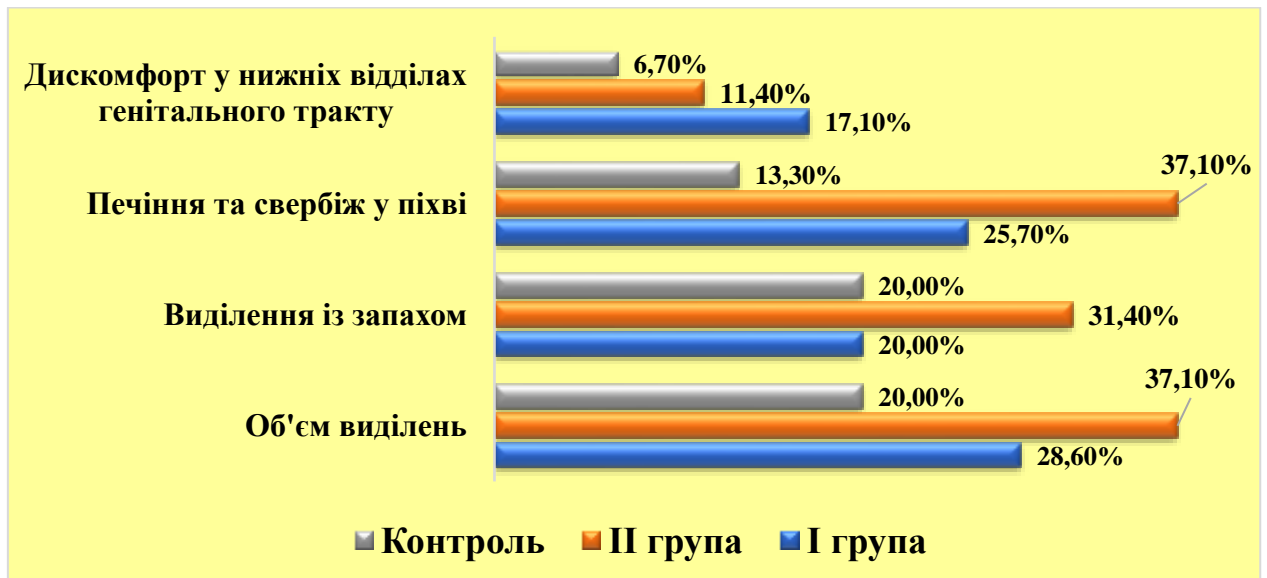


Рисунок 5.5 – Клінічна симптоматика обстежених жінок

Таблиця 5.3 – Бактеріоскопічне дослідження вмісту піхви та цервікального каналу в жінок з БВ

Показник	I група (n=35)	II група (n=35)	Контроль (n=30)
Лейкоцитоз	22 (62,9 %)*	21 (60,0 %)*	18 (60,0 %)
Переважає паличкова мікрофлора	8 (22,9 %)*	6 (17,1 %)*	13 (43,3 %)
Переважає кокова мікрофлора	18 (51,4 %)*	16 (45,7 %)*	11 (36,7 %)
Змішана флора	9 (25,7 %)*	13 (37,1 %)*	6 (20,0 %)

Примітка. \* – достовірні відмінності між групами пацієток ( $p < 0,05$ ).

Результати бактеріологічного дослідження виділень з піхви свідчать про меншу частку жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ відносно вагітних з природньою двійнею, у яких виявлено нормальну вагінальну мікробіоту – молочнокислі бактерії в нормальній концентрації у вагінальному секреті виявлено у менше, ніж половини пацієток I та II груп. Так, *Lactobacillus* spp. в достатній концентрації встановлено в 16 (45,7 %) жінок I групи, у 17 (48,6 %) – II групи та в 22 (73,3 %) – групи контролю; *Bifidobacterium* spp. виявлено в 12 (34,3 %) – I групи, у 14 (40,0 %) – II групи та в 21 (70,0 %) – контрольної (рис. 5.6).

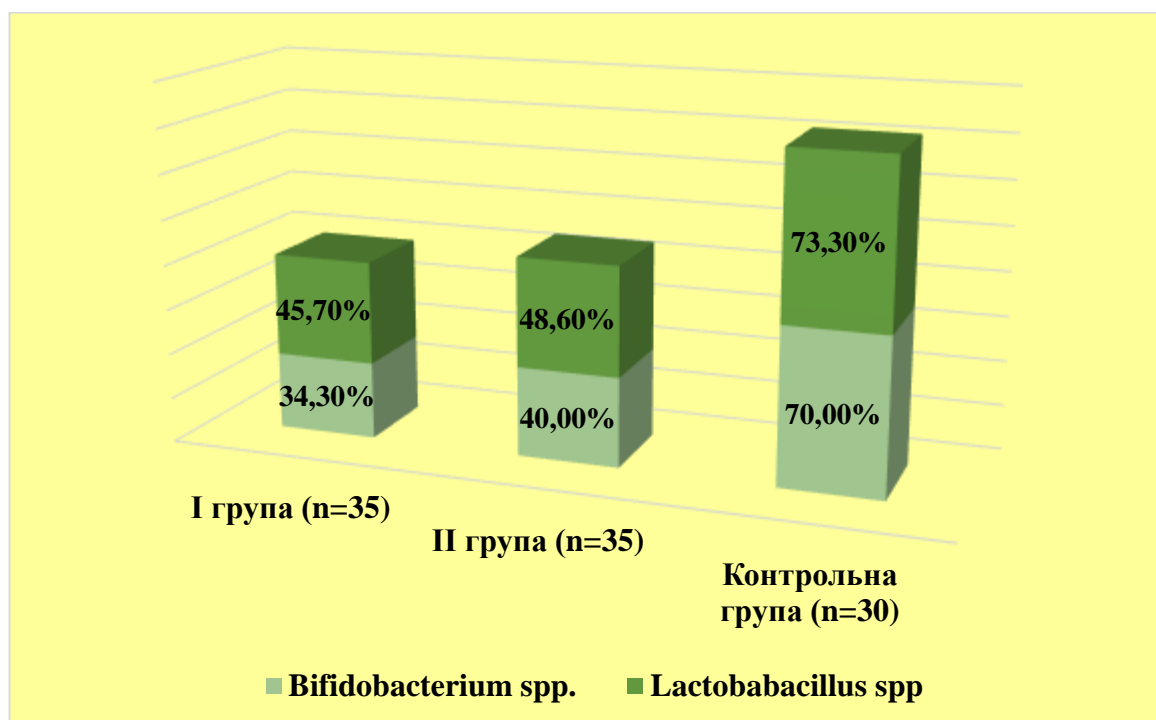


Рисунок 5.6 – Частота жінок з БВ з достатньою концентрацією молочнокислих мікроорганізмів у піхві

Згідно з отриманими результатами бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження виділень з піхви, кандидоз було діагностовано у 8 (22,9 %) та 10 (28,6 %) жінок з БВ після ДРТ проти трьох (10,0 %) вагітних групи контролю. Дисбіоз піхви, тобто виявлення *Gardnerella vaginalis*,



*Atorobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., було підтверджено у 6 (17,1 %) та 9 жінок (25,7 %) двох піддослідних груп та в 2 (6,7 %) – контрольної. У трьох вагітних I групи (8,5 %) та 1 (2,8 %) II групи було встановлено урогенітальний трихомоніаз.

Найчастіше у жінок з багатоплідною вагітністю після ДРТ діагностували: *Candida* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides* spp.

Таким чином, нормоценоз, що характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофлори, спор і мицелію дріжджоподібних грибів, наявністю одиничних лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин, реєструвався у 13 (37,1 %) жінок I групи, у 10 (28,6 %) пацієнок II групи та у 18 (60,0 %) вагітних контрольної групи. Проміжний тип, для якого характерною є помірна або зменшена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини, виявлявся у 8 (22,9 %) осіб I групи, у 6 (17,1 %) – другої та у 7 (23,3 %) – контрольної. Відповідно, дисбіоз піхви, що виражався у незначній кількості або повній відсутності лактобактерій, рясній поліморфній грамнегативній і грампозитивній паличкової та кокової мікрофлорі, наявності «ключових клітин» діагностувався у 14 (40,0 %) вагітних I групи, у 16 (45,7 %) – II та у 5 (16,7 %) – контрольної. Вагініт, тобто полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, відсутністю лактобактерій, не виявлявся у жодній із груп.

Жінкам, що склали першу групу, перед встановленням акушерського песарію проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем для профілактики інфікування амніотичних оболонок. З метою профілактики висхідного інфікування з моменту введення вагітним песарію застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж

10 днів. В подальшому їм проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків кожні 2-3 тижні з метою контролю стану біоценозу піхви.

Інфекції TORCH-групи не було виявлено, оскільки до вагітності жінки були обстежені на дану групу захворювань та при її наявності – проліковані.

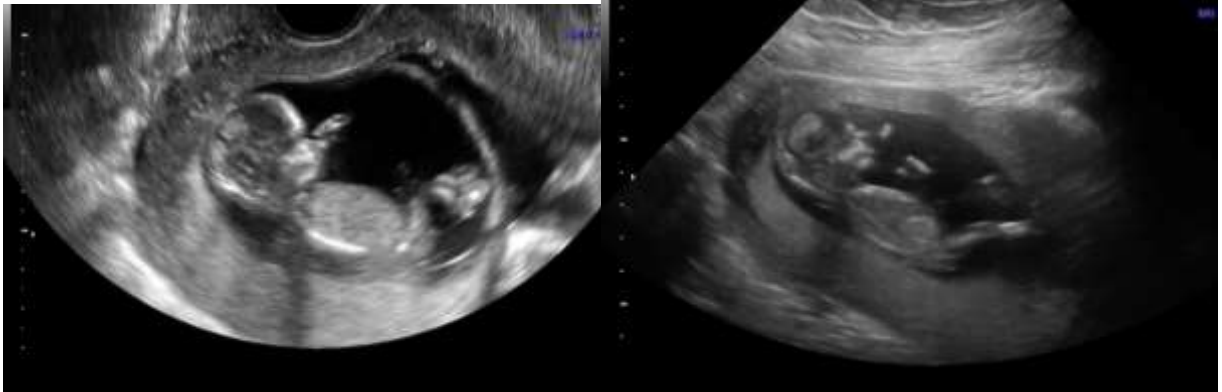
Отже, оцінка мікробіоценозу піхви свідчить, що у значної кількості жінок з БВ після ДРТ відмічаються патологічні виділення з піхви. Проте, навіть при не виявленні скарг, у даного контингенту пацієток було встановлено порушення стану вагінального біотопу.

### 5.3 Ультразвукові маркери прогнозування передчасних пологів

Проведення УЗД є надзвичайно важливим і необхідним методом обстеження при багатоплідді, особливо після застосування ДРТ, для раннього і своєчасного виявлення плацентарних порушень, малої маси і вроджених вад розвитку плодів. Перше УЗД (в 4-6 тижнів) у пацієток могло проводитись з метою встановлення наявності вагітності у порожнині матки та визначення кількості ембріонів у ній. Ультразвукове дослідження безпосередньо нами проводилось за програмою пренатального скринінгу в термінах вагітності: 11-12, 14-16, 18-22 та 32-34 тижнів. Проводилась трансвагінальна цервікометрія, також визначали хоріальність та амніальність двієнь, здійснювали фетометрію плодів задля аналізу їх розвитку та оцінювали ступінь зрілості однієї або двох плацент. При проведенні УЗД у першому триместрі оцінювали термін вагітності, амніальність, хоріальність, вроджені вади плодів (рис. 5.7, 5.8 і 5.9).

В 11-12 тижнів вагітності трансвагінальна цервікометрія проводилась для визначення ризику невиношування: оцінювали довжину шийки матки, відкриття внутрішнього вічка, розміру заднього кута між шийкою і тілом матки, а також були визначені критерії включення в дослідження

(довжина шийки матки 30 мм і більше, внутрішнє вічко закрито, цервікальний канал < 5 мм).



Перший плід

Другий плід

Рисунок 5.7 – Вагітна Г. Вагітність по фетометрії першого плода 13 тижнів + 2 дні, по фетометрії другого плода 13 тижнів+3 дні. Дихоріальна діамніотична двійня



Рисунок 5.8 – Вагітна В. Вагітність по фетометрії обох плодів 11 – 12 тижнів. Монохоріальна діамніотична двійня

Сравнение плодов		
	А	В
АУА	34н4d	31н3d
ПДР(АУА)	14.10.2021	05.11.2021
ПВП (Hadlock)	2282g	1720g
ПВП Отношение	100%	75%
ПВП Дискордантность	0%	25%
БПР (Hadlock)	9.08cm	7.80cm
ЛЗР (НС)	10.40cm	9.81cm
ОГ (Hadlock)	30.93cm	28.50cm
ОГ* (Hadlock)	30.63cm	27.78cm
ОЖ (Hadlock)	28.82cm	25.76cm
ДБ (Hadlock)	6.68cm	6.42cm

Рисунок 5.9 – Оцінка фетометрії плодів

Критеріями виключення з подальшого дослідження були:

- монохоріальна моноамніотична двійня;
- триамніотична дихоріальна трійня;
- коротка шийка матки (< 2,5 см);
- розкриття цервікального каналу > 0,5 см;
- істміко-цервікальна недостатність діагностована при попередніх вагітностях.

Результатами проведеної трансвагінальної цервікометрії в даному гестаціонному терміні встановлено, що довжина шийки матки в першій групі становила  $(37,4 \pm 0,4)$  мм, в другій групі –  $(38,6 \pm 0,5)$  мм, у групі контролю –  $(39,3 \pm 0,6)$  мм (табл. 5.4; рис. 5.10).

Згідно із запропонованим нами менеджментом багатоплідної вагітності, проводилась повторна цервікометрія в 14-16 тижнів з метою встановлення змін анатомічної структури шийки матки: в першій групі довжина ШМ становила  $37,2 \pm 0,4$  мм, в другій групі –  $38,5 \pm 0,5$  мм, у групі контролю –  $39,1 \pm 0,6$  мм (рис. 5.11).

Таблиця 5.4 – Оцінка довжини шийки матки в бстежуваних групах в терміні вагітності 11-12 тижнів

Показник	I група (n=35)	II група (n=35)	Контроль (n=30)
Довжина шийки матки (мм)	37,4 ± 0,4*	38,6 ± 0,5*	39,3 ± 0,6
Примітка. * – достовірні відмінності між групами пацієток (p < 0,05).			

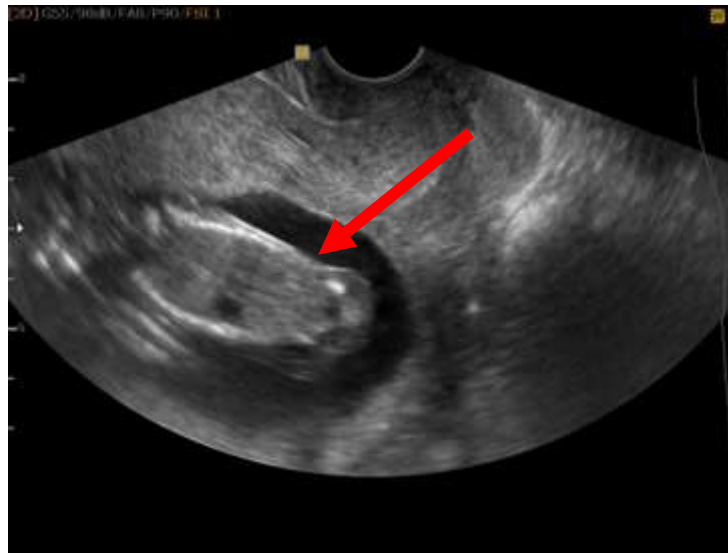


Рисунок 5.10 –Вагітна Р. Вагітність 12 тижнів. Дихоріальна діамніотична двійня. Шийка матки – 40 мм, цервікальний канал не розширений

При цервікометрії у 18-22 тижні вагітності були встановлені такі показники у жінок обстежуваних груп: у першій – 36,9 ± 0,6 мм, у другій – 37,6 ± 0,7 мм та у групі контролю – 38,3 ± 0,5 мм (табл. 5.5 і рис. 5.12).

Результати проведених цервікометрії і фетометрії зображені у рисунках 5.13, 5.14, 5.15, 5.16.

Згідно з отриманими при дослідженні даними, у трьох групах порушень анатомічної структури шийки матки не було виявлено у термінах вагітності 11-12, 14-16 та 18-22 тижнів. Подальша її оцінка нами здійснювалась у динаміці гестаційного перебігу.



Рисунок 5.11 – Оцінка довжини шийки матки в бстежуваних групах в терміні 14-16 тижнів вагітності

Таблиця 5.5 – Оцінка довжини шийки матки в бстежуваних групах в терміні вагітності 18-22 тижнів

Показник	I група (n=35)	II група (n=35)	Контроль (n=30)
Довжина шийки матки (мм)	36,9 ± 0,6*	37,6 ± 0,7*	38,3 ± 0,5

Примітка. \* – достовірні відмінності між групами пацієток ( $p < 0,05$ ).



Рисунок 5.12 – Оцінка довжини шийки матки в бстежуваних групах в терміні 18-22 тижнів вагітності



Рисунок 5.13 – Вагітна В. Вагітність по фетометрії першого плода 20-21 тиждень, по фетометрії другого плода 21-22 тижні. Шийка матки – 37 мм, цервікальний канал не розширений. Дихоріальна діамніотична двійня

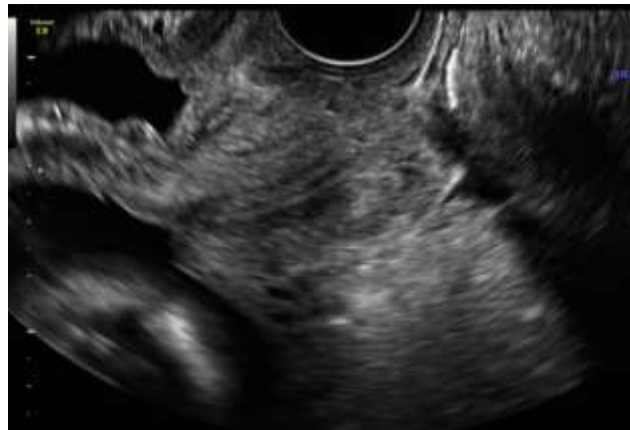


Рисунок 5.14 – Вагітна М. Вагітність по фетометрії 1-го та 2-го плодів 18 тижнів. Шийка матки – 45 мм. Монохоріальна діамніотична двійня



Рисунок 5.15 – Вагітна Л. Шийка матки – 40 мм, цервікальний канал не розширений



Рисунок 5.16 – Вагітна Т. Вагітність по фетометрії обох плодів 20-21 тижнів. Дихоріальна диамніотична двійня. Шийка матки – 37 мм, цервікальний канал не розширений

#### 5.4 Оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу

При фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності ріст і розвиток плодів залежить від адекватності гемодинаміки системи «мати-плацента-плід». Про порушення матково-плацентарного кровообігу свідчать результати доплерографічних досліджень правої та лівої маткових артерій. Нами була проведена оцінка отриманих даних. Індекс резистентності в маткових артеріях у терміні вагітності 21-22 тижні в першій групі становив  $(0,49 \pm 0,06)$  у.о., у другій групі –  $(80,50 \pm 0,01)$  у.о., в контрольній групі –  $(0,50 \pm 0,01)$  у.о. Пульсаційний індекс в маткових артеріях у жінок першої групи дорівнював  $(1,09 \pm 0,06)$  у.о., у жінок другої групи –  $(1,09 \pm 0,05)$  у.о., у жінок контрольної групи –  $(1,09 \pm 0,01)$  у.о. Систолодіастолічне співвідношення в маткових артеріях вагітних з першої досліджуваної групи становило  $(1,94 \pm 0,06)$  у.о., з другої –  $(1,94 \pm 0,05)$  у.о. та з групи контролю –  $(1,90 \pm 0,31)$  у.о. (табл. 5.6, рис. 5.17).



Таблиця 5.6 – Доплерометричні показники кровотоку в маткових артеріях у обстежуваних жінок в динаміці вагітності 21-22 тижні

Показник	I група (n=35)	II група (n=35)	Контроль (n=30)
Індекс резистентності, у.о.	0,49 ± 0,06*	0,50 ± 0,01*	0,50 ± 0,01
Пульсаційний індекс, у.о.	1,09 ± 0,06*	1,09 ± 0,05*	1,09 ± 0,01
Систолодіастолічне співвідношення, у.о.	1,94 ± 0,06*	1,94 ± 0,05*	1,90 ± 0,31

Примітка. \* – достовірні відмінності між групами пацієток ( $p < 0,05$ ).

