

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТЕПЛА ІРИНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 618.252-07-08-084.001.76

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК
ІЗ РІЗНОСТАТЕВИМИ ДВІЙНЯМИ

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ І.В. Тепла

Науковий керівник

Ткаченко Андрій Володимирович
Доктор медичних наук, доцент

КИЇВ – 2021

АНОТАЦІЯ

Тепла І.В. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертацію присвячено веденню вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями. Суттєве збільшення кількості багатоплідних вагітностей, в першу чергу, обумовлене широким використанням допоміжних репродуктивних технологій [203]. Останні сприяють збільшенню кількості саме дихоріальних двієнь. Другим важливим фактором є старший вік матерів в останні роки. Серед інших факторів слід згадати розширення спектру гормональних препаратів та їх широке використання при лікуванні безпліддя, расовий фактор, спадковість [13].

Багатоплідні вагітності зумовлюють підвищений ризик виникнення перинатальних ускладнень порівняно з одноплідними [100, 110, 139, 243]. Ризик антенатальної гибелі плода у близнюків в 5 разів вищий, порівняно з одноплідними вагітностями, а ризик неонатальної смертності – в 7 разів вищий [248]. У жінок, які виношують двійнят, частіше виникають анемія та прееклампсія (ПЕ).

Хоча з точки зору акушерського прогнозу дихоріальні діамніотичні (ДХДА) двійні мають переваги перед монохоріальними (МХ) через відсутність судинних ускладнень останніх, проте дискордантність маси плодів та затримка їх розвитку не є чимось рідкісним і при цьому типі двієнь [63]. Різностатеві плоди знаходяться в однаковому середовищі з генетичної, метаболічної, біохімічної та імунологічної точок зору. Тому відмінність між ними багато в чому може бути зумовлена різницею в морфологічних характеристиках та функціональній придатності їх плацент [100, 303]. Морфометричні параметри плацент розглядають в якості предикторів захворювань матері, перинатальних ускладнень та морбідності і, навіть, перспектив розвитку дитини [60, 110]. Чим менша маса тіла новонародженого, тим менша вірогідність того, що він виживе, вищим буде ризик виникнення дегенеративних захворювань дорослого віку, таких як гіпертензія, коронарна хвороба серця та

цукровий діабет другого типу [110, 117]. Частота затримки росту плода при двійнях складає 25-30%. Темпи внутрішньоматкового зростання близнюків при двійнях загалом в першому та другому триместрах порівняні з одноплідними вагітностями, проте суттєво сповільнюються у третьому триместрі (починаючи з 30 тижня гестації) [159]. Рациональним поясненням є «боротьба» плодів за життєвий простір та поживні речовини всередині материнського організму. Невідповідність росту близнюків суттєво корелює із несприятливими наслідками для новонароджених [18]. Дискордантний ріст плодів пов'язаний із підвищеним ризиком прееклампсії у ДХ двійнят, проте не у МХ. З іншого боку, захворюваність на прееклампсію значно збільшується із збільшенням ступеню дискордантності плодів [219]. Є данні, що вагітні із ДХ двійнями, які були заплідненні штучно, мають більший ризик передчасних пологів [77, 171]. У них частіше бувають передлежання плаценти, планові кесареві розтини [220].

Материнський зріст > 170 см, повторна вагітність та нормальний ІМТ до вагітності асоціюються із кращими результатами з точки зору терміну розродження та ваги близнюків [131].

Вважається, що дискордантність пов'язана із плацентарною недостатністю, дефектами інвазії трофобласту або нерівномірним поділом матково-плацентарного кровотоку [287].

Переважно при двоплідній вагітності проблеми виникають саме з другим плодом [227].