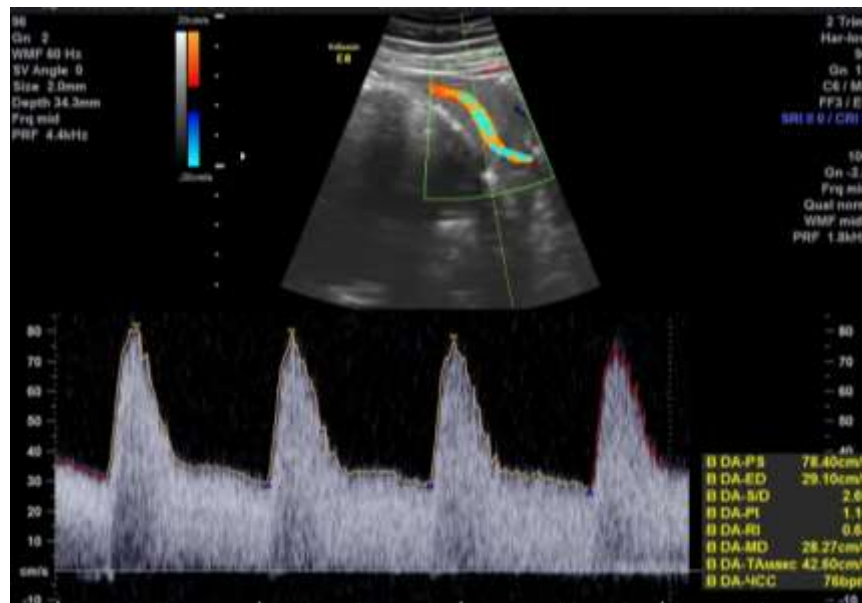


Рисунок 5.17 – Вагітна М. Доплерограма в матковій артерії.  
Середньорезистентний кровотік

За даними проведеного дослідження та згідно оцінки отриманих показників, гемодинамічних змін в маткових артеріях у жінок обстежуваних груп не виявлено. Гемодинаміка в маткових артеріях не порушена.

Окрім визначення показників маткових артерій, з метою оцінки стану ФПК нами досліджувались доплерометричні показники кровотоку в артеріях

пуповини плодів в обстежуваних жінок в 32-34 тижні вагітності (табл. 5.7 і рис. 5.18). Було отримано дані щодо пульсаційного індексу в плодів першої групи ( $(1,17 \pm 0,03)$  у.о. і  $(1,18 \pm 0,03)$  у.о., відповідно), II групи ( $(1,13 \pm 0,02)$  у.о. і  $(1,11 \pm 0,01)$  у.о.) та групи контролю ( $(1,06 \pm 0,01)$  у.о. і  $(0,99 \pm 0,02)$  у.о., відповідно). Щодо систоло-діастолічних співвідношення, то були встановлено такі показники:  $(2,76 \pm 0,02)$  у.о. у першого плода та  $(2,84 \pm 0,04)$  у.о. в другого (I група),  $(2,81 \pm 0,03)$  у.о. в першого плода і  $(2,77 \pm 0,02)$  у.о. в другого (II група),  $(2,69 \pm 0,03)$  у.о. в першого плода та  $(2,62 \pm 0,03)$  у.о., відповідно, в другого плода (контрольна група).

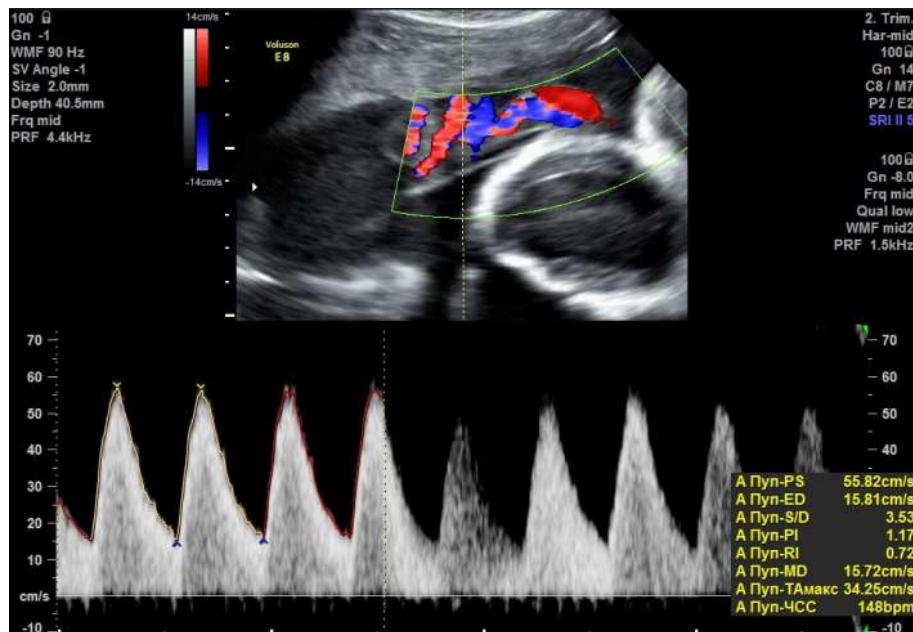


Рисунок 5.18 – Вагітна М. Доплерограма в артерії пуповини першого плода

Згідно з отриманими результатами та їх оцінки, нами гемодинамічних змін в артеріях пуповини плодів у жінок обстежуваних груп в терміні 32-34 тижні не виявлено. Дещо нижчими є показники в контрольній групі, проте клінічно на стані плодів це не відобразалось.

Таблиця 5.7 – Доплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини у обстежених жінок в 32-34 тижні вагітності

Показник	І група		ІІ група		Контроль	
	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід
Пульсаційний індекс, у.о.	1,17 ± 0,03*	1,18 ± 0,03*	1,13 ± 0,02*	1,11 ± 0,01*	1,06 ± 0,01	0,99 ± 0,02
Систолю-діастолічне співвідношення у.о.	2,76 ± 0,02*	2,84 ± 0,04*	2,81 ± 0,03*	2,77 ± 0,02*	2,69 ± 0,03	2,62 ± 0,03

Примітка. \* – достовірні відмінності з контролем (p < 0,05).

З метою комплексної характеристики стану плодів визначався біофізичний профіль (БПП) за даними ультразвукового обстеження, що включав в себе встановлення п'яти стандартних параметрів, позитивний результат кожного з яких оцінювався за 2-х бальною системою, та кардіотокографії.

Таблиця 5.8 – Оцінка біофізичного профілю плодів у обстежуваних групах

Показник	І група		ІІ група		Контроль	
	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід
БПП (бали)	8,93 ± 0,19*	8,60 ± 0,17*	8,40 ± 0,19*	8,20 ± 0,18*	9,20 ± 0,161	9,33 ± 0,13

Примітка. \* – достовірні відмінності з контролем (p < 0,05).

На УЗД визначається обсяг навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти та типи рухової активності плода, а КТГ реєструє серцевий ритм

плода та нестресовий тест. Оцінка БПП дозволяє оцінити реактивність нервової системи плоду, ступінь розвитку захисно-приспосувальних реакцій, допомагає вчасно зробити висновок про дистрес плода та своєчасно провести розродження (табл. 5.8). Завдяки проведеному аналізу результатів БПП, у трьох групах стан плодів не був порушеним. Відмічається дещо вищі показники у групі контролю, що може бути зумовлено такими факторами: менша частка генітальних, супутніх екстрагенітальних захворювань у жінок, гестаційних ускладнень та природня вагітність (рис. 5.19).

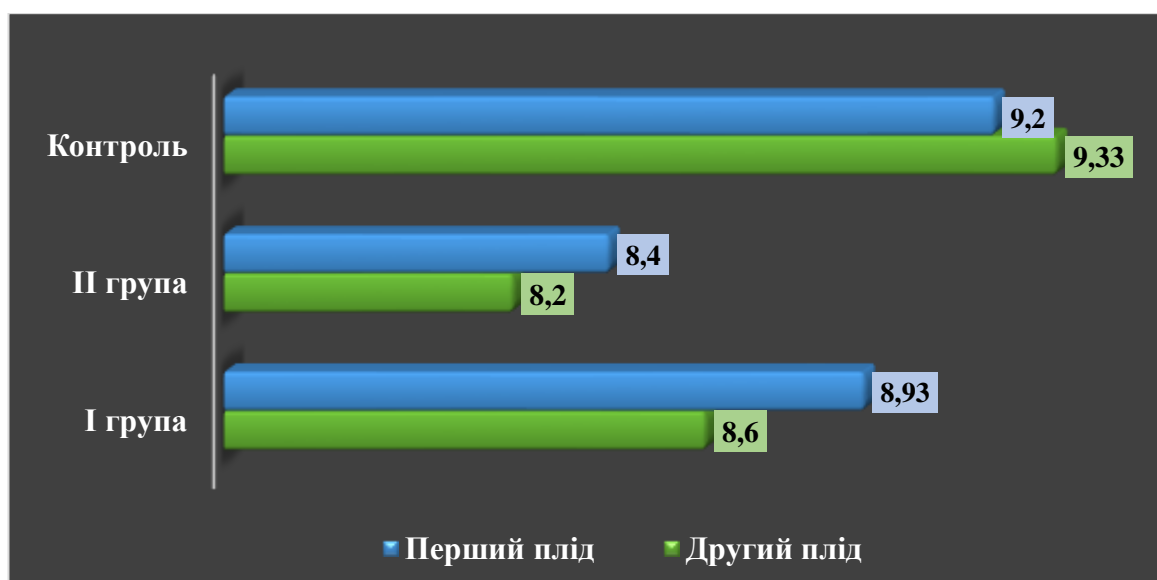


Рисунок 5.19 – Порівняльна оцінка БПП в обстежуваних групах

Також з метою діагностики функціонального стану плода проводилась оцінка кардіотокограми за шкалою W. Fischer (1976). Враховувався базальний ритм, його варіабельність, осциляції, акцелерації, децелерації. Кардіотокограма відображає складні процеси життєдіяльності плодів, тому її оцінка дає можливість діагностувати патологічний стан плода, зокрема дистрес. Оцінка в 8-10 балів за цими критеріями свідчить про нормальний стан плода, 5-7 балів – початкові ознаки порушення стану плода та 4 бали і менше – про дистрес плода (рис. 5.20). Слід також зазначити, що у випадку діагностики гострого дистресу плода, жінкам показане розродження якомога

скоріше, оскільки він може бути спровокований факторами, що призводять до антенатальної загибелі плодів. Дистрес при вагітності двійнею може виявлятися як в одного, так і в обох плодів.

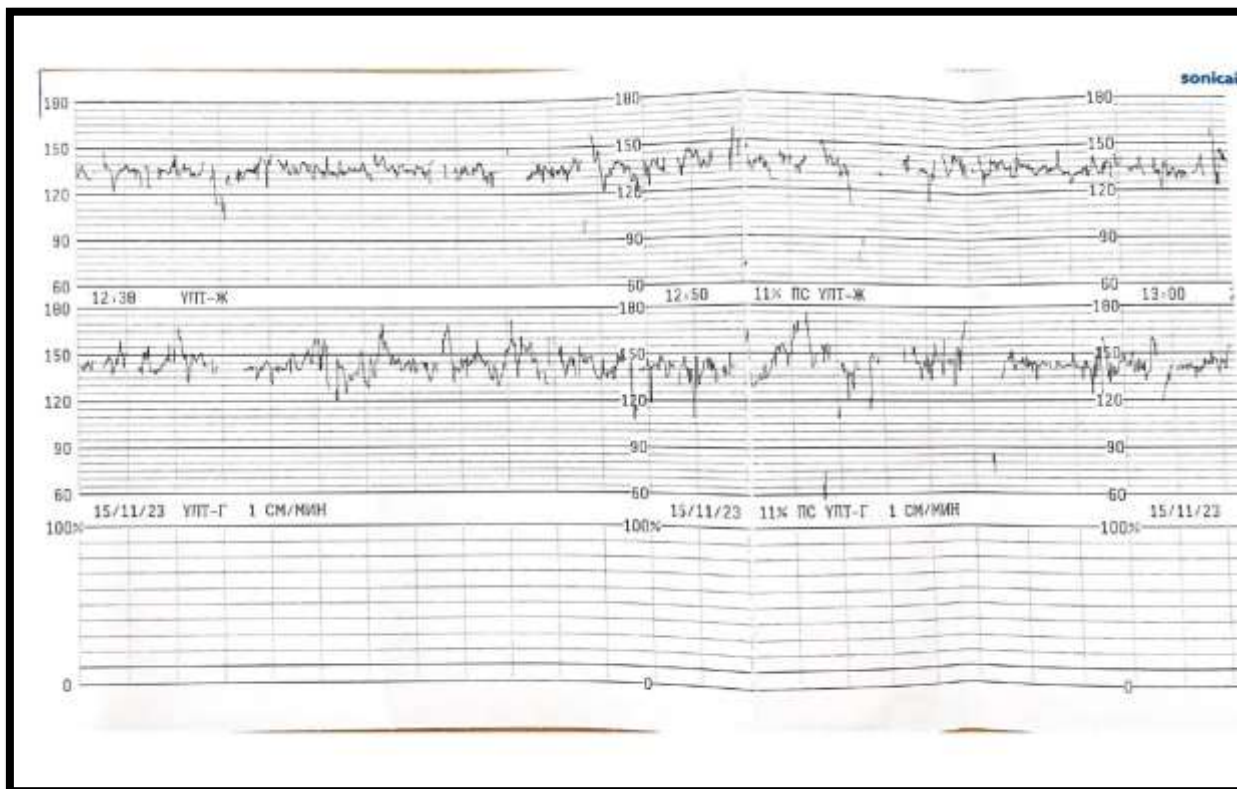


Рисунок 5.20 – Вагітна М. Оцінка за W. Fischer першого плода – 9 балів,  
другого плода – 9 балів

Під час оцінки даних кардіотокографії до 34 тижня вагітності були встановлені такі показники: в першій групі –  $(8,4 \pm 0,2)$  балів у першого плода,  $(8,7 \pm 0,2)$  балів у другого плода; в другій групі –  $(8,6 \pm 0,1)$  балів у першого плода та  $(8,5 \pm 0,1)$  балів у другого плода; у контрольній групі –  $(8,9 \pm 0,1)$  балів у першого плода і  $(9,1 \pm 0,1)$  балів у другого плода (табл. 5.8).

Оскільки запис КТГ проводився в основному при плановому відвідуванні пацієнтками жіночої консультації, у вищевказаних пацієнток відсутні дані про ургентні стани, при яких відбувалось екстренне розродження кесаревим розтином, а саме: в 1 (3,3 %) пацієнтки контрольної групи (в 30

тижнів) та у 2 (5,7 %) – другої групи (в 30 і 34 тижні, відповідно) у зв'язку із дистресом обох плодів на тлі важкої прееклампсії.

Таблиця 5.9 – КТГ оцінка в обстежуваних групах за шкалою W. Fischer (1976)

Показник	І група (n=35)		ІІ група (n=35)		Контроль (n=30)	
	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід	Перший плід	Другий плід
Оцінка	8,4 ± 0,2 *	8,7 ± 0,2*	8,6 ± 0,1*	8,5 ± 0,1*	8,9 ± 0,1	9,1 ± 0,1
Примітка. * – достовірні відмінності між групами пацієток ( $p < 0,05$ ); ** – достовірні відмінності між групами I і II ( $p < 0,05$ ).						

5.5 Визначення фетального фібрoneктину в шийково-вагінальному секреті як предиктора передчасних пологів

Як відомо, при нормальному перебігу вагітності концентрація фетального фібрoneктину (fFN) у цервіковагінальних виділеннях зростає протягом перших 24 тижнів вагітності і знижується між 24 і 34 тижнями. Виявлення fFN у цервіковагінальних виділеннях у період між повними 24 і 34 тижнями вагітності пов'язане з ризиком передчасних пологів, як у вагітних з симптомами загрози переривання вагітності, так і без таких симптомів. Пацієнткам з багатопліддям, в яких було запідозрено попередній діагноз загрози передчасних пологів в терміні 24–33+6 тижнів нами проводився тест на визначення фетального фібрoneктину в цервіко-вагінальних виділеннях. Показаннями до проведення тесту були симптоми передчасних пологів з 24 по 34 тиждень вагітності: перейми, мажучі або кров'яністі виділення з піхви, біль у попереку або в області тазу, підтікання навколоплідних вод. “Позитивний” результат тесту вказує на ризик виникнення передчасних пологів.

“Негативний” результат тесту означає, що вагітність протікатиме нормально протягом найближчих одного-двох тижнів щонайменше і не вимагатиме спеціального лікування. Отримані результати представлені у таблиці 5.10 і рисунку 5.21.

Таблиця 5.10 – Позитивний результат тесту на визначення фетального фібронектину в шийково-вагінальному секреті в обстежуваних групах

Позитивний результат тесту fFN			
Термін гестації	I група (n=35)	II група (n=35)	Контрольна група (n=30)
<28 тижнів	1 (2,8 %)*	7 (20,0 %)	5 (16,7 %)
від 28+0 до 31+6 тижнів	1 (2,8 %)	4 (11,4 %)	3 (10,0 %)
від 32+0 до 33+6 тижнів	3 (8,5 %)	4 (11,4 %)	5 (16,7 %)

Примітка. \* – достовірні відмінності між групами пацієток ( $p < 0,05$ ).

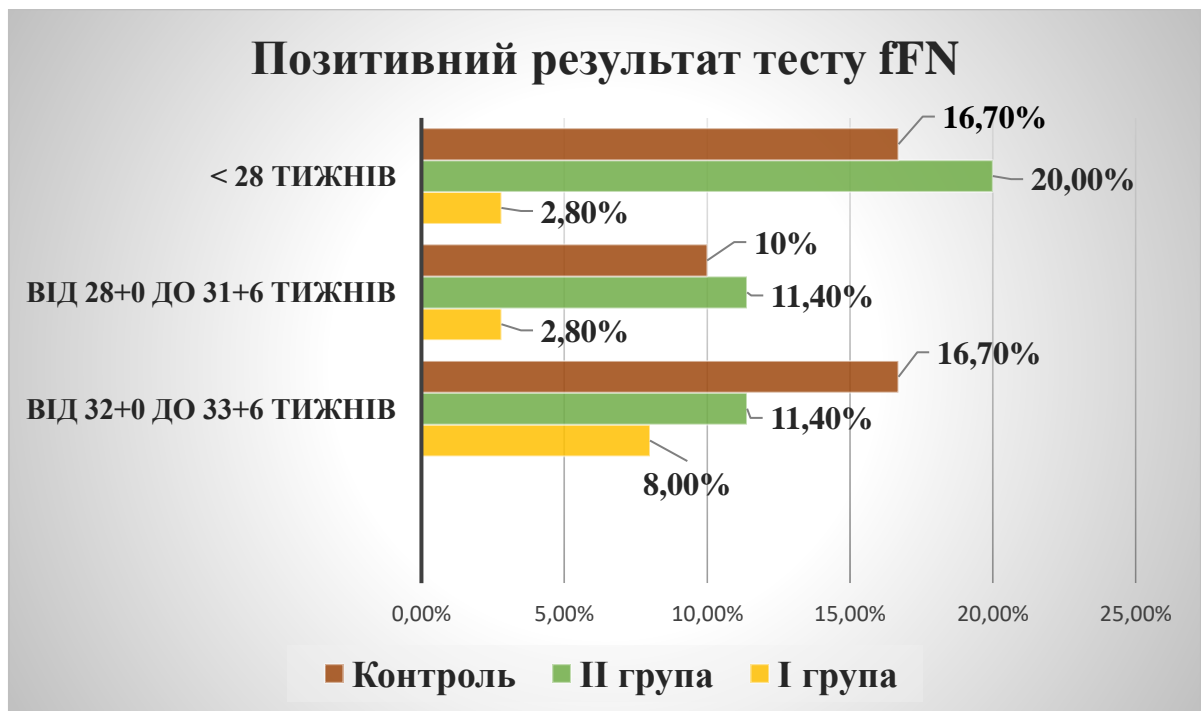


Рисунок 5.21 – Порівняльна оцінка вмісту фетального фібронектину у жінок з багатопліддям та попереднім діагнозом загрози передчасних пологів

Слід також додати, що визначення фетального фібрoneктину жінкам не проводилось при загрозі ПП в термінах 34-37+ 6 днів, оскільки відомо, що в цих термінах дане дослідження має низьку інформативність.

Таким чином, завдяки визначенню рівня фетального фібрoneктину у цервіко-вагінальних виділеннях, можна було вчасно діагностувати загрозу розвитку передчасних пологів та, відповідно, провести необхідний лікувально-профілактичний комплекс для їх попередження.

Висновки до розділу 5:

1. При проведенні біохімічного скринінгу I триместру було встановлено дещо нижчі рівні PAPP-A і бета-ХГЛ в першій та другій групах порівняно з контрольною, що може бути пов'язано з лікованим непліддям у жінок, що склали ці групи, проте отримані показники відповідали нормативам згідно гестаційного перебігу.

2. Варто звернути увагу на те, що у пацієток з багатоплідною вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій рівень прогестерону не був нижчим у порівнянні з рівнем його у жінок з природньою двійнею, що виключає гормональний фактор як причину невиношування вагітності.

3. Показники плацентарного лактогену та естріолу у досліджуваних групах практично не відрізнялись від показників контрольної та відповідали нормі, що свідчить про відсутність у цих групах декомпенсації гормоносинтезувальної функції плаценти.

4. У значної кількості жінок з багатоплідною вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій відмічаються патологічні виділення з піхви, про що свідчила проведена оцінка мікробіоценозу піхви. І навіть за відсутності скарг, у пацієток було встановлено порушення стану вагінального біотопу. Це вказує на те, що необхідно проводити бактеріологічне дослідження мікробіому піхви у даного контингенту вагітних, не дивлячись на відсутність симптоматики, задля попередження розвитку ускладнень.



5. Згідно отриманих даних цервікометрії, у трьох групах порушень анатомічної структури шийки матки не було виявлено у термінах вагітності 11-12 тижнів, 14-16 тижнів та 18-22 тижнів. Це свідчить про те, що в ці терміни гестації існує мінімальний ризик виникнення невиношування вагітності, оскільки внутрішньоматковий тиск ще не призводить до перенавантаження шийки матки.

6. Під час оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу в обстежуваних жінок на різних термінах вагітності, порушень гемодинаміки та стану плодів виявлено не було. Це дає підстави вважати, що розвиток плодів при перебігу БВ, в цілому, не є патологічним за відсутності важких гестаційних ускладнень.

7. Завдяки визначенню фетального фібронектину в шийково-вагінальному секреті, виявлено, що можна встановити розвиток передчасних пологів в терміні вагітності до 33+6 тижнів. Проте, оскільки у жінок з багатоплідною вагітністю загроза розвитку передчасних пологів у зв'язку із дисфункцією шийки матки характеризується безсимптомним перебігом, застосувати тест-касету на визначення fFN вчасно є практично неможливим завданням.

8. Отже, проведені дослідження підтверджують той факт, що існує потреба в розробці та впровадженні жінкам з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, профілактичного комплексу з метою попередження розвитку передчасних пологів.

Результати, що викладені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [75, 77, 80, 84].

**РОЗДІЛ 6**

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОПТИМІЗОВАНОГО КОМПЛЕКСУ  
РОЗРОБЛЕНИХ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА  
ПЕРЕБІГ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ  
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З БАГАТОПЛІДДЯМ ПІСЛЯ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

6.1 Перебіг вагітності у пацієнок обстежуваних груп

Відповідно до завдань дослідження проведено порівняльний аналіз перебігу вагітності відповідно по триместрах. Встановлено, що найбільш частим ускладненням на ранніх термінах гестації у досліджуваних групах вагітних була загроза переривання вагітності: до 11-ти тижнів + 6 днів загроза викидня реєструвалась у 6-ти (17,1 %) жінок першої групи, у 7-ми (20,0 %) – другої та у 3-ох (10,0 %) – контрольної групи; загроза викидня в терміні вагітності з 12-го до 21-го тижня + 6 днів спостерігалась загалом в 14-ти (14,0 %) жінок: в 4-ох (11,4 %) пацієнок першої групи, в 6-ти (17,1 %) – другої та у 4-ох (13,3 %) – контрольної. В 21-ої (21,0 %) пацієнтки було встановлено ранній гестоз (блювота вагітних): в 10-ти (28,6 %) вагітних другої групи, у 6-ти (17,1 %) – першої та у 5-ти (16,6 %) – третьої. Перебіг першої половини вагітності супроводжувався респіраторною вірусною інфекцією (у 3-ох (8,6 %) пацієнок першої групи) та загостренням уrogenітальної інфекції (у 2-ох (5,7 %) – другої). Отримані результати вказують на негативні чинники, здатні спричинити формування плацентарної недостатності та розвитку перинатальних ускладнень. Дані наведено у таблиці 6.1.

Далі нами проводилась оцінка перебігу другої половини вагітності. Отримані результати вказують на те, що у вагітних після 20 тижнів ускладнень стає більше, а ризики невиношування вагітності зростають (табл 6. 2).

Таблиця 6.1 – Перебіг першої половини поточної вагітності

Показники	І група (n=35)		ІІ група (n=35)		Контрольна група (n=30)	
	абс.показник	%	абс. показник	%	абс. показник	%
Ранній гестоз	6	17,1	10	28,6	5	16,6
Загроза викидня:	7	20,0	8	22,8	7	20,0
- раннього (до 11 тижнів + 6 днів)	3	8,6	3	8,6	3	10,0
- пізнього (з 12 по 21 тиждень + 6 днів)	4	11,4	5	14,3	4	13,3
Загострення урогенітальної інфекції	2	5,7	-	-	-	-
Респіраторна вірусна інфекція	3	8,6	-	-	-	-

Таблиця 6.2 – Перебіг другої половини поточної вагітності

Показники	І група (n = 35)		ІІ група (n = 35)		Контрольна група (n = 30)	
	абс. показник	%	абс.показник	%	абс. показник	%
Загроза передчасних пологів:	8	22,8	25	71,4	21	70
- екстремально передчасні (<28 тижнів)	1	2,8	7	20,0	5	16,7
- дуже передчасні (від 28+0 до 31+6 тижнів)	1	2,8	4	11,4	3	10,0
- помірно передчасні (від 32+0 до 33+6 тижнів)	3	8,5	4	11,4	5	16,7
- пізні передчасні (від 34+0 до 36+6 тижнів)	3	8,5	10	28,6	8	26,6
Гестаційна анемія	18	51,4	11	31,4	12	40,0
Дисфункція плаценти	21	60,0	14	40,0	21	70,0
- ДХДАД	14	40,0	6	17,1	13	43,3
- МХДАД	7	20,0	8	22,9	8	26,7
Пізній гестоз:	8	22,8	11	31,4	8	26,6
- помірна прееклампсія	8	22,8	9	25,7	7	23,3
- важка прееклампсія	-	-	2 (в 33 і 34 тижні)	5,7	1 (в 34 тижні)	2,8
Багатоводдя	8	22,8	8	22,8	7	23,3
Маловоддя	7	20,0	6	17,1	2	6,7
Дисоціація плодів	5	16,7	6	17,1	4	13,3

Таким чином, як наведено у таблиці 6.2, плацентарна дисфункція, що маніфестувала після 20-го тижня вагітності, реєструється у 21-ї (60,0 %) жінки з першої групи, аналогічним є результат в групі контролю (70,0 %) та у 14-ти (40,0 %) пацієнок – з другої групи. Варто зазначити, що у монохоріальних диамніотичних двійнях показник плацентарної дисфункції був вищим, ніж у дихоріальних. Зокрема, у першій групі з 8-ми монохоріальних диамніотичних двієнь дисфункція виявлялась у 7-ох вагітних, що відповідає 87,5 %; у другій групі з 11-ти випадків монохоріальних диамніотичних двієнь плацентарні порушення реєструвались у 8-ми жінок, що дорівнює 72,7 % та в групі контролю з 10-ти випадків плацентарна дисфункція діагностувалась у 8-ох спостережуваних, що, в свою чергу, дорівнює 80,0 %.

Щодо результатів, отриманих у вагітних з дихоріальною диамніотичною двійнею, вони дещо різняться. Так, у жінок першої групи з 27-ми випадків дисфункція однієї чи обох плацент діагностувалась в 14-ти (51,9 %) вагітних, в групі контролю серед 20-ти вагітних з дихоріальною диамніотичною двійнею плацентарні порушення однієї чи обох плацент спостерігались в 13-ти (43,3 %) випадках, проте в другій групі серед 24-ох випадків дихоріальної диамніотичної двійні плацентарна дисфункція одного чи обох плодів реєструвалась всього лиш в 6-ти (17,1 %) жінок.

Отримані нами дані підтверджують той факт, що плоди з дихоріальних диамніотичних двієнь мають кращі результати по фето-плацентарному і, відповідно, антенатальному розвитку, аніж плоди із монохоріальних диамніотичних двієнь. Результати показані у рисунку 6.1.

Серед ускладнень другої половини вагітності у жінок з багатопліддям також відзначається наявність прееклампсії, як помірної, так і у деяких випадках важкої. Згідно з отриманими нами результатами, кількість випадків помірної прееклампсії у трьох групах приблизно однакова. Вона реєструвалась у 8 (22,8 %) пацієнок з I-ої групи, у 9 (25,7 %) – з II-ої та у 7 (23,3 %) вагітних – з контрольної. Важка прееклампсія діагностувалась лише

у жінок з II-ої піддослідної та з контрольної груп, у I-ій піддослідній групі не було встановлено випадків даної патології. У другій піддослідній групі було зафіксовано 2 (5,7 %) випадки важкої преєклампсії у пацієток: в однієї жінки вона діагностувалась на 30-ому тижні вагітності, в іншій – на 34-ому. Обидві двійні були монохоріальними. В контрольній групі важку преєклампсію було діагностовано в 1-ї (2,8 %) пацієнтки з монохоріальною діамніотичною двійнею.

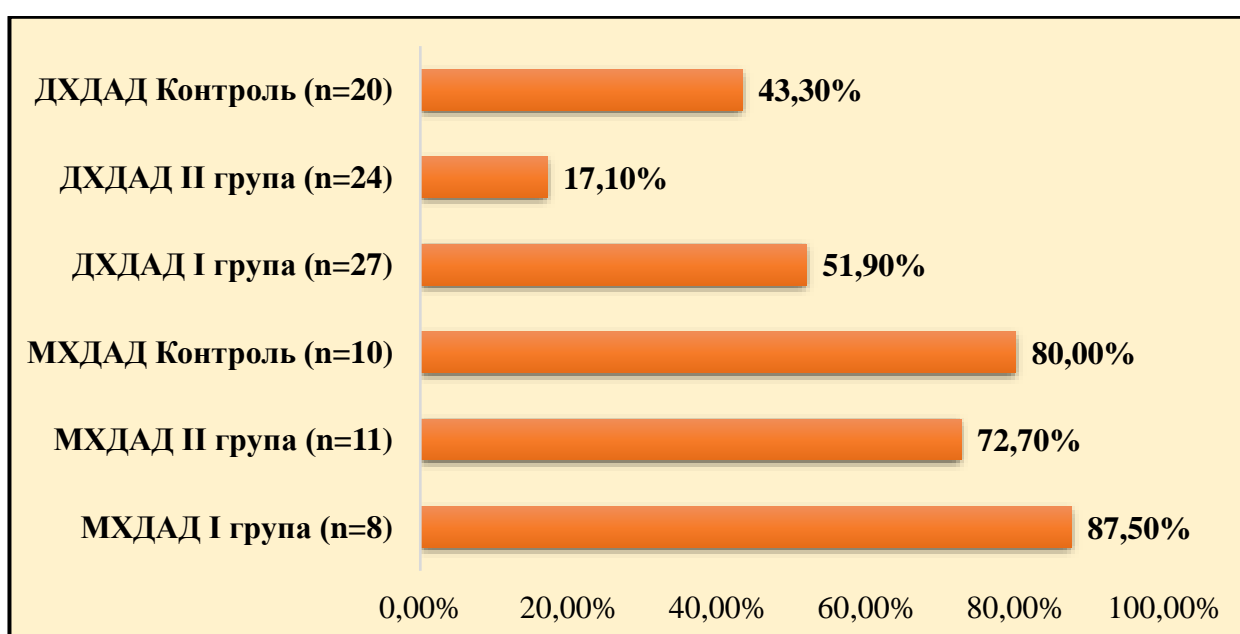


Рисунок 6.1 – Оцінка дисфункції плаценти згідно кількості хоріальності плодів

Багатоводдя спостерігалось у 23 (23,0 %) вагітних з трьох груп: у 7 (23,3 %) жінок з контрольної групи та по 8 (22,8 %) випадків з двох піддослідних груп (рис. 6.2).

Маловоддя виявлялось у 7 (20,0 %) жінок I-ої групи: в 1-ї (2,8 %) пацієнтки – в обох плодів з дихоріальної діамніотичної двійні, у 4-ох (11,4 %) жінок – в одного плода з дихоріальної діамніотичної двійні, в 2-ох (5,7 %) пацієток – в одного плода з монохоріальної діамніотичної двійні. У II-ій обстежуваній групі діагностувалось 6 (17,1 %) випадків маловоддя: у 3-ох (8,6 %) пацієток

з дихоріальною діамніотичною двійнею – маловоддя 1 плода, в 1-ї (2,8 %) – маловоддя обох плодів; в 1-ї (5,7 %) пацієнтки з монохоріальною діамніотичною двійнею – маловоддя одного плода та в іншої (5,7 %) – маловоддя обох плодів. У контрольній групі у 2 (6,7 %) жінок спостерігалось маловоддя в одного з плодів з дихоріальної діамніотичної двійні.

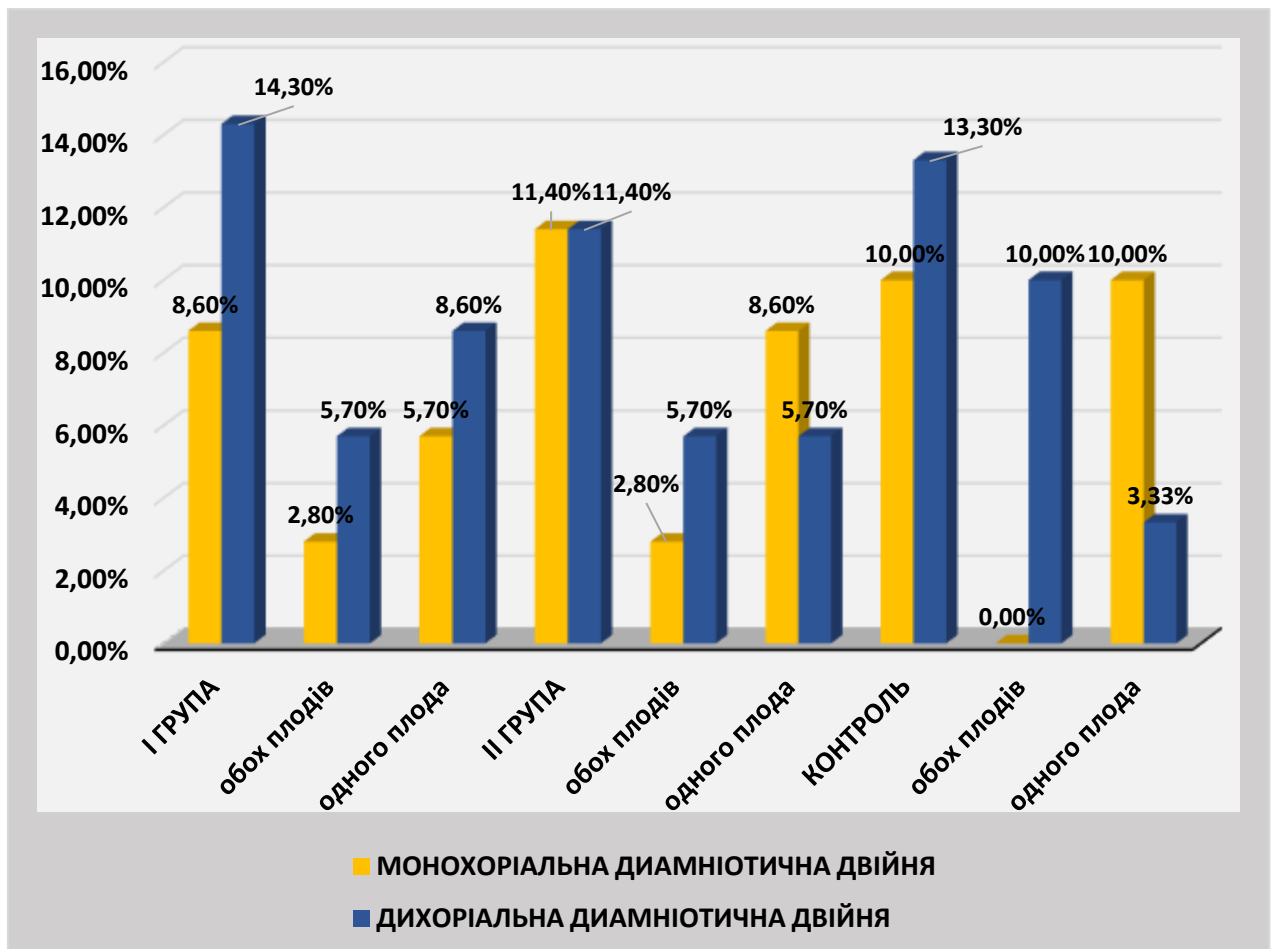


Рисунок 6.2 – Багатоводдя у вагітних двійнями

Досить серйозним та частим ускладненням при багатоплідді є дисоційований розвиток плодів. На підставі ультразвукової фетометрії встановлювався діагноз дискордантного розвитку плодів. Варто вказати, що частіше дискордантний розвиток плодів виявлявся з 20-24 тижнів вагітності. Дисоціація плодів діагностувалась у 5 (16,7 %) жінок I групи, у 6 (17,1 %) – II-ї та у 4 (13,3 %) – з групи контролю. Після 26 тижнів вагітності фізіологічну

невідповідність (від 10 % до 20 %) в I обстежуваній групі діагностували у 3 (8,6 %) вагітних, у 2 (5,7 %) пацієток реєструвалась патологічна невідповідність (різниця в передбачуваній масі плодів була  $> 20\%$ ), в інших випадках плоди були конкордантними. Щодо вагітних у II групі, то серед них було отримано такі результати: фізіологічну невідповідність діагностували у 5 (14,3 %) вагітних та в 1 (2,8 %) пацієтки різниця в передбачуваній масі плодів була  $> 20\%$ , усі решта плоди були конкордантними. В групі контролю був зареєстровано практично ідентичний показник дисоціативності плодів: фізіологічну невідповідність діагностували у 2 (6,7 %) вагітних та ще в 2 (6,7 %) пацієток різниця в передбачуваній масі плодів була  $> 20\%$ , тобто патологічна невідповідність, в усіх інших випадках плоди були конкордантними (рис. 6.3).

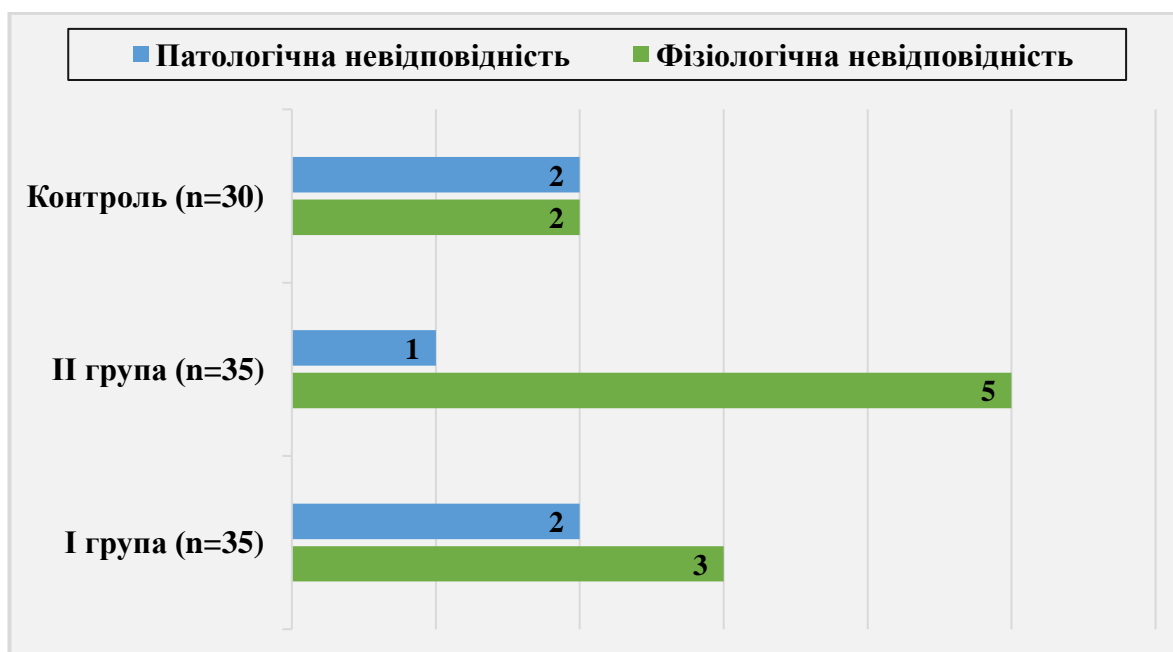


Рисунок 6.3 – Оцінка дисоціативності плодів

Як було вказано в розділі 1, загроза передчасних пологів є мультифакторним ускладненням вагітності, особливо – багатоплідної. Під час нашого дослідження було встановлено, що у 3-ох групах сумарно виникало 54



(54,0 %) випадки загрози передчасних пологів. Результати представлені в рисунку 6.4.