В період вагітності у жінок спостерігаються деякі фізіологічні зміни в гормональному профілі [258]. Фетальне ендокринне середовище є результатом сумарної дії гонад, наднирників та плацент, модульованої зв'язуванням з білками, різною біологічною активністю та спорідненістю до рецепторів [158]. Вже давно вважають, що пренатальна дія статевих стероїдів впливає на розвиток людини [121]. Проте, результати різних авторських колективів дуже суперечливі. Експериментальні дослідження важко екстраполювати на людину через суттєві відмінності її будови від дослідних тварин. Показано, що рівень статевих стероїдів жінок не відображує концентрацію гормонів у дітей [69]. Хоча загалом багато говорили про

внутрішньоутробний вплив гормонів, мало відомо про складну ситуацію багатоплідної вагітності, оскільки циркулюючі гормони як впливають, так і самі знаходяться під впливом щонайменше двох плодів, їх концентрації можуть відрізнятися від тих, що виявляються при одноплідній вагітності [158]. Неоднозначні результати різних дослідників стосовно впливу недостатності вітаміну D у матерів та їх дітей на перебіг та вихід вагітності [20, 26, 145]. Відсутні рекомендації ВООЗ стосовно моніторингу рівня вітаміну D та корекції його недостатності у вагітних [145].

Плацента грає критичну роль у регуляції росту плода, через продукцію гормонів, транспорт кисню, харчових речовин та продуктів життєдіяльності. Тому її дисфункція може спричинити затримку росту плода та малу масу тіла при народженні [100, 238]. Макроскопічна оцінка плацент є популярною темою досліджень, проте немає єдиної точки зору стосовно того які показники впливають на термін гестації, масу плодів при народженні, внутрішньоутробну затримку росту плодів та їх дискордантність [80, 100, 110, 136]. Є нечіткості в класифікації фіксації пуповини [55, 95, 133, 286].

В деяких дослідженнях виявлено, що порушення плацентарної функції та структури частіше зустрічаються у чоловічих плодів [186].

Відсутня єдина тактика стосовно шляхів розродження різностатевих двієнь [112, 195, 243, 249].

Метою роботи було оптимізувати ведення перинатального періоду різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь шляхом оцінки особливостей їх гормонального фону та впливу на термін розродження та масу плодів особливостей розвитку їх плацент.

До дослідження залучено 440 жінок віком 18-47 років, вагітних двійнями протягом 2011 – 2020 років. Проведено порівняння перебігу перинатального періоду 65 монохоріальних діамніотичних двієнь з 375 дихоріальними діамніотичними двійнями. Серед останніх різностатевих було 186 (49,6%), одностатевих чоловічої статі – 98 (26,1%), жіночої – 91 (24,3%). Зріст, маса тіла та ІМТ у жінок, вагітних різними двійнями не відрізнялися. Як одностатеві, так і різностатеві двійні

найчастіше народжувалися в період між 36 та 38 тижнями. У переважної кількості обстежених жінок (307, що складає 69,8% від загальної кількості жінок) вагітність двійнею була не першою вагітністю, у 173 (39,3% від загальної кількості) в анамнезі не було пологів. Через природні пологові шляхи розродження проведено в 177 (40,2%) обстежених випадках, шляхом кесарева розтину – в 254 (57,7%), комбіновані пологи застосовані у 9 (2,0%) жінок.

Не виявлено статистично достовірної різниці в антропометричних показниках між першим та вторим плодом в обстежених групах. Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє наявність статистично достовірної відмінності маси першого плода при різних типах двієнь. Звертає на себе увагу більша маса тіла плодів ДХДА двієнь порівняно з МХ.

Середній термін спонтанного вагінального розродження всіх МХДА становить $36,1 \pm 2,47$ тижнів, тобто відповідає міжнародним рекомендаціям. В той же час середня тривалість гестації ДХДА двієнь менше за оптимальну ($36,0 \pm 2,49$ тижнів), при чому при всіх варіантах за статтю плодів. Пологи в термін до 37 тижнів мали місце у 68 (48,2%) двієнь, а в термін до 32 тижнів – у 20 (14,2%) пар. Не виявлено різниці в частоті передчасних пологів (до 37 тижнів) між ДХДА та МХДА двійнями (OR 0,84; 95% ДІ: 0,38-1,87, $p > 0,05$). Шанси на передчасні пологи всередині групи ДХДА двієнь були вищими серед різностатевих пар. По відношенню до дівчачих одностатевих двієнь – трохи більше як в 4 рази (OR 4,12; 95% ДІ: 1,49-11,39, $p < 0,05$). Порівняно з чоловічими одностатевими двійнями – приблизно в 2 рази (OR 2,16; 95% ДІ: 0,89-5,25, $p > 0,05$), проте в останньому випадку різниця не була статистично достовірною.