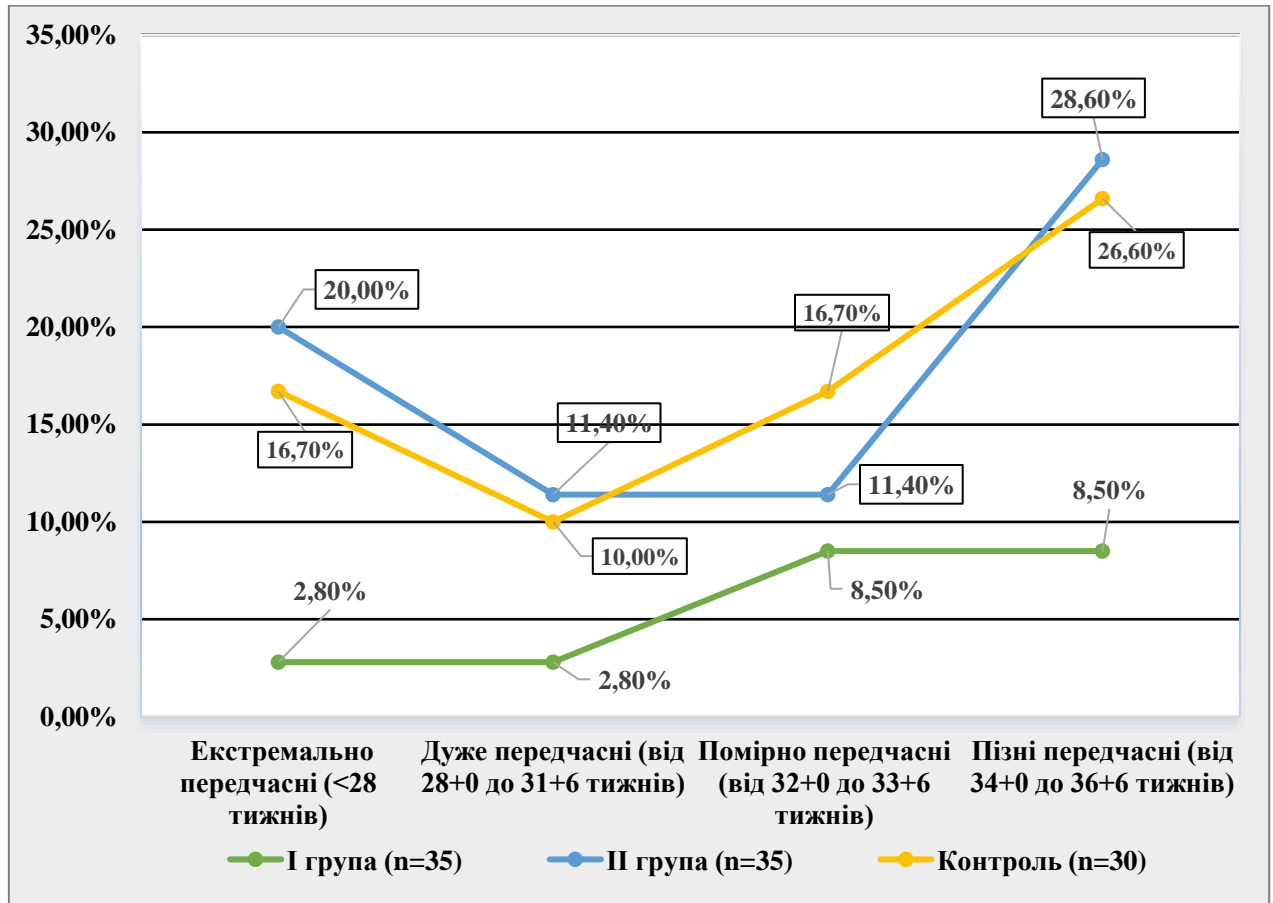


Рисунок 6.4 – Загроза виникнення передчасних пологів

В I досліджуваній групі вагітних з двійнями загальна кількість загрози передчасних пологів становила 8 (22,9 %) випадків, серед них: загроза екстремально передчасних (у терміні < 28 тижнів) – 1 (2,8 %); дуже передчасних (у терміні від 28+0 до 31+6 тижнів) – також 1 (2,8 %) випадок; помірно передчасних (у терміні від 32+0 до 33+6 тижнів) – 3 (8,5 %) випадки; пізніх передчасних (від 34+0 до 36+6 тижнів) – теж 3 (8,5 %) випадки.

В II досліджуваній групі вагітних з двійнями загальна кількість загрози передчасних пологів становила 25 (71,4 %) випадків. У 7 (20,0 %) жінок було діагностовано загрозу екстремально передчасних пологів (у терміні гестації

< 28 тижнів). Загроза дуже передчасних пологів (у терміні від 28+0 до 31+6 тижнів) діагностувалась у 4 (11,4 %) вагітних. Загроза помірно передчасних пологів (у терміні від 32+0 до 33+6 тижнів) реєструвалась також у 4 (11,4 %) пацієнок. Найбільша кількість випадків загрози виникнення передчасних пологів спостерігалась у жінок в терміні гестації від 34+0 до 36+6 тижнів (пізні передчасні) – 10 (28,6 %).

У групі контролю були отримані такі результати: загальна кількість загроз виникнення передчасних пологів у жінок із спонтанною багатоплідною вагітністю становила 21 (70,0 %) випадок. Загроза екстремально передчасних пологів (в терміні гестації < 28 тижнів) реєструвалась у 5 (16,7 %) пацієнок; загроза дуже передчасних пологів (у терміні гестації від 28+0 до 31+6 тижнів) – у 3 (10,0 %), загроза помірно передчасних пологів (у терміні від 32+0 до 33+6 тижнів) – у 5 (16,7 %); загроза пізніх передчасних пологів (від 34+0 до 36+6 тижнів) – у 8 (26,6 %).

Усім жінкам, яким було діагностовано загрозу передчасних пологів, проводилась терапія на пролонгування вагітності згідно з чинними протоколами.

## 6.2 Акушерські і перинатальні наслідки у вагітних, які отримували розроблений комплекс лікування

Згідно поставленого завдання, нами було проаналізовано акушерські та перинатальні наслідки у 70 жінок з двох досліджуваних груп та проведено порівняння результатів з вагітними контрольної групи. Отримані дані наведено у таблицях 6.3 та 6.4.

У І групі передчасні пологи відбулись у 4 (11,4 %) вагітних. У 5 (14,3 %) жінок цієї групи відбувся ПРПО, з них в однієї пацієнтки (2,8 %) в терміні 29 тижнів. У 2 (5,7 %) вагітних розпочались спонтанні передчасні пологи в терміні 32 і 34 тижні, відповідно. В 1 (2,8 %) вагітної відбувся гострий дистрес

одного плода на тлі передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти в 35 тижнів (рис. 6.5).

Таблиця 6.3 – Оцінка кількісного значення доношеної багатоплідної вагітності у групах

Групи	Доношена вагітність	
	Абсолютний показник	%
I група	31	88,6
II група	7	20,0
Контроль	16	53,3

Таблиця 6.4 – Виникнення передчасних пологів у жінок обстежуваних груп згідно з термінами гестації

Термін гестації	I група (n = 35)	II група (n = 35)	Контрольна група (n = 30)
<28 тижнів	-	9 (25,7 %)	2 (6,7 %)
28-31+6 тижнів	1 (2,8 %)	11 (31,4 %)	5 (16,7 %)
32-33+6 тижнів	1 (2,8 %)	7 (20,0 %)	7 (23,3 %)
34-36+6 тижнів	2 (5,7 %)	1 (2,8 %)	-

У II групі було отримано такі дані: у 27 (77,1 %) жінок відбулись передчасні пологи в терміні 24-36 тижнів. Вони були спровоковані різними факторами. В 11 (31,4 %) вагітних відбувся ПРПО: в 3 (8,6 %) пацієнток в терміні вагітності <28 тижнів, у 5 (14,3 %) – в терміні 28-31+6 тижнів, у 2 (5,7 %) – в 32-33+6 тижнів та в 1 (2,8 %) – вже при майже доношеній вагітності – в 36-37 тижнів).

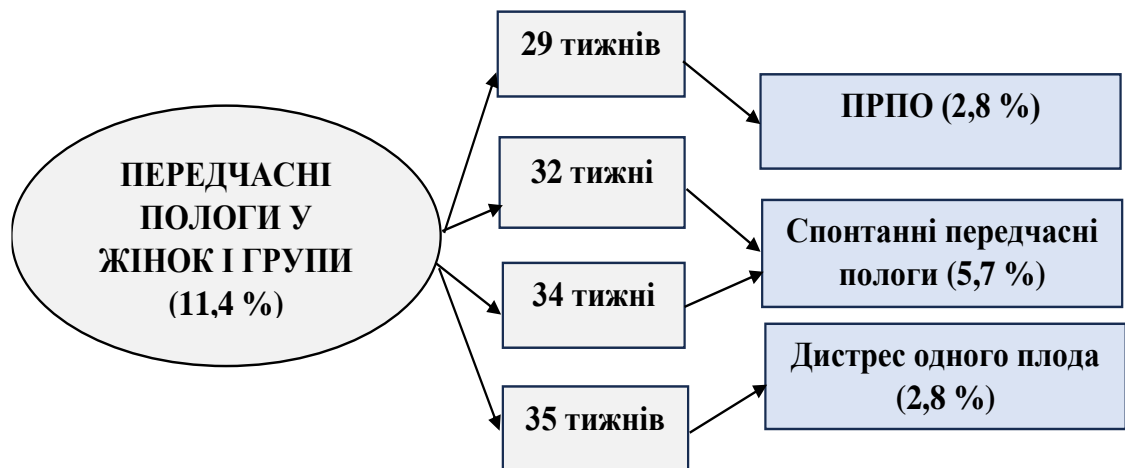


Рисунок 6.5 – Оцінка передчасних пологів у жінок I групи за причинами виникнення та терміном гестації

У 14 (40,0 %) жінок передчасні пологи були спричинені функціональною неспроможністю шийки матки, тобто її дисфункцією: в 6-ти (17,1 %) жінок у терміні гестації < 28 тижнів, у 5-ти (14,3 %) – в 28-31+6 тижнів та у 3-ох (8,6 % ) – в 32-33+6 тижнів. Необхідно зазначити, що у 2 (5,7 %) пацієнток передчасне розродження було спровоковане дистресом обох плодів на тлі важкої преєклампсії (в 30 і 34 тижні, відповідно). Результати наведено на рисунку 6.6.

Згідно з оцінкою отриманих результатів у контрольній групі, було встановлено, що передчасні пологи відбулись в 14 (46,7 %) жінок. В 1 (3,3 %) пацієнтки відбулось передчасне розродження у зв'язку із дистресом обох плодів на тлі важкої преєклампсії в 30 тижнів. У зв'язку з розвитком функціональної недостатності шийки матки передчасні пологи відбулись у 9 (30,0 %) пацієнток: в 2 (6,7 %) – <28 тижнів, в 4 (13,3 %) – в 28-31+6 тижнів та, відповідно, у 3 (10,0 %) – в 32-33+6 тижнів. У 4 (13,3 %) жінок передчасні пологи діагностувались у зв'язку з ПРПО в терміні 32-33+6 тижнів (рис. 6.7)

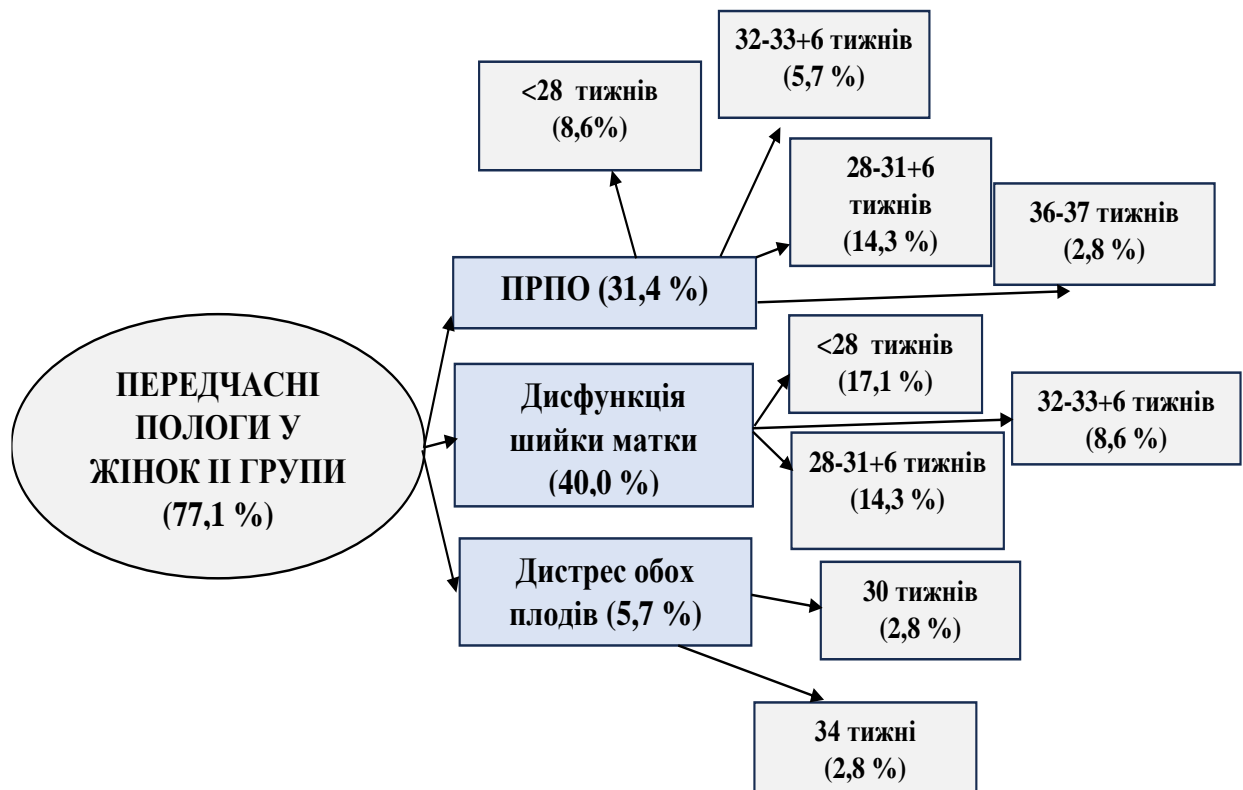


Рисунок 6.6 – Оцінка передчасних пологів у жінок II групи за причинами виникнення та терміном гестації

Під час аналізу методів розродження жінок з багатоплідною вагітністю було зафіксовано такі результати: у I групі 2 (5,7 %) жінки народили через природні пологові шляхи, 33-ом (94,3 %) було проведено кесарів розтин (в плановому чи ургентному порядку) за показами; пологи природніми пологовими шляхами відбулись в 11 (31,4 %) жінок II групи та кесарів розтин – в 24 (68,6 %); у групі контролю природні пологи відбулись у 6 (20,0 %) жінок, у 24 (80,0 %) було проведено кесарів розтин. У таблиці 6.5 відображені отримані дані.

В 2 (5,7 %) жінок II-ої групи було проведено кесарів розтин в ургентному порядку, оскільки у них спостерігався гострий дистрес обох плодів на тлі важкої преєклампсії (30 і 34 тижні гестації). Варто зазначити, що обидві двійні були монохоріальними.

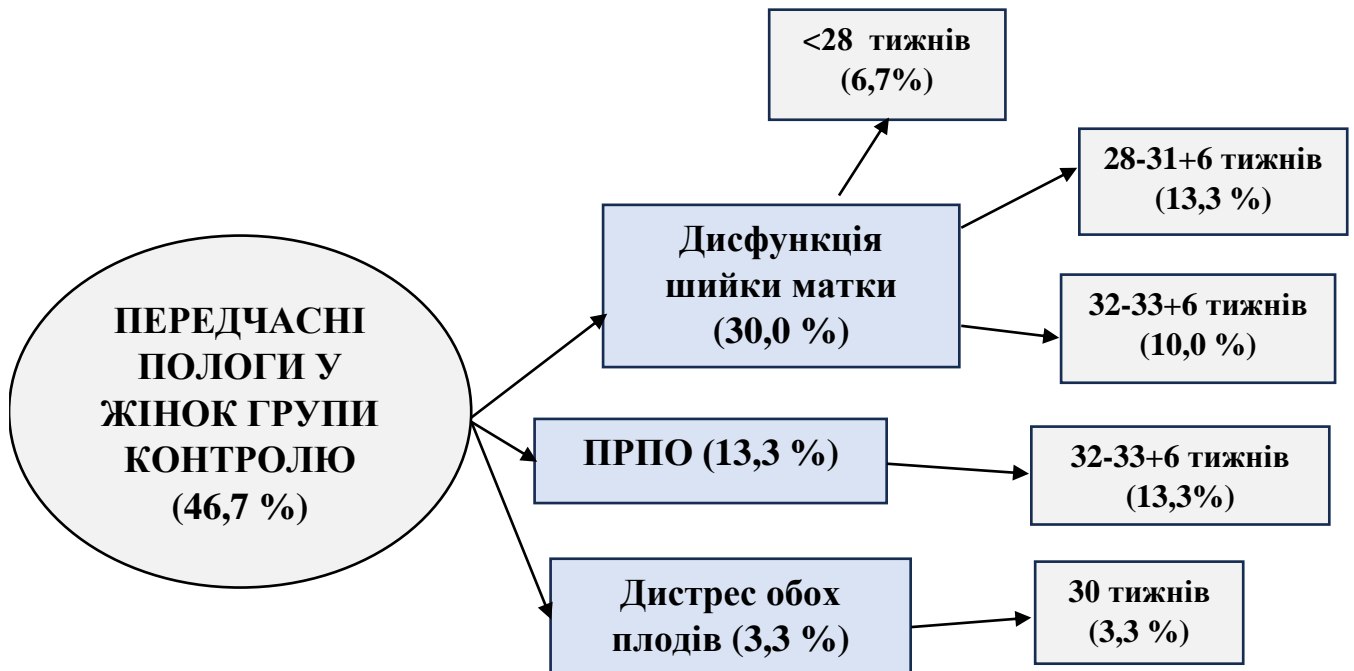


Рисунок 6.7 – Оцінка передчасних пологів у жінок контрольної групи за причинами виникнення та терміном гестації

Таблиця 6.5 – Оцінка методів розродження жінок з багатоплідною вагітністю

Метод розродження	Групи					
	І група (n=35)		ІІ група (n=35)		Контроль (n=30)	
	абс. показник	%	абс. показник	%	абс. показник	%
Природні пологи	2	5,7	11	31,4	6	20,0
Кесарів розтин	33	94,3	24	68,6	24	80,0

В контрольній групі важку преєклампсію було діагностовано в 1-її (2,8 %) пацієнтки з монохоріальною діамнітичною двійнею, яка звернулась в ЖК зі скаргами на відчуття сповільнення рухів плодів в терміні вагітності 30 тижнів. Було встановлено гострий дистрес обох плодів на тлі важкої преєклампсії та проведено ургентний кесарів розтин.

### 6.3 Оцінка стану новонароджених

Нами була проведена також оцінка стану новонароджених у трьох групах. Оцінюючи показники новонароджених з I групи, було отримано наступні дані: вага у 62 (88,6 %) немовлят від доношеної вагітності коливалась в межах 2100–3700 г, у 8 (11,4 %) немовлят, що народились передчасно, – в межах 1500-1890 г. За шкалою Апгар оцінка стану всіх новонароджених становила 7-8 балів на 1-ій та 5-ій хвилинах (рис. 6.8)

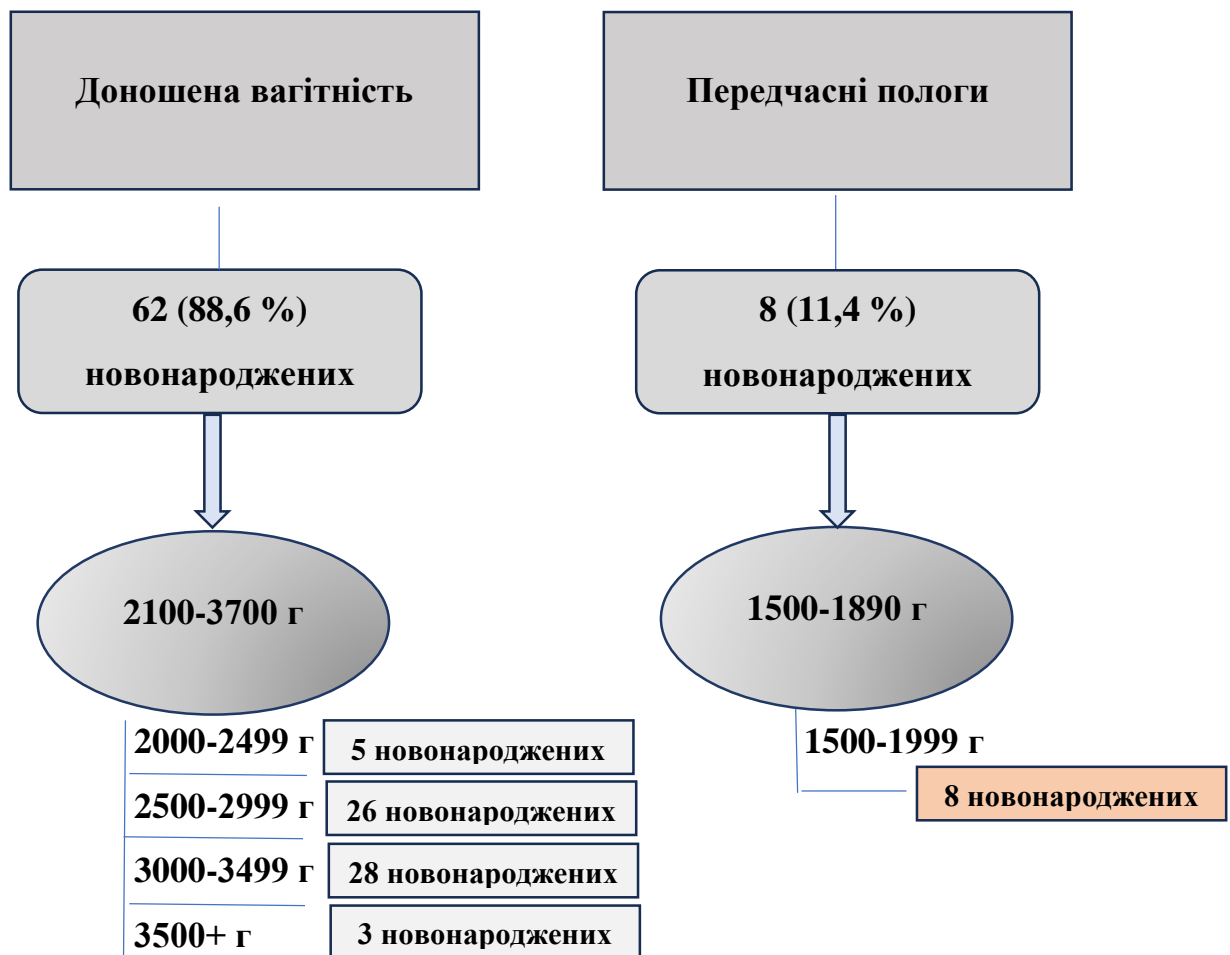


Рисунок 6.8 – Перинатальні наслідки у жінок I групи

Щодо аналізу стану новонароджених II досліджуваної групи, то результати не є позитивними, адже відсоток невиношування у ній був

надзвичайно високим – 77,1 %. Таким чином, у 18 (25,7 %) новонароджених в термінах вагітності < 28 тижнів вага становила від 700 г до 1020 г, показники по шкалі Апгар у них були від 2 до 6 балів на 1-ій хвилині та від 4 до 7 балів на 5-ій хвилині, що вказує на виражену гіпоксію плодів.

Вага у 20 (28,6 %) новонароджених в термінах вагітності 28-31+6 тижнів знаходилась в межах від 1100 г до 1450 г; у 14 (20,0 %) немовлят, народжених на 32-33+6 тижнів, вага становила від 1500 до 1950 г, у 2 (2,6 %) новонароджених у терміні 34-36+6 тижнів вага була 2100-2800 г. Показники шкали Апгар у цих 36 немовлят були вищими й коливались в межах 6-7 балів на 1-ій хвилині та 6-8 балів на 5-ій хвилині, що вказує на менш виражену гіпоксію плодів. У 16 (22,9 %) доношених новонароджених вага становила від 2100 г до 3400 г, а показники по шкалі Апгар 7-8 балів на 1-ій та 5-ій хвилинах (рис. 6.9).

При огляді новонароджених контрольної групи було отримано наступні дані: вага у 32 (53,3 %) доношених немовлят коливалась в межах 2000–3600 г та за шкалою Апгар оцінка стану новонароджених становила 7-8 балів на 1-ій та 5-ій хвилинах життя. У 28 (46,7 %) недоношених новонароджених показники були такими: в 4 (6,7 %) немовлят, народжених в терміні вагітності < 28 тижнів, вага становила 780-1050 г, оцінка за шкалою Апгар була 3-6 балів на 1-ій та 5-7 на 5-ій хвилинах; вага у 10 (16,6 %) немовлят, народжених в терміні 29-31+6 тижнів, коливалась в межах 1100-1600 г, по Апгар 6-7 на 1-ій та 6-8 балів на 5-ій хвилинах; вага у 14 (23,3 %) немовлят, народжених у терміні 32-33+6 тижнів була в межах 1650-1900 г, оцінка стану життєздатності за шкалою Апгар становила 6-7 балів на 1-ій та 6-8 балів на 5-ій хвилинах (рис. 6.10).



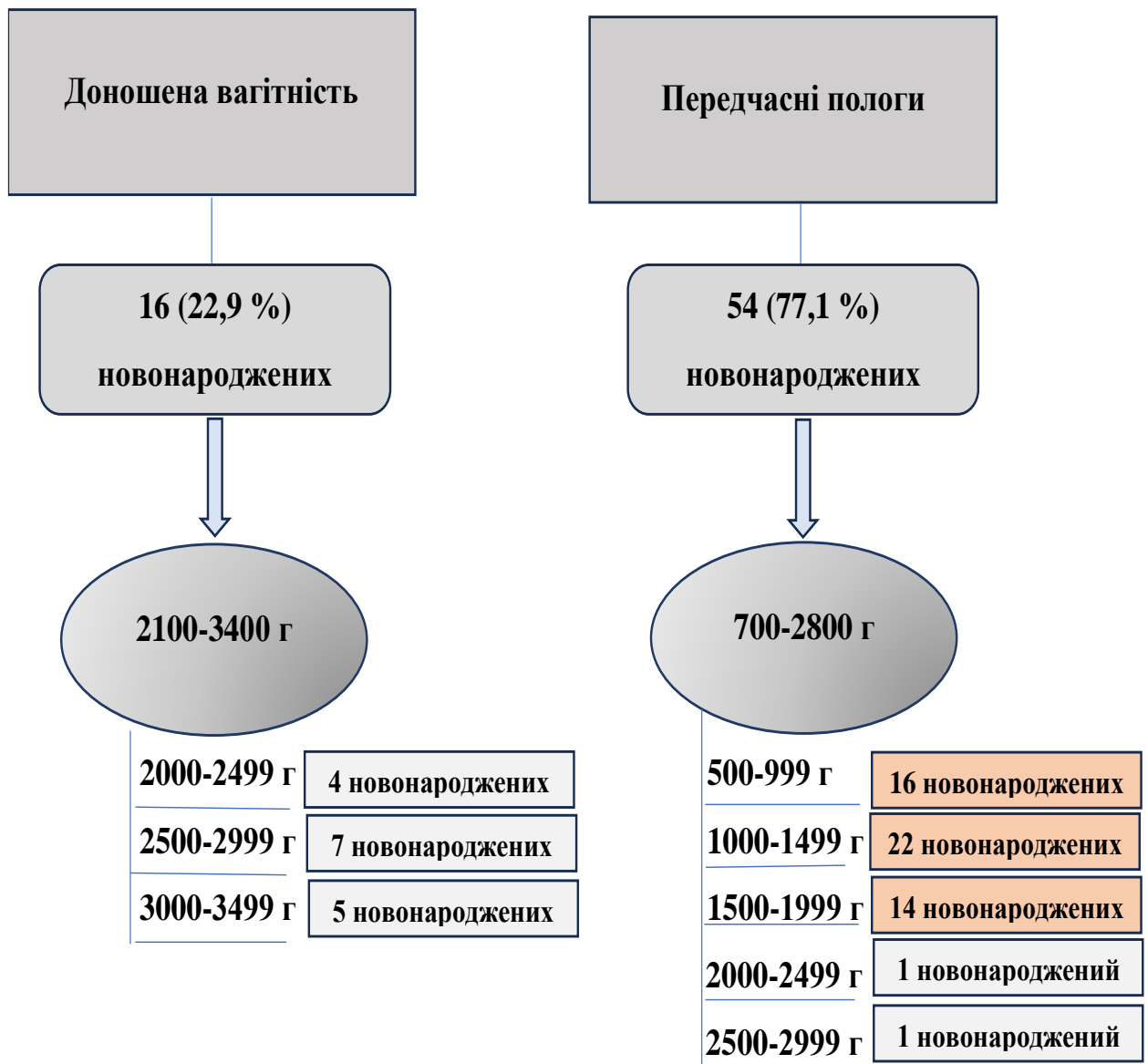


Рисунок 6.9 – Перинатальні наслідки у жінок II групи

Висновки до розділу 6:

1. Отже, згідно з отриманими результатами виявлено, що у жінок з багатопліддям після застосування ДРТ, які склали II досліджувану групу і котрим не було проведено встановлення акушерського розвантажувального песарію з профілактичною метою, спостерігався надзвичайно високий відсоток виникнення передчасних пологів (77,1 %).

2. У жінок з багатопліддям після використання методів ДРТ, яким в терміні 14-16 тижнів було встановлено акушерський розвантажувальний песарій з метою профілактики передчасних пологів, показник невиношування

становив 11,4 %, що є майже у 7 разів кращим результатом, порівнюючи з II групою (77,1 %).

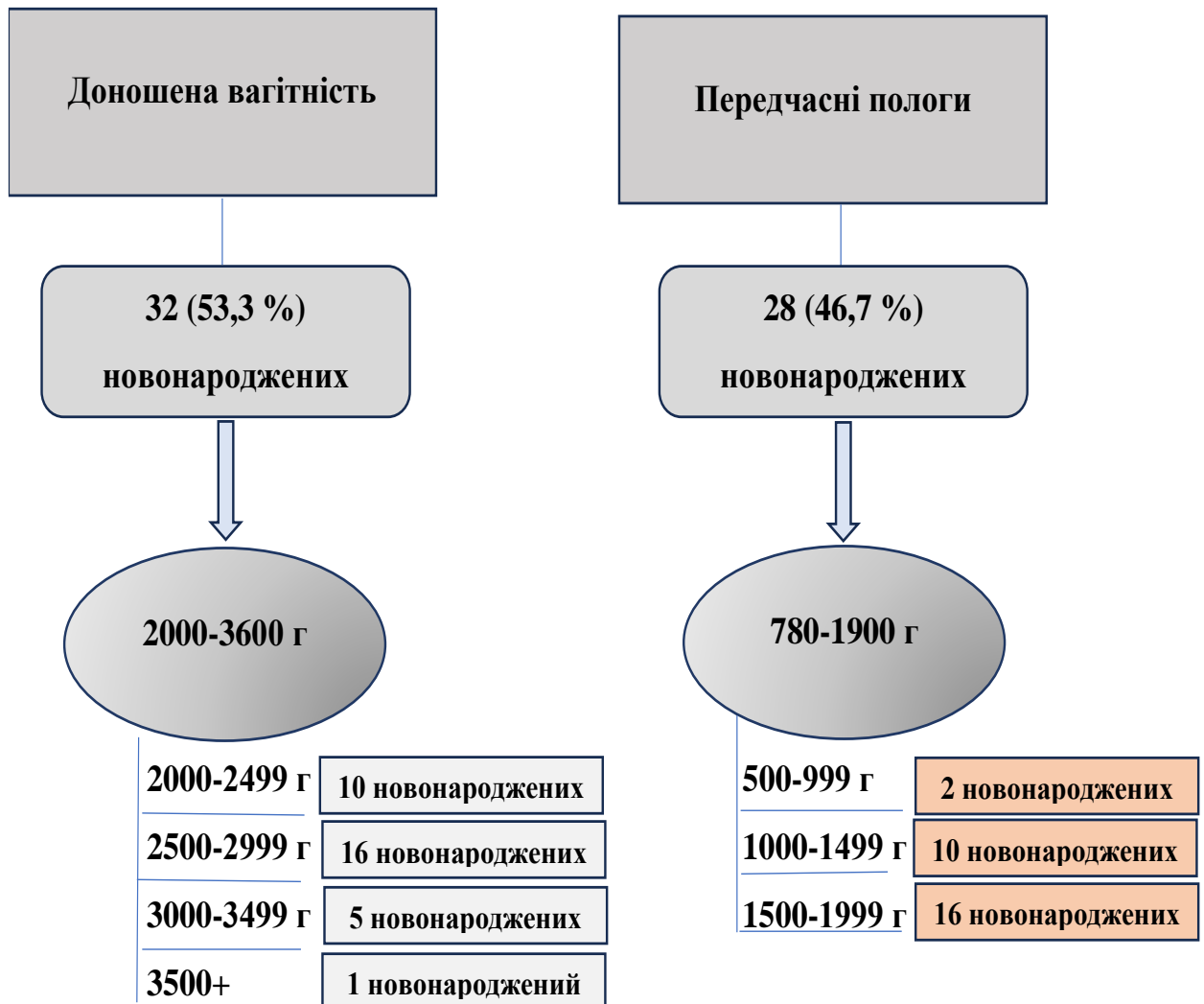


Рисунок 6.10 – Перинатальні наслідки у жінок контрольної групи

3. Відповідно, у II групі спостерігалось народження дітей з низькою масою тіла з послідуєчими наслідками у постнатальному періоді. Наведені вище дані свідчать про те, що в дітей з більшою масою тіла, були вищі показники по шкалі Апгар та, відповідно, кращі життєві показники.

4. Таким чином, згідно з наведеними вище результатами та висновками, необхідно впровадити запропонований нами метод у клінічну

практику та протоколи задля можливості збереження і пролонгування багатоплідної вагітності після застосування ДРТ. А також – задля народження дітей з кращими життєвими показниками.

Результати, що висвітлені у розділі, опубліковано у наукових працях автора [75, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вирішення проблеми невиношування багатоплідної вагітності є одним із найактуальніших питань у сучасному акушерстві. Частота багатоплідної вагітності, за даними ВООЗ та різних авторів, у світі складає від 1,5 % до 2,5 % випадків від загальної кількості [14, 20, 119]. Зростання багатопліддя в останні десятиліття пов'язано зі збільшенням числа пацієнток з непліддям та розвитком сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [11, 54, 84, 229]. Багатоплідна вагітність в Україні становить 8,7 на 1000 пологів. Лише за останні п'ять років кількість двійнят зросла більше ніж на 20 %, а трійнят народжується на 21 % більше [4]. У 60–70 % випадків багатоплідна вагітність пов'язана з використанням в програмах ДРТ індукції овуляції (ІО), стимуляції суперовуляції (ССО), екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), перенесення ембріонів в порожнину матки (ПЕ). Щоб підвищити успішність методів ДРТ, протягом циклу переносять більше одного ембріона, що підвищує ризик багатоплідної вагітності та, відповідно, багатоплідних пологів.

У 10-25 % всіх багатоплідних вагітностей має місце невиношування і, як наслідок цього, передчасні пологи [16, 23, 84,]. Причиною тому є складність у визначенні груп високого ризику виникнення передчасних пологів під час обстеження вагітних [16, 33, 41, 111, 121]. Відповідно до даних рандомізованих когорт досліджень, середній термін тривалості вагітності становить 35 тижнів для вагітних двійнею та 32 тижні – трійнею [82, 101, 102]. За даними американських вчених, частота передчасних пологів при багатоплідній вагітності складає 59 %: до 32 тижнів вагітності – 11 %; і при цьому в 55 % двійнят – низька маса тіла при народженні, а дуже низька – у 10 % [1, 3, 107, 121]. Недоношеність також служить основною причиною смертності серед новонароджених [16, 33, 111, 121]. Не зважаючи на чисельні

спроби покращення методів профілактики передчасних пологів, багатоплідна вагітність до цього часу залишається провідним фактором ризику їх виникнення. Відомо, що причиною у 15-20 % пізніх мимовільних викиднів і 30-35 % спонтанних передчасних пологів є дисфункція шийки матки [9, 25, 158, 159]. А частота її виникнення при вагітності після ДРТ складає 20,6 %, тоді як після природньої вагітності – 4,4 % [3, 9]. Особливістю її є пізня поява, що, можливо, пов'язано з пролонгованою підтримкою індукованої вагітності або патогенетично може мати місце поєднання декількох факторів. В даний час використовують два основні шляхи корекції неспроможності шийки матки: хірургічний і консервативний. Клінічними дослідженнями було доведено ефективність застосування прогестерону [3, 4, 112, 115, 122], використання цервікального серкляжу [9, 18, 42, 102] та акушерського розвантажувального песарію для профілактики передчасних пологів [11, 18, 116, 121, 124]. Згідно літературних даних, використання песарію значно знижує частоту спонтанних передчасних пологів до 34 тижнів у вагітних двійнею з дисфункцією шийки матки [49, 52, 220]. Ефективність, простота і доступність даного методу дозволяють широко використовувати його для жінок з групи високого ризику розвитку дисфункції шийки матки, до якої і відносяться вагітні після допоміжних репродуктивних технологій [49, 52, 219, 220]. А застосування акушерського розвантажувального песарію в комбінації з вагінальною формою прогестерону при багатоплідді у жінок з безсимптомною дисфункцією шийки матки сприяє пролонгуванню вагітності та покращенню перинатальних наслідків [85, 99, 136, 152].

В ході нашого дослідження ми виділили 100 жінок з багатоплідною вагітністю. У першу групу ввійшли пацієнтки з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій, які отримували розроблений нами комплекс лікувально-профілактичних заходів з метою попередження невиношування вагітності та акушерських і перинатальних ускладнень. У другу групу ввійшли пацієнтки з багатопліддям

після застосування допоміжних репродуктивних технологій, яким проводився загальноприйнятий менеджмент. Контрольна група складалась із пацієток з багатоплідною природньою вагітністю.

Групу виключення з дослідження склали вагітні, у яких були наявні: монохоріальна моноамніотична двійня (МХМАД), дихоріальна триамніотична трійня (ДХДАТ), коротка шийка матки, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) при попередніх вагітностях.

Запропонований нами клінічний супровід багатоплідної вагітності полягав у комплексі лікувально-профілактичних заходів попередження невиношування вагітності і, як наслідок, перинатальних ускладнень в обстежуваних вагітних з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій, який ґрунтувався на засадах сучасного акушерства. Пацієнткам було проведено трансвагінальну цервікометрію в терміні 11-12 тижнів вагітності для визначення ризику невиношування, під час якої визначили маркери включення пацієток в дослідження: довжина ШМ 30 мм і більше, внутрішнє вічко закрите, цервікальний канал < 5 мм. Під час проведення трансвагінальної цервікометрії було встановлено, що довжина шийки матки в першій групі становила  $(37,4 \pm 0,4)$  мм, в другій групі –  $(38,6 \pm 0,5)$  мм, у групі контролю –  $(39,3 \pm 0,6)$  мм. У терміні 14-16 тижнів вагітності жінкам здійснювалось дослідження стану мікробіому вагіни та проводилась повторна цервікометрія задля оцінки змін анатомічної структури шийки матки: в першій групі довжина шийки матки в цих термінах становила  $(37,2 \pm 0,4)$  мм, в другій групі –  $(38,5 \pm 0,5)$  мм, у групі контролю –  $(39,1 \pm 0,6)$  мм. З метою профілактики виникнення невиношування нами було запропоновано встановлення акушерського розвантажувального песарію вагітним з двійнями після застосування ДРТ в терміні 14–16 тижнів. З моменту введення вагітним песарію задля профілактики висхідного інфікування застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж 10 днів. В подальшому їм

проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків кожні 2-3 тижні з метою контролю стану біоценозу піхви. Під час проведеної цервікометрії у 18-22 тижні вагітності були встановлені такі показники у жінок обстежуваних груп: у першій –  $(36,9 \pm 0,6)$  мм, у другій –  $(37,6 \pm 0,7)$  мм та у групі контролю –  $(38,3 \pm 0,5)$  мм. Таким чином, у пацієток трьох групах порушень анатомічної структури шийки матки не виявлялось в 11-12 тижнів, 14-16 тижнів та 18-22 тижнів. Це свідчило про те, що в ці терміни існує мінімальний ризик виникнення невиношування вагітності по причині дисфункції шийки матки, оскільки, у зв'язку з малим гестаційним терміном, внутрішньоматковий тиск ще не призводить до її перенавантаження.

Під час біохімічного скринінгу I триместру нами визначались рівні протеїну-А плазми, асоційованого з вагітністю (РАРР-А), та хоріонічного гонадотопіну (ХГЛ) в сироватці крові з метою оцінки стану гормонального гомеостазу. Так, рівень РАРР-А в першій групі становив –  $(7,09 \pm 0,24)$  мМО/л, у другій групі –  $(7,35 \pm 0,26)$  мМО/л та у контрольній –  $(7,87 \pm 0,23)$  мМО/л. Рівні ХГЛ порівняно з групою контролю ( $(160804,1 \pm 4626)$  мМО/мл), хоч були дещо нижчими у двох основних групах ( $(143392,2 \pm 3326)$  мМО/мл та  $(160804,1 \pm 4626)$  мМО/мл, відповідно), проте перебували в межах норми згідно терміну гестації, Концентрація прогестерону в трьох групах становила: в першій групі –  $(43,22 \pm 1,21)$  нг/мл, в другій –  $(42,50 \pm 1,62)$  нг/мл, у контрольній –  $(45,99 \pm 1,20)$  нг/мл. Зверталась увага на те, що у пацієток з багатоплідною вагітністю, що настала після застосування допоміжних репродуктивних технологій, рівень прогестерону не був нижчим у порівнянні з рівнем його у жінок з природньою двійнею, що дало змогу виключити гормональний фактор як причину невиношування вагітності. Рівні естріолу та плацентарного лактогену в обстежуваних групах суттєво не відрізнялись у порівнянні з групою контролю: концентрація плацентарного лактогену становила в першій групі –  $(2,88 \pm 0,14)$  мг/л, у другій –  $(3,00 \pm 0,18)$  мг/л та в групі контролю –  $(3,26 \pm 0,16)$  мг/л; концентрація естріолу

дорівнювала в першій групі –  $(7,29 \pm 0,42)$  нг/мл, в другій –  $(7,13 \pm 0,50)$  нг/мл, у контрольній –  $(7,69 \pm 0,43)$  нг/мл. Оскільки отримані показники у досліджуваних групах практично не відрізнялись від показників контрольної та відповідали нормі, це свідчило про відсутність у цих групах декомпенсації гормоносинтезувальної функції плаценти.

Під час визначення біоценозу піхви нормоценоз реєструвався у 13 (37,1 %) жінок I групи, у 10 (28,6 %) пацієток II групи та у 18 (60,0 %) вагітних контрольної групи. Проміжний тип виявлявся у 8 (22,9 %) осіб I групи, у 6 (17,1 %) – другої та у 7 (23,3 %) – контрольної. Дисбіоз піхви діагностувався у 14 (40,0 %) вагітних I групи, у 16 (45,7 %) – II та у 5 (16,7 %) – контрольної. Вагініт не виявлявся у жодній із груп. Проведена оцінка мікробіоценозу піхви свідчила, що у значної кількості жінок з БВ після ДРТ відмічаються патологічні виділення з піхви. Проте, навіть за відсутності скарг у пацієток, було встановлено порушення стану вагінального біотопу. Це вказувало на те, що проведення бактеріологічного дослідження вагінального біотопу є необхідним у даного контингенту вагітних, не дивлячись на відсутність симптоматики задля попередження розвитку ускладнень. Жінкам, що складала першу групу, перед встановленням акушерського песарію проводили попередню санацію інфекції з подальшим бактеріологічним контролем для профілактики інфікування амніотичних оболонок. З метою профілактики висхідного інфікування з моменту введення вагітним песарію застосовували вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж 10 днів. В подальшому їм проводилось регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків кожні 2-3 тижні з метою контролю стану біоценозу піхви. Пацієнткам з багатопліддям, в яких було запідозрено попередній діагноз загрози передчасних пологів в терміні 24–33+6 днів тижнів нами проводився тест на визначення фетального фібрoneктину в цервіко-вагінальних виділеннях,



“позитивний” результат якого вказував на ризик виникнення передчасних пологів.