Беручи до уваги, що вагітні жінки відносяться до групи ризику виникнення дефіциту вітаміну D, вивчена його концентрація в сироватці венозної крові 45 жінок, що виношували різностатеві двійні, та пуповинній крові їх малюків в кінці спонтанних вагінальних пологів. У 15 (33,3%) з них виявлений достатній рівень вітаміну D. З'ясовано, що концентрація 25(OH)D у 28 породіль, які народили в термін < 37 тижнів, була статистично меншою ($22,5 \pm 12,90$) за рівень цього вітаміну у 17 жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів ($35,6 \pm 17,16$ нг/мл, $p = 0,0330$). В групі

передчасних пологів більшим був відсоток пацієток з недостатністю/дефіцитом вітаміну D (78,6%) порівняно з групою пологів в терміні (47,0%, $p < 0,05$). Рівень 25(OH)D в пуповинній крові передчасно народжених близнюків (< 37 тижнів) теж був нижчим за відповідний показник у дітей, народжених в термін ($p = 0,0007$). В обох групах концентрація вітаміну D в пуповинній крові перевищувала останню у венозній крові матерів, проте різниця не біла статистично достовірною ($p = 0,4747$ та $p = 0,6211$, відповідно). Як і у матерів, відсоток дітей з недостатністю/дефіцитом вітаміну D превалював в групі, народженій до 37 тижня (66,1%) порівняно з народженими на 37 тижні та пізніше (44,1%, $p < 0,05$). В обох групах виявлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D у матерів та їх дітей (при дострокових пологах $r = 0,55$, $p = 0,0024$), при пологах в термін – $r = 0,84$, $p < 0,0001$).

Оскільки дефіцит/недостатність вітаміну D можна вважати фактором виникнення передчасних пологів, в комплекс заходів, спрямованих на продовження терміну гестації різностатевих двієнь до загальноприйнятого 38-38+6 тижнів включили пероральний прийом препаратів вітаміну D. При достатньому рівні вітаміну D в венозній крові жінок, призначали його в профілактичній дозі 600 МО/добу, при недостатності дозу підвищували до 1000 МО/доба, при дефіциті – 4000 МО/доба. Проведення запропонованих заходів дозволило дещо відтермінувати дату спонтанних вагінальних пологів. Різниця між групами, що не отримували зазначену терапію ($n = 45$) та отримували її ($n = 35$) була статистично достовірною ($p = 0,0001$). У 21 (60%) обстеженої з групи, що отримувала терапію для пролонгації вагітності, термін пологів точно збігався з бажаним строком.

При різностатевих ДХДА вагітностях загалом вагінальні пологи відбулися в 80 (43,1%) випадках, шляхом кесарева розтину – в 103 (55,4%) та комбіновані – у 3 (1,6%) жінок. Спонтанні вагінальні пологи обох плодів були успішними у 74 жінок, інструментальні вагінальні пологи – в 6 (7,5%) випадках. Оптимізували тактику розродження жінок, вагітних різностатевими двійнями з урахуванням передлежання обох плодів, наявності рубців на матці від попередніх хірургічних втручань та стану рубця після попереднього кесарева розтину.