Нами проводилась детальна оцінка перебігу поточної вагітності. Під час дослідження було встановлено, що у 3-ох групах, окрім різноманітних гестаційних ускладнень, сумарно виникало 54 (54,0 %) випадки загрози передчасних пологів. Усім жінкам, яким було діагностовано загрозу передчасних пологів, проводилась терапія на пролонгування вагітності за чинними протоколами. У I групі вони відбулись у 4 (11,4 %) вагітних. У 5 (14,3 %) жінок цієї групи відбувся передчасний розрив плідних оболонок, з них в однієї пацієнтки (2,8 %) в терміні 29 тижнів. У 2 (5,7 %) вагітних розпочались спонтанні передчасні пологи в терміні 32 і 34 тижні, відповідно. В 1 (2,8 %) жінки відбувся гострий дистрес одного плода на тлі передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти в 35 тижнів. У II групі передчасні пологи відбулись у 27 (77,1 %) жінок: в 11 (31,4 %) вагітних відбувся ПРПО (в 3 (8,6 %) пацієнток в терміні вагітності <28 тижнів, у 5 (14,3 %) – в терміні 28-31+6 тижнів, у 2 (5,7%) – в 32-33+6 тижнів та в 1 (2,8 %) – вже при майже доношеній вагітності – в 36-37 тижнів); у 14 (40,0 %) жінок передчасні пологи були спричинені дисфункцією шийки матки (в 6-ти (17,1 %) жінок у терміні гестації <28 тижнів, у 5-ти (14,3 %) – в 28-31+6 тижнів та у 3-ох (8,6 %) – в 32-33+6 тижнів). Необхідно зазначити, що у 2 (5,7 %) пацієнток передчасне розродження було спровоковане дистресом обох плодів на тлі важкої прееклампсії (в 30 і 34 тижні, відповідно). Згідно з оцінкою отриманих результатів у контрольній групі, було встановлено, що передчасні відбулись в 14 (46,7 %) жінок: у зв’язку з розвитком дисфункції шийки матки передчасні пологи відбулись у 9 (30,0 %) пацієнток (в 2 (6,7 %) – <28 тижнів, в 4 (13,3%) – в 28-31+6 тижнів та, відповідно, у 3 (10,0 %) – в 32-33+6 тижнів); у 4 (13,3 %) жінок – у зв’язку з ПРПО в терміні 32-33+6 тижнів. в 1 (3,3 %) пацієнтки відбулось передчасне розродження у зв’язку із дистресом обох плодів на тлі важкої прееклампсії в 30 тижнів.

Оцінюючи показники новонароджених з I групи, було отримано наступні дані: вага у 62 (88,6 %) немовлят від доношеної вагітності коливалась в межах 2100-3700 г, у 8 (11,4 %), що народились передчасно, – в межах 1500-1890 г. Щодо аналізу стану новонароджених II групи: у 18 (25,7 %) новонароджених (< 28 тижнів) вага становила 700-1020 г (показники по шкалі Апгар 2-6 балів на 1-ій хвилині і 4-7 балів на 5-ій хвилині, що вказує на виражену гіпоксію плодів); у 20 (28,6 %) (28-31+6 тижнів) – 1100-1450 г, у 14 (20,0 %) (32-33+6 тижнів) – 1500-1950 г, у 2 (2,6 %) (34-36+6 тижнів) – 2100-2800 г (показники по шкалі шкали Апгар 6-7 балів на 1-ій хвилині і 6-8 балів на 5-ій хвилині, що вказує на менш виражену гіпоксію плодів). У 16 (22,9 %) доношених новонароджених – 2100-3400 г. При огляді новонароджених контрольної групи було отримано наступні дані: вага у 32 (53,3 %) доношених немовлят коливалась в межах 2000–3600 г (за шкалою Апгар – 7-8 балів на 1-ій та 5-ій хвилинах). У 28 (46,7 %) недоношених новонароджених показники були такими: в 4 (6,7 %) немовлят, народжених в терміні вагітності < 28 тижнів, вага становила 780-1050 г (за шкалою Апгар: 3-6 балів на 1-ій і 5-7 на 5-ій хвилинах); вага у 10 (16,6 %) немовлят, народжених в терміні 29-31+6 тижнів, коливалась в межах 1100-1600 г (по шкалі Апгар: 6-7 на 1-ій і 6-8 балів на 5-ій хвилинах); вага у 14 (23,3 %) немовлят, народжених у терміні 32-33+6 тижнів була в межах 1650-1900 г (за шкалою Апгар: 6-7 балів на 1-ій і 6-8 балів на 5-ій хвилинах).

У результаті проведеного дослідження, здійсненій оцінці стану гормонального гомеостазу і вагінального біотопу піхви, а також функціонального стану фетоплацентарного комплексу, було встановлено, що жінки з багатоплідною вагітністю, які завагітніли після застосування допоміжних репродуктивних технологій, становлять групу високого ризику невиношування вагітності, а саме – розвитку передчасних пологів.

Запропонований нами комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив знизити частоту негативних акушерських та, відповідно, перинатальних наслідків у жінок з багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

## ВИСНОВКИ

У дисертації представлено дані та новий напрямок у вирішенні завдання сучасного акушерства – зниження частоти передчасних пологів, антенатальних і перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, що наступила внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій, за допомогою вивчення рівня статевих та специфічних для вагітності гормонів у крові, особливостей анатомічної структури шийки матки, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також – застосування розвантажувального акушерського песарію з метою профілактики виникнення передчасних пологів.

1. За результатами ретроспективного аналізу було встановлено, що пацієнтки з багатоплідною вагітністю складають групу високого ризику невиношування, зокрема, шийковий фактор, як тригер передчасних пологів, становив 29 %, передчасний розрив плідних оболонок – 21 %, гормональний чинник – 11 %, соматична патологія матері – 11 %, інфекційний фактор – 6 % та інші причини – 3 %.

2. Під час проспективної оцінки гормонального гомеостазу (ХГЛ, РАРР-А, плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу) в усіх групах були виявлені рівні в межах референтних значень, що дозволило виключити гормональний чинник в розвитку невиношування вагітності у респондентів дослідження. Моніторинг стану мікробіценозу вагіни впродовж вагітності (на фоні тривалого застосування вагінального прогестерону) у жінок з багатоплідною вагітністю, яка наступила внаслідок допоміжних репродуктивних технологій у порівнянні з контролем, дозволив зробити висновок про необхідність додаткових спостережень за змінами пейзажу вагінального вмісту в обох основних групах і своєчасної корекції.

3. Поглиблена оцінка результатів цервікометрії дозволила своєчасно профілакувати дисфункцію шийки матки при багатоплідді, не пов'язану з

«короткою» чи ІЦН, шляхом встановлення акушерського розвантажувального песарію на початку другого триместру.

4. Порівнюючи результати оцінки функціонального стану фетоплацентарного комплексу в першій групі (з використанням неінвазивного методу профілактики передчасних пологів) з другою та контролем, відмінностей не виявлено на різних термінах гестації, отож, дисфункція плаценти не була причиною передчасних пологів.

5. Запропонований нами неінвазивний метод попередження передчасних пологів, дозволив знизити частоту невиношування у першій групі в порівнянні з результатами вагітностей в інших (розродження в терміні доношеної вагітності у першій групі було у 88,6 %, у другій – у 22,9 % і 53,3 % – у контрольній) та покращити перинатальні наслідки.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінок із багатопліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій віднести до групи високого ризику виникнення передчасних пологів.

2. У діагностичний алгоритм невиношування вагітності у жінок групи ризику рекомендовано включити додаткове проведення трансвагінальної цервікометрії в 14-16 тижнів.

3. Пацієнткам, що становлять групу високого ризику невиношування вагітності, показане вивчення гормонального статусу, а також – визначення мікробіому піхви.

4. З метою профілактики передчасних пологів жінкам з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок допоміжних репродуктивних технологій, рекомендовано застосувати акушерський розвантажувальний песарій у терміні вагітності 14-16 тижнів.

5. З метою профілактики висхідного інфікування з моменту введення вагітним песарію призначити вагінальний гель, що містить декаметоксин, гіалуронову кислоту та лактатний буфер, по 8 мл один раз на добу впродовж 10 днів. В подальшому проводити регулярне бактеріологічне дослідження вагінальних мазків кожні 2-3 тижні з метою контролю стану біоценозу піхви.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінчук, О. В. (2017). Особливості гормонального профілю фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації. *Буковинський медичний вісник*, 21(1), 7–15.
2. Бойко, В., Нікітіна, І., & Калашник, Н. (2016). *Антенатальний догляд при багатоплідній вагітності : навчальний посібник* (р. 105). Суми : Сумський державний університет.
3. Бойко, В. І., Нікітіна, І. М., Сухарев, А. Б., & Калашник, Н. В. (2018). Порівняльна оцінка ефективності різних методів лікування невиношування при багатоплідній вагітності. *Запорозький медичний журнал*, 20 (5), 681–686.
4. Бойчук, А. В., Бойко, В. І., Нікітіна, І. М., & Бегош, Б. М. (2015). Ультразвукові критерії стану шийки матки в діагностиці загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1, 99–104.
5. Бойчук, А. В., Нікітіна, І. М., Сухарев, А. Б., Калашник, Н. В. & Бабар Т. В. (2018). Можливості лікування загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності з використанням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (1), 41–47.
6. Бойчук, А. В., Нікітіна, І. М., Сміян, С.А., & Бегош, Б. М. (2016). Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (1), 42–47.
7. Бойчук, А. В., Нікітіна, І. М., & Коблош, Н. Д. (2020). Клініко-патогенетичні причини розвитку ускладнень при багатоплідній вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 138–142.

8. Болотна, М. (2015). *Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше*. (Publication No. 14.01.01) [Дис. канд. мед. наук.] Медичний інститут Сумського державного університету. Київ.
9. Булавенко, О. В., & Вознюк, А. В. (2017). Ефективність профілактичної інтервенції у жінок із багатоплодовою вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки. *Biomedical and biosocial anthropology*, 29, 129–133.
10. Булавенко, О. В., Вознюк, А. В., Титаренко, Н. В., & Кукуруза, І. Л. (2018). Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям. *Перинатологія і педіатрія. Україна*. 1, 41–47.
11. Василюшина, В. Р. (2014). *Порівняльні аспекти багатоплідної вагітності без і після допоміжних репродуктивних технологій* [Дис. канд. мед. наук] МОЗУ НМА післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
12. Венцківський, Б. М., & Поладич, І. В. (2016). Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, 6, 173–176.
13. Венцківський, Б. М. (2015). Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям. *Медицина транспорту України*, 3-4, 8–15.
14. Вдовиченко, Ю. П., Гойда, Н. Г., & Юзько, О. М. (2011). *Багатоплідна вагітність. Навчальний посібник. Ч. 2*. Київ.
15. Вигівська, Л. М., & Никонюк, Т. Р. (2017). Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, 4, 98–101.
16. Геряк, С., Петренко, Н., & Добрянська, В. (2022). Плацентарні фактори розвитку передчасних пологів у вагітних з коморбідною патологією. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 6–10.



17. Гнатко, О. П., & Кривопустов, О. С. (2017). Ефективність прогестеронової терапії у жінок із загрозливим абортom залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону. *Буковинський медичний вісник*, 21(1), 44–48.
18. Голяновський, О. В., Мехедко, В. В., Галич, І. Д., & Бачинська, М. А. (2012). Сучасні методи корекції істміко-цервікальної недостатності. *Здоров'я жінки*, (2), 134–139.
19. Голяновський, О., Зукін, В., Шемякіна, Н., & Рубінштейн, А. (2021). Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (9-10), 79–87.
20. Гончарук, Н. П., & Ковида, Н.Р. (2017). Оптимізація підходів до розродження жінок, які завагітніли після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, 4, 123–126.
21. Дикусарова, С. М., Платонова, О. М., & Хилобок-Яковенко, О. В. (2018). Перинатальні висліди багатоплідної вагітності після запліднення *in vitro* та при спонтанних вагітностях. *Перинатологія та педіатрія*, 1, 70–73.
22. Кравченко, О. В. (ред.) (2015) *Діагностика внутрішньоутробного стану плода в I, II та III триместрах вагітності*. Чернівці: БДМУ.
23. Дяк, К. В., & Юзько, О. М. (2017). Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 7(1), 62–68.
24. Дяк, К. В., Юзько, О. М., & Приймак, С. Г. (2017). Роль фетального фібронектину в прогнозуванні передчасних пологів у вагітних групи ризику. *Буковинський медичний вісник*, 21(4), 62–67.
25. Жабченко, І. А. (2015). Алгоритм акушерських дій при істміко-цервікальній недостатності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 122–125.

26. Жарких, А. В., Любомирська, Е. С., Бабинчук, Е. В., & Плотник, В. А. (2012). Стан фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності. *Запорізький медичний журнал* (3), 58–61.
27. Ісмаїлов, І. (2021) Ефективність серкляжу при істміко-цервікальній недостатності. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*, 2(48), 31–37.
28. Загородня, О. С., Леуш, С. С., & Колесник, Н. М. (2015). Динаміка інтерлейкіну 8 в цервікальному слизові при вкрай передчасних пологах—критерій вибору тактики. *Вісник проблем біології і медицини*, 3(1), 133–136.
29. Задорожна, Т. Д., Венцківський, Б. М., Килихевич, С. М., & Поладич, І. В. (2016). Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ. *Патологія*, (1), 61–67.
30. Калашник, Н. В., Нікітіна, І. М., & Кондратюк, В. К. (2017). Адекватна корекція постнатальних ускладнень при багатоплідній вагітності. *Буковинський медичний вісник*, 21(1), 58–62.
31. Камінський, А. В. (2021). Перебіг вагітності із істміко-цервікальною недостатністю. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 1(47), 30–38.
32. Камінський, В. В., Коломійченко, Т. В., Бойчук, О. Г., Яроцька, Ю. О., & Корнієнко, С. М. (2016). Роль порушень судинної регуляції у виникненні перинатальних ускладнень у вагітних високого ризику. *Перинатологія і педіатрія*, (1), 33–36.
33. Коньков, Д. Г., Макаручук, О. М., & Буртяк, Н. Г. (2012). Клінічний менеджмент передчасних пологів при інтактних плідних оболонках з точки зору доказової медицини. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 16(1), 232–238.

34. Коньков, Д. Г., Чернов, А. В., Кукуруза, І. Л., & Буртяк, Н. Г. (2012). Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини. *Вісник морфології*, 18(1), 193–197.
35. Кравченко, О. В., & Ясніковська, С. М. (2014). Особливості розвитку плодів та новонароджених при багатоплідній вагітності. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*, 1/2 (33/34), 196-198.
36. Кротік, О. І. (2015). *Профілактика передчасних пологів на тлі істміко-цервікальної недостатності*. [Дис. канд. мед. наук]. МОЗУ НМА післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
37. Кротік, О. І. (2023). Клінічний перебіг вагітності та пологів після допоміжних репродуктивних технологій на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics*. 1(93), 19–25;
38. Круть, Ю. Я., & Бабинчук, Я. В. (2013). Багатоплідна вагітність. Сучасний погляд на проблему. *Здоров'я жінки*, (6), 83–85.
39. Круть, Ю. Я., Шевченко, А. О., & Сюсюка, В. Г. (2019). Сучасні можливості визначення предикторів загрози передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 160–164.
40. Мандрикова, А. С. (2018). Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, (5), 104–107.
41. Леміш, Н. Ю. (2023). Особливості перебігу вагітності у жінок з передчасними пологами. *Ukrainian Journal Health of Woman*, 2(165), 16–21.
42. Маркін, Л. Б., & Прокіп, У. Є. (2014). Профілактично-терапевтичні заходи при ідіопатичній істміко-цервікальній недостатності. *Здоров'я жінки*, (10), 61–64.
43. Маркін, Л. Б., & Ященко, Л. М. (2019). Плацентарна недостатність як фактор ризику переносування вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 114–118.

44. Міщенко, В. П., Руденко, І. В., Голубенко, М. Ю., & Тумасян, К. П. (2018). Профілактика плацентарної дисфункції, шляхом застосування фолатів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 93–96.
45. Марченко, Н. Є. (2013). Кардіотокографічні особливості стану плода при загрозі невиношування вагітності в II триместрі. *Таврійський медико-біологічний вісник*, 16(2), 66–68.
46. Мельник, О. В. (2016). Клінічні аспекти перебігу вагітності та пологів при багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, (3), 80–82.
47. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26 січня 2022 року № 170. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фізіологічні пологи».
48. Нікітіна, А. Б. Сухарєв, А. В. Бойчук, & Сміян, С. А. (2016). Особливості неонатальної адаптації новонароджених із двійні. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*, 4(2), 264–271.
49. Нікітіна, І. М. (2017). Досвід використання розвантажувального акушерського пессарію у профілактиці невиношування при багатоплідній вагітності. *Перинатологія та педіатрія*, (1), 51–58.
50. Нікітіна, І. М. (2017). Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. *Репродуктивна ендокринологія*, (3), 68–73.
51. Нікітіна, І. М., & Сухарєв, А. Б. (2016). Сучасні аспекти антенатального нагляду при багатоплідній вагітності. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*, 5 (2), 813–822.
52. Нікітіна, І. М., Бойчук, А. В., Кондратюк, В. К., & Бабар, Т. В. (2017). Застосування неінвазивного серкляжу у поєднанні з мікронізованим прогестероном при невиношуванні багатоплідної вагітності. *Галицький лікарський вісник*, 24(4), 26–30.

53. Нікітіна, І., Бойко, В., Калашник, Н., Бабар, Т., Іконописцева, Н., Бойко, А., & Болотна, М. (2019). Порівняльна оцінка ефективності профілактичної інтервенції у жінок з багатоплідністю за умови безсимптомного вкорочення шийки матки. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*, (2), 81–90.

54. Носенко, О. М., & Ханча Ф. О. (2020). Магній у профілактиці гестаційних ускладнень у жінок із вагітністю, індукованою в циклі ДРТ. *Репродуктивна ендокринологія*, (6), 80-87.

55. Нсед, Е. Н. Е., Бойчук, О. Г., & Янів, О. В. (2020). Особливості психоемоційного стану жінок з непліддям на тлі внутрішньопечінкового холестазу. *Art of Medicine*, (4), 71–75.

56. Овчарук, В. В., Бойчук, А. В., Хлібовська, О. І., & Дживак В. Г. (2015). Особливості плацентарного кровообігу в жінок із затримкою росту плода. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 137–140.

57. Овчарук, В. В., Бойчук, А. В., Хлібовська, О. І. & Дживак, В. Г. (2016). Кардіографічні особливості у жінок із затримкою росту плода. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. (1), 107–109.

58. Підгайна, І. Я., & Хміль, С. В. (2022). Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієнток із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 109–114.

59. Поладич І. В. (2016). *Профілактика перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій* : [дис. канд. мед. наук] Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. Київ.

60. Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю : наказ МОЗ України від 08.04.2015 р. № 205, м. Київ.

61. Нікітіна, І. М., Бойко, В. І., Бойчук, А. В., Лобода, А. М. (2021). *Прогнозування, лікування і профілактика акушерської та перинатальної патології в жінок із багатоплідною вагітністю*. Суми : Сумський державний університет.
62. Романенко, Т. Г., Суліменко, О. М., & Овчаренко, С. О. (2020). Клініко-статистичний аналіз акушерських і перинатальних ускладнень при одноплідній та багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, (7), 67–73.
63. Романенко, Т. Г., Ткаченко, А. В., & Чайка, О. І. (2015). Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд (клінічна лекція). *Здоров'я жінки*, (6), 11–15.
64. Рубан, Я. (2019). Тактика прогнозування формування плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*, (6), 80-83.
65. Скрипченко, Н. Я., Шамаєва, О. В., Гребініченко, А. О., Подольський, В. В., Могілевська, С. І., & Мазур Т. М. (2017). Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з двійнями різного походження в залежності від типу хоріальності. *Перинатологія та педіатрія* (4), 41–48.
66. Скрипченко, Н. Я., Шамаєва, О. В., & Гребініченко, А. О. (2016). Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених при двійнях природного походження та після використання ДРТ. *Перинатологія і педіатрія*, (3), 66–71.
67. Соловей, В. М. (2020). Сучасні погляди на предиктори невиношування вагітності в ранні терміни гестації (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*, 24(1), 50–56.
68. Сюсюка, В., Кирилюк, О., Бабінчук, О., Богуславська, Н, Бачуріна, О., & Єршова, О. (2021). Акушерські та перинатальні аспекти багатоплідної вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (6), 7–18.

69. Татарчук, Т. Ф., Марушко, Р. В., & Дудіна, О. О. (2023). Тенденції основних предикторів вагітності високого ризику. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, (2), 22–28
70. Ткаченко, А. В. (2018). Багатоплідна вагітність у сучасному акушерстві (Огляд літератури). *Сімейна медицина*, (1), 116–120.
71. Ткаченко, А. В. (2018). Профілактика передчасних пологів при багатоплідній вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1), 126–132.
72. Топчий, Н. Є. (2007). Профілактика невиношування та недоношування багатоплідної вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (2), 80–82.
73. Туманова, Л. Є., Молчанова, О. О., & Коломієць, О. В. (2014). Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ. *Перинатологія та педіатрія*, (4), 34–39.
74. Туманова, Л. Є., & Коломієць, О. В. (2022). Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження частоти гестаційних ускладнень у жінок із поєднаною безплідністю в анамнезі. *Український журнал перинатологія і педіатрія*, 3(91), 6–14.
75. Франчук, М., & Франчук, У. (2023). Сучасні методи профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ. *XXVII Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»*, 10-12 квітня. (сс. 99–100). Тернопіль.
76. Франчук, М. (2015). Застосування розвантажуючого песарію "Юнона" при багатоплідній вагітності з метою профілактики передчасних пологів. *XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука*, 13-15 квітня, Тернопіль. Тернопіль. (сс. 223).

77. Франчук, М. (2021). Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок застосування ДРТ. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 12-14 квітня, Тернопіль. (сс. 108). Тернопіль.

78. Франчук, М. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування ДРТ: ризики, ускладнення, перебіг та результати. *XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського*, 23-25 квітня, Тернопіль. (сс. 82–83) . Тернопіль.

79. Франчук, М. О., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій: її ризики, ускладнення, гестаційний перебіг та результати. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 153–158.

80. Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 90–94.

81. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність і розв'язання проблем її ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 24(1). 102–108.

82. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 85–91.

83. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., Франчук, О. А., & Мартинюк, В. М. (2022). Особливості перебігу багатоплідної вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок з дрт і використанням акушерського розвантажувального песарію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 120–124.



84. Франчук М. О., & Маланчук Л. М. (2023). Сучасні шляхи сучасні профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф., 16-17 червня. (сс. 96-97). Тернопіль.

85. Франчук, О. А., & Франчук, М. О. (2015). Застосування розвантажуючого акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю для профілактики невиношування і передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 175–177.

86. Франчук, О. А., Франчук, М. О., & Маланчин, І. М. (2017). Сучасні аспекти багатоплідної вагітності (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 124-128.

87. Хлібовська, О. І., Бойчук, А. В., Дживак, В. Г., & Геряк, С. М. (2022). Нові підходи до діагностики та корекція порушень у вагітних із плацентарною дисфункцією. *Медична та клінічна хімія*, (2), 86–91.

88. Хлібовська, О. І., Бойчук, А. В., Якимчук, Ю. Б., & Дживак, В. Г. (2022). Оптимізація методів діагностики плацентарної дисфункції у вагітних. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 23–27.

89. Хлібовська, О. І., Бойчук, А. В., Коптюх, В. І., & Шадріна, В. С. (2011). Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі у вагітних після лікування непліддя. *Актуальні питання пріі, акушерства та гінекології*, (2), 206–209.

90. Хміль, С. В., & Хміль, М. С. (2018). Оптимізація комплексної прегравідної підготовки та протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник наукових досліджень*, (4), 108–113.

91. Щербина Н. А., & Макаренко М. В. (2014). Клініко-морфологічні аспекти розвитку синдрому затримки росту плода. *Експериментальна і клінічна медицина*, (3). 143–147.

92. Юзько, О. М., & Юзько, Т. О. (2011). Лікування безпліддя з використанням допоміжних репродуктивних технологій в Україні. *Матеріали XIII з'їзду акушерів-гінекологів України з міжнародною участю*, (сс.967–970). Одеса.

93. Юзько, О. М., Юзько, Т. А., & Руденко, Н. Г. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. *Здоров'я жінки*, (8), 26–30.

94. Abdel Wahab, A. S., Abdelmonaem, M. I., Mahmoud, W. M., & Mansour, A. E. (2021). A randomized controlled trial of two-doses of vaginal progesterone 400 vs. 200 mg for prevention of preterm labor in twin gestations. *Journal of perinatal medicine*, 50(3), 294–299.

95. Adra, A., Khalife, D., Usta, I. M., Hobeika, E., Mirza, F., Ghulmiyyah, L., & Nassar, A. H. (2022). Practice patterns of obstetric care in twin gestations: the value of MFM consultation. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(18), 3453–3459.

96. Allaf, M. B., Campbell, W. A., Vintzileos, A. M., Haeri, S., Javadian, P., Shamshirsaz, A. A., ... Shamshirsaz, A. A. (2014). Does early second-trimester sonography predict adverse perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies? *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(9), 1573–1578.

97. Allaf, M. B., Vintzileos, A. M., Chavez, M. R., Wax, J. A., Ravangard, S. F., Figueroa, R., ... Shamshirsaz, A. A. (2014). First-Trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 33(1), 135–140.

98. Amyx, M. M., Albert, P. S., Bever, A. M., Hinkle, S. N., Owen, J., Grobman, W. A., ... Grantz, K. L. (2020). Intrauterine growth discordance across gestation and birthweight discordance in dichorionic twins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 222 (2), 174.e1–174.e10.

99. Arabin, B., & Alfirevic, Z. (2013). Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(4), 390–399.

100. Atallah A., Bolze, P. A., Buenerd A., Marino, S., Massardier, J., Gaucherand, P., & Massoud, M. (2017). Injection des anastomoses vasculaires pour la compréhension des complications propres aux grossesses monochoriales [Macroscopic description of placental vascular anastomoses after dye injection for the comprehension of monochorionic pregnancy complications]. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & sénologie*, 45(5), 269–275.

101. Benito Vielba, M., De Bonrosto Torralba, C., Álvarez Sarrado, L., Tajada Duaso, M., Campillos Maza, J. M., & Castán Mateo, S. (2021). Uterocervical angle at 20 weeks: A promising predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 260, 131–136.

102. Berghella, V., & Saccone, G. (2019). Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD007235.

103. Bernalova, O., & Sargsyan, G. (2016). Prevention of preterm birth in multiple pregnancy by using Arabin obstetric pessary. *The 24<sup>th</sup> World Congress in Obstetrics, Gynecology and infertility (COGI)*, 10-13 Nov., Amsterdam, The Netherlands. (pp. 130–131). Amsterdam.

104. Boiko, V. I., Boychuk, A. V., Nikitina, I. M., Babar, T. V., Boiko, A. V., & Bolotna, M. A. (2019). Basic clinical and pathogenetic aspects of developing the complications during multiple pregnancies. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 72(1), 52–55.

105. Boiko, V. I., Nikitina, I. M., Babar, T. V., & Boiko, A. V. (2018). The problem of miscarriage in multiple pregnancy. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 71(7), 1195–1199.

106. Ekom Nsed, E. N., Boichuk, O. H., Heryak, S. M., Nikitina, I. M., Khmil, S. V., & Myhovych, V. V. (2021). Condition of fetuses and newborns from women with infertility treated with assisted reproductive technologies and with concomitant intrahepatic cholestasis. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 74(7), 1713–1717.

107. Chambers, G. M., & Ledger, W. (2014). The economic implications of multiple pregnancy following ART. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 19(4), 254–261.

108. Christensen, K., Kyvik, K. O., Holm, N. V., & Skytthe, A. (2011). Register-based research on twins. *Scandinavian journal of public health*, 39(7 Suppl), 185–190.

109. Conde-Agudelo, A., Romero, R., & Nicolaidis, K. H. (2020). Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(1), 42–65.e2.

110. Coutinho, C. M., Sotiriadis, A., Odibo, A., Khalil, A., D'Antonio, F., Feltovich, ... da Silva Costa, F. (2022). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound in obstetrics gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 435–456.

111. Crump C. (2020). Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 40(6), 833–843.

112. da Silva Lopes, K., Takemoto, Y., Ota, E., Tanigaki, S., & Mori, R. (2017). Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD012031.

113. D'Antonio, F., Khalil, A., Pagani, G., Papageorghiou, A. T., Bhide, A., & Thilaganathan, B. (2014). Crown-rump length discordance and adverse perinatal

outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(2), 138–146.

114. D'Antonio, F., Thilaganathan, B., Dias, T., Khalil, A., & Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) (2017). Influence of chorionicity and gestational age at single fetal loss on risk of preterm birth in twin pregnancy: analysis of STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 50(6), 723–727.

115. D'Antonio, F., Thilaganathan, B., Laoreti, A., Khalil, A., & Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) (2018). Birth-weight discordance and neonatal morbidity in twin pregnancy: analysis of STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 52(5), 586–592.

116. D'Antonio, F., Eltaweel, N., Prasad, S., Flacco, M. E., Manzoli, L., & Khalil, A. (2023). Cervical cerclage for prevention of preterm birth and adverse perinatal outcome in twin pregnancies with short cervical length or cervical dilatation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 20(8), e1004266.

117. Di Salvo, L., Cade, T., Sheehan, P., Georgiou, H. M., Di Quinzio, M., & Brennecke, S. P. (2023). Identification of biochemical biomarkers associated with premature cervical shortening in high-risk, asymptomatic pregnant women: a retrospective data analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 43(1),

118. Dias, T., Arcangeli, T., Bhide, A., Napolitano, R., Mahsud-Dornan, S., & Thilaganathan, B. (2011). First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(5), 530–532.

119. Dodd, J. M., Dowswell, T., & Crowther, C. A. (2015). Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(11), CD005300.

120. Dodd, J. M., Grivell, R. M., O'Brien, C. M., Dowswell, T., & Deussen, A. R. (2017). Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD012024.

121. Dunn, T. N., Becker, D. A., Szychowski, J. M., & Owen, J. (2022). Spontaneous preterm birth as a function of normal cervical length in low-risk women. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 9978–9982.

122. Farmer, N., Hillier, M., Kilby, M. D., Hodgetts-Morton, V., & Morris, R. K. (2021). Outcomes in intervention and management of multiple pregnancies trials: A systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 261, 178–192.

123. Fellman J. (2017). Seasonality in Multiple Maternities. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 20(6), 558–563.

124. Feng, Q., Duan, H., Ju, X., Appiah, K., Yip, K. M., Tai, Y. Y., ... Poon, L. C. (2021). Prediction of spontaneous preterm birth by cervical length in the first trimester of pregnancy: Comparison of two measurement methods. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(7), 1305–1312.

125. Fernandes, T. R., Carvalho, P. R., Flosi, F. B., Baião, A. E., & Junior, S. C. (2016). Perinatal Outcome of Discordant Anomalous Twins: A Single-Center Experience in a Developing Country. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 19(4), 389–392.

126. Fernández Sánchez, M. et al. (2022). A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Human reproduction (Oxford, England)*, 37(6), 1161–1174.

127. Figueras, M., Cabot, R., Viñes, M., Torres, X., & Martinez-Portilla, R. J. (2022). Effect of multiple pregnancy and laterality on infant neurodevelopment. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 5236–5243.

128. Fox, N. S., Gupta, S., Lam-Rachlin, J., Rebarber, A., Klauser, C. K., & Saltzman, D. H. (2016). Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstetrics and gynecology*, 127(4), 625–630.

129. França, M. S., Hatanaka, A. R., Andrade Junior, V. L., Elito Junior, J., Pares, D. B. S., Hamamoto, T. E. N. K., ... Moron, A. F. (2020). Cervical Pessary Plus Progesterone for Twin Pregnancy with Short Cervix Compared to Unselected and Non-Treated Twin Pregnancy: A Historical Equivalence Cohort Study (EPM Twin Pessary Study). *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 42(10), 621–629.

130. França, M. S., Hatanaka, A. R., Cruz, J. J., Andrade Júnior, V. L., Kawanami Hamamoto, T. E., Sarmiento, S. G. P., ... Moron, A. F. (2022). Cervical pessary plus vaginal progesterone in a singleton pregnancy with a short cervix: an experience-based analysis of cervical pessarys efficacy. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 6670–6680.

131. Fuchs, F., Monet, B., Ducruet, T., Chaillet, N., & Audibert, F. (2018). Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS one*, *13*(1), e0191002.
132. Glover, A. V., & Manuck, T. A. (2018). Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, *23*(2), 126–132.
133. Goya, M., de la Calle, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rodó, C., Muñoz, B., ... PECEP-Twins Trial Group (2016). Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *American journal of obstetrics and gynecology*, *214*(2), 145–152.
134. Groussolles, M., Winer, N., Sentilhes, L., Biquart, F., Massoud, M., Vivanti, A. J., ... Groupe de Recherche en Gynecologie Obstétrique (2022). Arabin pessary to prevent adverse perinatal outcomes in twin pregnancies with a short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PESSARONE). *American journal of obstetrics and gynecology*, *227*(2), 271.e1–271.e13.
135. Gratacys E., Ortiz J. U., & Martinez J. M. (2012). A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, (32), 145–155.
136. Hack K. E., Derks, J. B., de Visser, V. L., Elias, S. G., & Visser, G. H. (2006). The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, *9*(3), 450–455.
137. Hubinont C., Lewi, L., Bernard, P., Marbaix, E., Debiève, F., & Jauniaux, E. (2015). Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*, *213*(4Suppl), S91–S102.
138. Hussain F. N., Al-Ibraheemi, Z., Kaplowitz, E., Parikh, B., Feldman, K. M., Lam, ... Lewis, D. (2023). Incidentally Found Midtrimester Shortened Cervical



Length: Practice Patterns among American Maternal-Fetal Medicine Specialists. *American journal of perinatology*, 40(4), 341–347.

139. Impis Oglou, M., Tsakiridis, I., Mamopoulos, A., Kalogiannidis, I., Athanasiadis, A., & Dagklis, T.(2023). Cervical length screening for predicting preterm birth: A comparative review of guidelines. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 51(3), 472–478.

140. Kagan K. O., Gazzoni, A., Sepulveda-Gonzalez, G., Sotiriadis, A., & Nicolaides, K. H. (2007). Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 29(5), 527–532.

141. Kalafat E., & Khalil, A. (2022). Assessment of fetal growth in twins: Which method to use?. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 84, 104–114.

142. Khalil, A. A., Khan, N., Bowe, S., Familiari, A., Papageorghiou, A., Bhide, A., & Thilaganathan, B. (2015). Discordance in fetal biometry and Doppler are independent predictors of the risk of perinatal loss in twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(2), 222.e1-222.e10.

143. Khalil, A., Beune, I., Hecher, K., Wynia, K., Ganzevoort, W., Reed, K., ... Gordijn, S. J. (2019). Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(1), 47–54.

144. Kindinger, L. M., Poon, L. C., Cacciatore, S., MacIntyre, D. A., Fox, N. S., Schuit, ... Teoh, T. G. (2016). The effect of gestational age and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: an individual patient level meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 123(6), 877–884.

145. Lawlor M. L., Goldkamp, J. M., Boerrigter, A., Jakes, C., Pyon, R., Vricella, L. K., ... Aurora, R. (2022). Cervicovaginal microbiome in twin vs singleton gestations. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 4(3), 100579.
146. Lei, T., Zheng, J., Papageorghiou, A. T., Feng, J. L., Lin, M. F., Zhang, F., & Xie, H. N. (2021). Ultrasound in the prediction of birthweight discordance in dichorionic twins. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 100(5), 908–916.
147. Levytska K., Higgins, M., Keating, S., Melamed, N., Walker, M., Sebire, N. J., & Kingdom, J. C. (2017). Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *American journal of perinatology*, 34(5), 451–457.
148. Liem S. M., van Baaren, G. J., Delemarre, F. M., Evers, I. M., Kleiverda, G., van Loon, A. J., ... Bekedam, D. J. (2014). Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial). *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 44(3), 338–345.
149. Liu Y., Yang, D., Jiang, Y., & Yue, Q. (2023). Quantification of cervical stiffness changes in single and twin pregnancies using the E-Cervix technique. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 5(2), 100804.
150. Lv M., Yang, H., Zhu, S., Jin, N., Jiang, C., Zhao, B., ... Luo, Q. (2023). Value of post-cerclage transvaginal ultrasound in predicting preterm birth at 28 weeks in twin pregnancy with ultrasound-indicated cerclage. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 36(2), 2266545.
151. Lovkina, O. L. (2018). What can we change in the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies? *Perinatologiya i pediatriya*, (4), 49–53.

152. Magee L. A., & von Dadelszen, P. (2018). State-of-the-Art Diagnosis and Treatment of Hypertension in Pregnancy. *Mayo Clinic proceedings*, 93(11), 1664–1677.
153. Martin A., Suff, N., Seed, P. T., David, A. L., Girling, J., & Shennan, A. (2022). The use of fetal fibronectin and cervical length measurements in the prediction of spontaneous preterm birth in women with an Arabin pessary in situ. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 276, 113–117.
154. McFarlin B. L., Liu, Y., Villegas-Downs, M., Mohammadi, M., Simpson, D. G., Han, A., O'Brien, W. D. Jr. (2023). Predicting Spontaneous Preterm Birth Risk Is Improved When Quantitative Ultrasound Data Are Included With Historical Clinical Data. *Ultrasound in medicine biology*, 49(5), 1145–1152.
155. McNamara H. C., Kane, S. C., Craig, J. M., Short, R. V., & Umstad, M. P. (2016). A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(2), 172–191.
156. Meller C., Izbizky, G., Aiello, H., & Otaño, L. (2022). Cervical-length as a screening for spontaneous preterm birth in uncomplicated twins: one vs. serial measurements. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(21), 4097–4103.
157. Meller C., Izbizky, G., Aiello, H., & Otaño, L. (2022). Performance of the cervical shortening for prediction of spontaneous preterm birth in uncomplicated twins. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 8300–8307.
158. Melamed, N., Pittini, A., Hirsch, L., Yogev, Y., Korzeniewski, S. J., Romero, R., & Barrett, J. (2016). Do serial measurements of cervical length improve

the prediction of preterm birth in asymptomatic women with twin gestations?. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(5), 616.e1–616.e14.

159. Menichini D., Imbrogno, M. G., Basile, L., Monari, F., Ferrari, F., & Neri, I. (2022). Oral supplementation of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA), magnesium, vitamin B6 and vitamin D stabilizes cervical changes in women presenting risk factors for preterm birth. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(23), 8879–8886.

160. Merced, C., Goya, M., Pratcorona, L., Rodó, C., Llurba, E., Higuera, T., ... PECEP-RETARD Trial Group (2019). Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(1), 55.e1–55.e14.

161. Monfrance M. J., Schuit, E., Groenwold, R. H., Oudijk, M. A., de Graaf, I. M., ... Langenveld, J. (2016). Pessary placement in the prevention of preterm birth in multiple pregnancies: a propensity score analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 197, 72–77.

162. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. (2021). *Obstetrics & Gynecology*, 137(6), 1140–1143.

163. Nakayama S., Ishii, K., Kawaguchi, H., Hayashi, S., Hidaka, N., Murakoshi, T., & Mitsuda, N. (2012). Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 38(4), 692–697.

164. Nguyen T. H. T., Vu, V. T., & Nguyen, V. Q. H. (2023). Distribution of uterocervical angles of pregnant women at 16 + 0 to 23 + 6 weeks gestation with low risk for preterm birth: first vietnamese cohort of women with singleton pregnancies. *BMC pregnancy and childbirth*, 23(1), 301.

165. Nicolaides K. H., Syngelaki A., Poon L. C., de Paco Matallana C., Plasencia W., Molina F. S., ... Conturso R. (2016). Cervical pessary placement for

prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 214(1), 3.e1–3.e39.

166. Nicolaides K. H., Syngelaki A., Poon L. C., Picciarelli G., Yul, N. Zamprakou A. ... Rodriguez Calvo, J. (2016). A randomized trial of cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *New England Journal Of Medicine*, 374(11), 1044–1052.

167. Nikitina, I., Boychuk, A., Kalashnik, N., Pabot, E., Kolesnikova, M., & Prasol, D. (2016). Immunomorphological features of the placenta in multiple pregnancies. *Georgian medical news*, (255), 12–16.

168. Nikitina, I. N., Boïchuk, A. V., Babar, T. V., & Dunayeva, M. N. (2016). Prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7(5), 764–771.

169. Olisova, K., Sao, C. H., Lussier, E. C., Sung, C. Y., Wang, P. H., Yeh, C. C., & Chang, T. Y. (2023). Ultrasonographic cervical length screening at 20-24 weeks of gestation in twin pregnancies for prediction of spontaneous preterm birth: A 10-year Taiwanese cohort. *PloS one*, 18(10), e0292533.

170. Rudenko, E. E., Kogan, E. A., Demura, D. A., Zharkov, N. V., Trifonova, N. S., Zhukova, E. V., ... Bayanova, S. N. (2020). Immunomorphological Features of the Placenta in Allogeneic Pregnancy as the Background for the Development of Obstetric Complications. *Pathobiology*, 87(4), 232–243.

171. Ochsenbein-Kölble, N. (2021). Twin pregnancies. Zwillingschwangerschaften. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 42(3), 246–269.

172. O'Connor, C., O'Connor, E., Leitao, S., Barrett, S., & O'Donoghue, K. (2023). Clinical practice guidelines for the antenatal management of dichorionic diamniotic twin pregnancies: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, 23(1), 347.