Виявлено, що середня маса плодів різностатевих ДХДА двієнь ($2595,6 \pm 490,17$ г) переважала масу плодів МХДА пар ($2333,4 \pm 567,24$ г, $p < 0,0001$), що може бути результатом кращої функціональної здатності двох плацент в першій групі порівняно з однією плацентою в другій. Превалювання маси хлопчиків над масою дівчат в ДХ парах та відсутність статевої різниці в масі при народженні в МХ двійнях вказує на можливість різної функціональної активності плацент у плодів різної статі. Не виявлено суттєвої різниці в масі різностатевих ДХДА двієнь при заплідненні жінок природним шляхом ($2600,0 \pm 507,89$ г) та з використанням допоміжних репродуктивних технологій ($2591,5 \pm 473,90$ г, $p = 0,8664$). Середня маса дітей, народжених сурогатними матерями ($2607,4 \pm 475,61$ г) перевищувала масу дітей, народжених несурогатними матерями ($2518,7 \pm 531,68$ г, $p = 0,0466$). При ДХДА різностатевих двійнях малі для гестаційного віку плоди зустрічалися статистично частіше (36,0%), порівняно з одностатевими дихоріальними двійнями (25,3% жіночі пари та 15,8% чоловічі пари, $p < 0,05$) та практично з такою же частотою, як при МХДА двійнях (42,6% дівчачих та 30,3% хлопчачих, $p > 0,05$), тобто внутрішньоутробна затримка росту плодів характерна для всіх видів двієнь. Повна конкордантність маси плодів при народженні частіше спостерігалася при ДХДА двійнях (хлопчики – 53,1%, різностатеві – 48,4%, дівчата – 42,9%) порівняно з МХДА (40,7% у дівчачих пар та 39,5% у чоловічих), проте різниця не була статистично достовірною. В дискордантних різностатевих парах частіше (63,3%, $p < 0,05$) важчим був плід чоловічої статі. Не виявлено суттєвої різниці в масі різностатевих ДХДА двієнь при заплідненні жінок природним шляхом ($2600,0 \pm 507,89$ г) та з використанням допоміжних репродуктивних технологій ($2591,5 \pm 473,90$ г, $p = 0,8664$). Середня маса дітей, народжених сурогатними матерями ($2607,4 \pm 475,61$ г) перевищувала масу дітей, народжених несурогатними матерями ($2518,7 \pm 531,68$ г, $p = 0,0466$).

Серед обстеженої групи було 85 сурогатних матерів. Звертає на себе увагу факт, що середня маса тіла народжених ними дітей ($2607,4 \pm 475,61$ г) перевищує середню масу дітей, народжених несурогатними матерями ($2518,7 \pm 531,68$ г, $p = 0,0466$).

В дихоріальних парах маса плацент мала сильну позитивну кореляцію з масою новонароджених ($r = 0,71$, $p < 0,0001$). Обидва показники були більшими в групі з центральною та ексцентричною фіксацією пуповини. Різностатеві пари займали проміжне положення між одностатевими парами жіночої та чоловічої статі.

Кореляція між площею плаценти, з одного боку, та масою тіла при народженні ($r = 0,49$, $p < 0,0001$) і масою плаценти ($r = 0,57$, $p < 0,0001$), з іншого, вказують на важливий вплив розміру зони контакту матки з плацентою на функціональну активність останньої.

Маса плацент та вага новонароджених знаходяться в достатньо сильному прямому зв'язку з V ($r_{V_m-дит} = 0,66$, $p < 0,0001$; $r_{V_m-пл} = 0,59$, $p < 0,0001$) та S*Сirc ($r_{S*Сirc_m-дит} = 0,64$; $p < 0,0001$; $r_{S*Сirc_m-пл} = 0,62$; $p < 0,0001$). Чим ближче форма плаценти до кола, тим її функціональна спроможність вище. Фето-плацентарний індекс більших малюків виявився достовірно вищим ($5,9 \pm 1,53$) за індекс легших новонароджених ($5,0 \pm 1,04$, $p = 0,0114$).

Погіршення функціональної здатності плацент може бути пов'язане з фіксацією пуповини далеко від центру плацентарного диску. У дихоріальних діамніотичних двієнь маса тіла при народженні та маса плацент були у зворотній кореляції з абсолютним зміщенням точки фіксації пуповини від центру плаценти ($r = -0,6115$, $p < 0,0001$ та $r = -0,4284$, $p < 0,0001$ відповідно). Більший вплив на масу новонароджених та їх плацент мало зміщення точки фіксації вздовж більшої осі ($r = -0,7131$, $p < 0,0001$ та $r = -0,5027$, $p < 0,0001$ відповідно) порівняно з переміщенням відносно меншої осі ($r = -0,2981$, $p < 0,0001$ та $r = -0,2942$, $p < 0,0001$ відповідно).