173. Oliver, E., Navaratnam, K., Gent, J., Khalil, A., & Sharp, A. (2023). Comparison of international guidelines on the management of twin pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 285, 97–104.
174. Ortiz, J. U., Eixarch, E., Micheletti, T., Lobmaier, S. M., Bennasar, M., Martinez, J. M., & Gratacós, E. (2022). Impact of Preoperative Cervical Length on Pregnancy Outcome in Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 226(4), 245–250. <https://doi.org/10.1055/a-1812-5608>
175. Paepe, M. E. (2015). Examination of the twin placenta. *Seminars in perinatology*, 39(1), 27–35.
176. Park, S., Lee, S. M., Park, J. S., Hong, J. S., Chin, H. J., Na, K. Y., ... Lee, H. (2018). Gestational Estimated Glomerular Filtration Rate and Adverse Maternofetal Outcomes. *Kidney & blood pressure research*, 43(5), 1688–1698.
177. Petrovski, S., Aggarwal, V., Giordano, J. L., Stosic, M., Wou, K., Bier, L., ... Wapner, R. J. (2019). Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *The Lancet*, 393(10173), 758–767.
178. Poon, L. C., Volpe, N., Muto, B., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2012). Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. *Fetal diagnosis and therapy*, 32(3), 156–165.
179. Pratcorona, L., Goya, M., Merced, C., Rodó, C., Llurba, E., Higuera, T., ... Trial Group (2018). Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(1), 99.e1–99.e16.
180. Razem, K., Tul, N., Verdenik, I., Simic, M. V., & Blickstein, I. (2021). Maternal characteristics of preterm singleton birth following assisted reproduction: a population-based study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation*

*of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 34(6), 873–875.

181. Ramoğlu, M., Kavuncuoğlu, S., Aldemir, E., Yazar, C., & Eras, Z. (2016). Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 58(12), 1284–1290.

182. Ridout, A. E., Carter, J., Seed, P. T., Chandiramani, M., David, A. L., Tribe, R. M., Shennan, A. H., & Multicentre Abdominal vs Vaginal Randomised Intervention of Cerclage Trial Collaborative Group (2023). Longitudinal change in cervical length following vaginal or abdominal cervical cerclage: a randomized comparison. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 5(7), 100987.

183. Rodo, C., de la Calle, M., Maroto, A., Maiz, N., Arévalo, S., Garcia-Manau, P., ... Carreras, E. (2022). Gestational age-based reference ranges for cervical length and preterm birth prediction in triplet pregnancies: an observational retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1).

184. Rolnik, D. L., Nicolaides, K. H., & Poon, L. C. (2022). Prevention of preeclampsia with aspirin. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2S), S1108–S1119.

185. Roman, A., Rochelson, B., Martinelli, P., Saccone, G., Harris, K., Zork, N. ... Fleischer, A. (2016). Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 215(1), 98.

186. Roman, A., Gulersen, M., Boelig, R. C., & Berghella, V. (2023). Proposed staging criteria for sonographic and physical exam for cervical changes at 24 weeks gestation to predict preterm birth. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 5(1), 100753.

187. Roman, A., Ramirez, A., & Fox, N. S. (2022). Optimal gestational age for cervical length in twins: still an open debate!. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 4(3), 100585.

188. Roman, A., Suhag, A., & Berghella, V. (2016). Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(2), 237–240.
189. Roman, A., Zork, N., Haeri, S., Schoen, C. N., Saccone, G., Colihan, S., ... Berghella, V. (2020). Physical examination-indicated cerclage in twin pregnancy: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6), 902.e1–902.e11.
190. Roman, A., Ramirez, A., & Fox, N. S. (2022). Screening for preterm birth in twin pregnancies. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 4(2S), 100531.
191. Romero, J. A., Downes, K., Pappas, H., Elovitz, M. A., & Levine, L. D. (2021). Cervical length change as a predictor of preterm birth in symptomatic patients. *American journal of obstetrics gynecology MFM*, 3(1), 100175.
192. Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., ... Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2), 161–180.
193. Rosen, H., Stratulat, V., Aviram, A., Melamed, N., Barrett, J., & Glanc, P. (2020). Mid-trimester cervical consistency index measurement and prediction of preterm birth before 34 and 37 weeks in twin pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 56(4), 626–628.
194. Ruma, M. S., & Banker, W. M. (2022). Availability and use of fetal fibronectin testing and transvaginal ultrasound for preterm labor evaluation in the United States. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 8586–8593.



195. Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., Pagani, G., ... Berghella, V. (2017). Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(8), 1535–1543.
196. Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., D'Antonio, ... Berghella, V. (2017). Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 30(24), 2918–2925.
197. Sahin, E., Madendag, Y., Eraslan Sahin, M., Col Madendag, I., & Kirlangic, M. M. (2022). New ultrasonographic midtrimester scoring method for predicting spontaneous preterm birth in uncomplicated asymptomatic twin pregnancies. *Journal of perinatal medicine*, 50(5), 567–572.
198. Salehnia, M., & Zavareh, S. (2013). The effects of progesterone on oocyte maturation and embryo development. *International journal of fertility & sterility*, 7(2), 74–81.
199. Santana, D. S., Surita, F. G., & Cecatti, J. G. (2018). Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Gestação múltipla: epidemiologia e associação com morbidade materna e perinatal. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 40(9), 554–562.
200. Sahin, E., Madendag, Y., Tayyar, A. T., Sahin, M. E., Col Madendag, I., Acmaz, G., ... Senol, V. (2018). Perinatal outcomes in uncomplicated late preterm pregnancies with borderline oligohydramnios. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(23), 3085–3088.

201. Santolaya, J., & Faro, R. (2012). Twins--twice more trouble?. *Clinical obstetrics and gynecology*, 55(1), 296–306.

202. Seravalli, V., Campana, D., Strambi, N., Vialetto, D., & Di Tommaso, M. (2022). Effectiveness of cervical pessary in women with arrested preterm labor compared to those with asymptomatic cervical shortening. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 35(25), 8141–8146.

203. Shinohara, S., Horiuchi, S., Shinohara, R., Otawa, S., Kushima, M., Miyake, K., ... Yamagata, Z. (2023). Multiple pregnancy as a potential risk factor for postpartum depression: The Japan Environment and Children's Study. *Journal of Affective Disorders*, 329, 218–224.

204. Simons, N. E., van de Beek, C., van der Lee, J. H., Opmeer, B. C., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., van Baar, A. L., ... van't Hooft, J. (2019). Child outcomes after placement of a cervical pessary in women with a multiple pregnancy: A 4-year follow-up of the ProTWIN trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 98(10), 1292–1300.

205. Stirrup, O. T., Khalil, A., D'Antonio, F., Thilaganathan, B., & Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) (2015). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(3), 301–307.

206. Sueters, M., & Oepkes, D. (2014). Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(2), 215–226.

207. Suff, N., Story, L., & Shennan, A. (2019). The prediction of preterm delivery: What is new?. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 24(1), 27–32.

208. Suhag, A., & Berghella, V. (2015). Short cervical length dilemma. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 42(2), 241–254.
209. Tkachenko, A. V. (2018). The role of functional methods of diagnostics in women with multiple pregnancy. *Health of woman*, (1(127)), 37–39.
210. Tran, V. T. T., Nguyen, N. A., Nguyen, N. T., Vo, T. T. M., Uong, T. S., ... Dang, V. Q. (2023). Development of children born to women with twin pregnancies treated with cervical pessary or vaginal progesterone: Follow-up of a randomized controlled trial. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 102(5), 626–634.
211. Troha, N., Razem, K., Luzovec, U., & Lucovnik, M. (2023). Comparison of Four Intrapartum Cardiotocography Classifications for Predicting Neonatal Acidemia at Birth. *Journal of pregnancy*, 2023, 5853889.
212. Townsend, R., & Khalil, A. (2018). Fetal growth restriction in twins. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 49, 79–88.
213. Townsend, R., & Khalil, A. (2018). Ultrasound screening for complications in twin pregnancy. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 23(2), 133–141.
214. Townsend, R., & Khalil, A. (2021). Outstanding clinical and research questions in complex twin and multiple pregnancy. *Prenatal diagnosis*, 41(12), 1482–1485.
215. van Beukering, M. D. M., van Melick, M. J. G. J., Duijnhoven, R. G., Schuit, E., Liem, S. L., Frings-Dresen, M. H. W., ... Mol, B. W. (2023). Working conditions in women with multiple pregnancy—the impact on preterm birth and adherence to guidelines: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228(6), 734.e1-734.e16.
216. van Limburg Stirum, E. V. J., van der Windt, L. I., van Dijk, C. E., van Baar, A. L., Leemhuis, A. G., van Wely, M., ... Quadruple-P study group (2022). Pessary or progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical

length:protocol of the 4-6 year follow-up of a randomised controlled trial (Quadruple-P). *BMJ open*, 12(8),e064049.

217. Van Mieghem, T., Abbasi, N., Shinar, S., Keunen, J., Seaward, G., Windrim, R., & Ryan, G. (2022). Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 4(2S), 100520.

218. van Zijl, M. D., Koullali, B., Oudijk, M. A., Ravelli, A. C. J., Mol, B. W. J., Pajkrt, E., & Kazemier, B. M. (2020). Trends in preterm birth in singleton and multiple gestations in the Netherlands 2008-2015: A population-based study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 247, 111–115.

219. Vargas, M., Mendoza, M., García, I., Farràs, A., Maiz, N., Carreras, E., & Goya, M. (2022). Implications of training for pessary placement and accuracy of cervical length measurements after pessary placement: A prospective, double-blind, randomized clinical trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 279, 12–18.

220. Vargas, M., Yañez, F., Elias, A., Bernabeu, A., Goya, M., Xie, Z., ... Manichanh, C. (2022). Cervical pessary and cerclage placement for preterm birth prevention and cervicovaginal microbiome changes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 101(12), 1403–1413.

221. Vogel, J. P., Holloway, E., Cuesta, C., Carroli, G., Souza, J. P., & Barrett, J. (2014). Outcomes of non-vertex second twins, following vertex vaginal delivery of first twin: a secondary analysis of the WHO Global Survey on maternal and perinatal health. *BMC pregnancy and childbirth*, 14, 55.

222. Vollgraff Heidweiller-Schreurs, C. A., De Boer, M. A., Heymans, M. W., Schoonmade, L. J., Bossuyt, P. M. M., Mol, B. W. J., De Groot, C. J. M., & Bax, C. J. (2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 51(3), 313–322.

223. von Kaisenberg, C., Klaritsch, P., Ochsenbein-Kölble, N., Hodel, M. E., Nothacker, M., & Hecher, K. (2021). Screening, Management and Delivery in Twin Pregnancy. Überwachung und Betreuung von Zwillingschwangerschaften (AWMF 015-087 S2e-Leitlinie). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 42(4), 367–378.
224. Vygivska, L. M., Nykoniuk, T. R., & Oleshko, V. F. (2017). The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies. *Woman's health*, (9), 111–113.
225. Whitworth, M., Bricker, L., & Mullan, C. (2015). Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2015(7), CD007058.
226. Wood, S., Ross, S., Tang, S., Miller, L., Sauve, R., & Brant, R. (2012). Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *Journal of perinatal medicine*, 40(6), 593–599.
227. Zgliczynska, M., Ostrowska, M., Szymusik, I., Ciebiera, M., & Kosinska-Kaczynska, K. (2023). Maternal thyroid function in multiple pregnancies – a systematic review. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1044655.
228. Zhen, C., Wang, H., Cheng, J., Yang, X., Chen, C., Hu, X., ... Wang, P. (2023). Locating Multiple Standard Planes in First-Trimester Ultrasound Videos via the Detection and Scoring of Key Anatomical Structures. *Ultrasound in medicine & biology*, 49(9), 2006–2016.
229. Zhuk, S. I., Us, I. V., & Atamanchuk, I. M. (2017). Clinical and laboratory characteristics of pregnant with threat of premature birth on the background of thrombophilic states. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, (25), 141–145.

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача:

1. Франчук, О. А., & Франчук, М. О. (2015). Застосування розвантажуючого акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю для профілактики невиношування і передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 175–177. DOI: 10.11603/24116-4944.2015.2.4817
2. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., Франчук, О. А., & Мартинюк, В. М. (2021). Особливості перебігу багатоплідної вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок з дрт і використанням акушерського розвантажувального песарію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 120–124. DOI: 10.11603/24116-4944.2021.2.12604
3. Франчук, М. О., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій: її ризики, ускладнення, гестаційний перебіг та результати. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 153–158. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13012
4. Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 90–94. DOI: 10.11603/24116-4944.2023.1.13947
5. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Багатоплідна вагітність і розв’язання проблем її ускладнення (огляд літератури). *Запорізький медичний журнал*, 24(1). 102–108. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.1.243617
6. Франчук, М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук, О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

*Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 85–91. DOI: 10.11603/24116-4944.2022.2.13456

7. Франчук, О. А., Франчук, М. О., & Маланчин, І. М. (2017). Сучасні аспекти багатоплідної вагітності (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 124-128. DOI: 10.11603/24116-4944.2017.1.7372

8. Франчук, М. (2015). Застосування розвантажуючого песарію "Юнона" при багатоплідній вагітності з метою профілактики передчасних пологів. *XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Л. Я. Ковальчука*, 13-15 квітня, Тернопіль. Тернопіль. (сс. 223).

9. Франчук, М. (2021). Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила внаслідок застосування ДРТ. *XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, 12-14 квітня, Тернопіль. (сс. 108). Тернопіль.

10. Франчук, М. (2022). Багатоплідна вагітність після застосування ДРТ: ризики, ускладнення, перебіг та результати. *XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 55-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського*, 13-15 квітня, Тернопіль. (сс. 82–83). Тернопіль.

11. Франчук, М., & Франчук, У. (2023). Сучасні методи профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ. *XXVII Конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою»*, 10-12 квітня. (сс. 99–100). Тернопіль.

12. Франчук М. О., & Маланчук Л. М. (2023). Сучасні шляхи профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXVI наук.-практ. конф.*, 16-17 червня. (сс. 96-97). Тернопіль.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації

- XIX Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених присвячений пам'яті ректора, члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2015 р.) – *публікація*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів у клінічну практику» (м. Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.) – *доповідь*;
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) – *публікація*;
- XXVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *публікація*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Інновації та онкопрофілактика в акушерсько-гінекологічній практиці» (м. Тернопіль, 18-19 листопада 2022 р.);
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.) – *доповідь і публікація*;
- XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *публікація*;
- підсумкова LXVI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.) – *стендова доповідь і публікація*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А.Ю.Франчука» (Тернопіль, 24-25 листопада 2023 р.) – *доповідь*.



## ДОДАТОК В.1



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи  
Національного університету охорони  
здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
професор,  
доктор медичних наук, професор,  
Наталія Савичук

керівник департаменту, в якому проведено впровадження  
«17» 11 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
- Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
4. **Впровадження.** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів.
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даній метод лікування в щоденну клінічну практику.

«15» XI 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри  
акушерства, гінекології та перинатології  
кандидат медичних наук, доцент

Х. Зарічанська

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. директора  
КНП «Київського міського  
пологового будинку № 1»  
доктор медичних наук  
Наталія Петрівна Гончарук



керівник підприємства. Визволено впровадження  
2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
3. **Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
4. **Джерела інформації:** Франчук М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 85–91.
5. **Впровадження:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітності та екстрагенітальної патології з приймальним блоком та ліжками для невиношування.
6. **Термін впровадження:** з 1.01.2022 р. по 30.12.2023 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 50 пацієнток.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
9. **Показники ефективності:** частота виношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ, у жінок, яким було встановлено акушерський розвантажувальний песарій з метою профілактики передчасних пологів, становила 88,6 %.
10. **Зауваження пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

«15» XI 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач відділення патології вагітності  
та екстрагенітальної патології з приймальним  
блоком та ліжками для невиношування

В. Вдовиченко

## ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор  
з науково-педагогічної  
та лікувальної роботи ІФНМУ,  
кандидат медичних наук, доцент,  
**Гарас КОБРИН**  
керівник підрозділу, в якому проведено впровадження  
« » 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
- Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
- 3. Джерела інформації:** Франчук М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 85–91.
- 4. Впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
- 5. Термін впровадження:** з 1.05.2022 р. по 30.12.2023 р.
- 6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 7. Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в клінічну практику.

« » 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри  
акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового,  
доктор медичних наук, професор



Наталія ГЕНИК

## ДОДАТОК В.4



1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, 46000. Кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету  
**Розробник:** Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук, М.О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1, 90–94.
4. **Впровадження:** у навчальний процес – матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

«14» жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
акушерства і гінекології №3  
НМУ імені О.О. Богомольця,  
заслужений діяч науки і  
техніки України,  
д.мед.н., професор



Василь БЕНЮК

## ДОДАТОК В.5



ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

Катерина професора С. Хміля

у Тернополі»

проф. Хміль С. В.

«    »    2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету. Розроблювачі: Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 85–91.
4. **Впровадження:** у жіночій консультації
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2022 р. по 30.12.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 80 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** частота виношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ, у жінок, яким було встановлено акушерський розвантажувальний песарій з метою профілактики передчасних пологів, становила 88,6 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

«    ». 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

І.І. Кулик

## ДОДАТОК В.6



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Генеральний директор  
 «Клініка професора С.Хміля  
 у Львові»  
 проф. Хміль С. В.  
 \_\_\_\_\_  
 2023р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету. Розроблювачі: Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук М. О., Маланчук, Л. М., & Франчук О. А. (2022). Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 85–91.
4. **Впровадження:** у жіночій консультації
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2022 р. по 30.12.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 100 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** частота виношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ, у жінок, яким було встановлено акушерський розвантажувальний песарій з метою профілактики передчасних пологів, становила 88,6 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

« » .2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Хміль М.С.

## ДОДАТОК В.7

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор кафедри медичної освіти  
з науково-педагогічної роботи  
та міжнародних зв'язів БДМУ,  
доктор медичних наук, професор,  
Олександр КИЩОК



« \_\_\_\_\_ » 2023 р.


## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
- Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук, М. О., Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
4. **Впровадження:** у науковий процес кафедри акушерства та гінекології – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів.
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідає зазначеному в джерелі інформації.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в подальше клінічну практику.

« \_\_\_\_\_ » 2023 р.

Відповідальний за впровадження: \_\_\_\_\_

Доктор медичних наук,  
професор кафедри  
акушерства і гінекології БДМУ

 Ірина КАЛШОВСЬКА

## ДОДАТОК В.8



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46000, м. Тернопіль Майдан Волі 1, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету. Розроблювачі: Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
4. **Впровадження:** у жіночій консультації, відділенні патології вагітних, відділенні екстрагенітальної патології.
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 100 пацієнток.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. **Показники ефективності:** частота виношування багатоплідної вагітності, що наступила після застосування ДРТ, у жінок, яким було встановлено акушерський розвантажувальний песарій з метою профілактики передчасних пологів, становила 88,6 %.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

« » .2023 р.

Відповідальний за впровадження:

*В.О. Зав. від КНПЦ з АМС*

*Зав. від УК*



## ДОДАТОК В.9

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор  
у науковій роботі  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського,  
доктор біологічних наук, професор,  
Іван КЛІЩ  
керівник підрозділу, в якому проведено впровадження  
« » 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
- Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
3. **Джерела інформації:** Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій . Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
4. **Впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів.
5. **Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
7. **Показники ефективності:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
9. **Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

« » .2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завуч кафедри  
акушерства і гінекології № 1,  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського  
Кандидат медичних наук, доцент



Ірина МАЛАНЧИН

## ДОДАТОК В.10

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор  
наукової роботи  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського,  
доктор біологічних наук, професор,  
Іван КЛІЩ  
керівник підприємства, в якому проведено впровадження  
«    »    2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції для впровадження:* Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
2. *Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:* Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.
3. *Розроблювачі:* Франчук Марта Олександрівна
4. *Джерела інформації:* Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій . Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
5. *Впровадження:* у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для студентів, лікарів-інтернів, аспірантів.
6. *Термін впровадження:* з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
7. *Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:* досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
8. *Показники ефективності:* поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
9. *Зауваження, пропозиції:* істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

«    »    .2023 р.

*Відповідальний за впровадження:*

Завідувач кафедри  
акушерства і гінекології № 2,  
ТНМУ імені І.Я. Горбачевського  
Доктор медичних наук, професор



Світлана ГЕРЯК

## ДОДАТОК В.11


**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Проректор**  
**наукової роботи**  
**ТНМУ імені І.Я. Горбачевського,**  
**доктор біологічних наук, професор,**  
**Іван КЛІЩ**  
 веріючі підписав, в якому зроблено зазначення  
 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після ДРТ, за допомогою встановлення акушерського розвантажувального песарію.
- 2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, вул. Замкова 10, кафедра акушерства і гінекології №1 медичного факультету, 46000.  
**Розроблювачі:** Франчук Марта Олександрівна
- 3. Джерела інформації:** Франчук, М. О., & Маланчук, Л. М. (2023). Ризики, ускладнення та перинатальні наслідки у жінок із багатоплідною вагітністю, що наступила після допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (1), 90–94.
- 4. Впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять для лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів.
- 5. Термін впровадження:** з 1.01.2021 р. по 30.12.2023 р.
- 6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** досягнутий клінічний ефект відповідав зазначеному в джерелі інформації.
- 7. Показники ефективності:** поглиблення знань лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів стосовно ефективності застосування розвантажувального акушерського песарію у жінок з багатоплідною вагітністю, що наступила після застосування ДРТ.
- 9. Зауваження, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод лікування в щоденну клінічну практику.

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри  
 акушерства і гінекології ФПО,  
 ТНМУ імені І.Я. Горбачевського  
 Доктор медичних наук, професор

  
 Алла БОЙЧУК