Площа плацент з ексцентричною фіксацією пуповини була меншою за площу плацент з центральною фіксацією канатика, про що свідчить негативна кореляція між їх площею та АСD і ХСD ($r = -0,2068$, $p = 0,0006$ та $r = -0,2471$, $p < 0,0001$ відповідно).

Множинний регресійний аналіз показав, що 69,1% варіабельності ваги при народженні ДХДА близнюків може бути пояснено чотирма простими вимірюваннями: маса та об'єм плацент, ступінь відхилення точки фіксації пуповини від центроїду плацентарного диску вздовж обох його осей.

Ключові слова: багатоплідні вагітності, різностатеві дихоріальні діамніотичні близнюки, допоміжні репродуктивні технології, вітамін D, статеві гормони, морфометричне дослідження плацент, фіксація пуповини, подовження вагітності.

SUMMARY

Tepla I.V. Optimization of pregnancy management and delivery mode in a group of opposite-sex twins. – Qualifying scientific work as a Manuscript Copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health", specialty 222 "Medicine". – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to an actual scientific problem – the management of opposite sex twins' pregnancy. A significant increase in the number of multiple pregnancies is primarily due to the widespread use of assisted reproductive technologies [203]. The latter accept the increase in the number of dichorionic twins. The second important factor is the older age of mothers in recent years. Other factors include the expansion of the range of hormonal drugs and their widespread use in the treatment of infertility, racial factor, heredity [13].

Multiple pregnancies cause an increased risk of perinatal complications compared to singleton pregnancies [100, 110, 139, 243]. The risk of antenatal fetal death in twins is 5 times higher compared to singleton pregnancies, and the risk of neonatal mortality is 7 times higher [248]. Anemia and preeclampsia (PE) are more common in women who give birth to twins.

Although from the point of view of obstetric prognosis dichorionic diamniotic (DCDA) twins have advantages over monochorionic (MC) due to the lack of vascular complications of the latter, but the discordance of fetal weight and delay in their development is not uncommon in this type of twin [63]. The opposite sex twins are in the same environment from a genetic, metabolic, biochemical and immunological point of view. Therefore, the difference between them can be largely due to differences in morphological characteristics and functional suitability of their placenta [100, 303]. Morphometric parameters of the placenta are considered as predictors of maternal diseases, perinatal

complications and morbidity and even prospects for child development [60, 110,]. The lower the body weight of the newborn, the less likely he is to survive, the higher the risk of adult degenerative diseases such as hypertension, coronary heart disease and type 2 diabetes [110, 117]. The frequency of the fetal growth restriction in twins is 25-30%. The rate of intrauterine growth of the fetuses in twins is generally comparable to singleton pregnancies in the first and second trimesters, but slows significantly in the third trimester (starting at 30 weeks of gestation) [159]. A rational explanation is the "struggle" of the fetuses for living space and nutrients within the mother's body. Twin growth mismatch correlates significantly with adverse outcomes for newborns [18]. Discordant fetal growth is associated with an increased risk of preeclampsia in twin DC, but not in MC. On the other hand, the incidence of preeclampsia increases significantly with increasing degree of fetal discordance [219]. There is evidence that pregnant twins who have been artificially inseminated have a higher risk of preterm birth [17, 77]. They are more likely to have placental abruption, elective caesarean section [220].

Maternal height > 170 cm, primiparous and normal BMI before pregnancy are associated with better results in terms of gestational age and weight of twins [131].

It is believed that discordance is associated with placental insufficiency, trophoblast invasion defects or uneven division of uteroplacental blood flow [287].

It is not uncommon for twin pregnancies to have problems with the second fetus [227].

During pregnancy, women have some physiological changes in the hormonal profile [258]. Fetal endocrine environment is the result of the combined action of the gonads, adrenal glands and placenta, modulated by protein binding, different biological activity and affinity for receptors [158]. It has long been believed that the prenatal effect of sex steroids affects human development [120]. However, the results of different teams are very contradictory. Experimental studies are difficult to extrapolate to humans due to significant differences in their structure from experimental animals. It has been shown that the level of sex steroids in women does not reflect the concentration of hormones in children [69]. Although much has been said about the intrauterine effects of hormones, little is known about the complex situation of multiple pregnancies, because circulating hormones both

affect and themselves are affected by at least two fetuses, their concentrations may differ from those found in singleton pregnancies [158]. The results of various researchers regarding the impact of vitamin D deficiency in mothers and their children on the course and outcome of pregnancy are ambiguous [20, 26, 145]. There are no WHO recommendations for monitoring vitamin D levels and correcting vitamin D deficiency in pregnant [145].

The placenta plays a critical role in regulating fetal growth, through the production of hormones, transport of oxygen, nutrients and products of life. Therefore, its dysfunction can cause fetal growth retardation and low birth weight [100, 238]. Macroscopic evaluation of the placenta is a popular research topic, but there is no consensus on what indicators affect gestational age, fetal weight at birth, fetal growth retardation and their discordance [80, 100, 110, 136]. There is vague in the classification of umbilical cord fixation [55, 95, 133, 286].

Some studies have found that placental dysfunction and structure are more common in male fetuses [186].

There is no single tactic regarding the ways of giving birth to opposite sex twins [112, 195, 243, 249].

The aim of the study was to optimize the management of the perinatal period of opposite sex dichorionic diamniotic twins by assessing the peculiarities of their hormonal background and the impact on the period of birth and fetal weight of the peculiarities of their placenta.

The study involved 440 women aged 18-47 years, pregnant with twins during 2011-2020. A comparison of the course of the perinatal period of 65 monochorionic diamniotic twins with 375 dichorionic diamniotic twins was performed. Among the last there were 186 (49.6%) opposite sex, same-sex males – 98 (26.1%), females – 91 (24.3%). Height, body weight and BMI in women pregnant with different twins did not differ. Both same-sex and opposite sex twins were most often born between 36 and 38 weeks. The vast majority of women surveyed (307, which is 69.8% of the total number of women) had a twin pregnancy not the first pregnancy, 173 (39.3% of the total number) had no history of childbirth. Through natural childbirth, delivery was performed in 177 (40.2%) cases examined, by cesarean section – in 254 (57.7%), combined childbirth was used in 9 (2.0%) women.

There was no statistically significant difference in anthropometric indicators between the first and second fetus in the examined groups. One-way analysis of variance shows the presence of statistically significant differences in the mass of the first fetus in different types of twins. The greater body weight of DCDA twins compared to MC is noteworthy.

The average term of spontaneous vaginal delivery of all MCDA is 36.1 ± 2.47 weeks, i.e., in accordance with international recommendations. At the same time, the average gestational age of DCDA twins is less than optimal (36.0 ± 2.49 weeks), with all variants by sex of the fetuses. Childbirth up to 37 weeks took place in 68 (48.2%) twins, and up to 32 weeks – in 20 (14.2%) couples. There was no difference in the frequency of preterm birth (up to 37 weeks) between DCDA and MCDA twins (OR 0.84; 95% CI: 0.38-1.87, $p > 0.05$). The chances of premature birth within the DCDA group of twins were higher among opposite sex couples. In relation to girls of same-sex twins – a little more than 4 times (OR 4.12; 95% CI: 1.49-11.39, $p < 0.05$). Compared with male same-sex twins – about 2 times (OR 2.16; 95% CI: 0.89-5.25, $p > 0.05$), but in the latter case the difference was not statistically significant.

Considering that pregnant women are at risk of vitamin D deficiency, its concentration in the serum of 45 women pregnant with twins and the umbilical cord blood of their babies at the end of spontaneous vaginal delivery was studied. Sufficient levels of vitamin D were found in 15 (33.3%) of them. It was found that the concentration of 25 (OH) D in 28 women who gave birth within < 37 weeks was statistically lower (22.5 ± 12.90 ng/ml) for the level of this vitamin in 17 women who gave birth within ≥ 37 weeks (35.6 ± 17.16 ng/ml, $p = 0.0330$). In the group of preterm births, the percentage of patients with vitamin D insufficiency/deficiency was higher (78.6%) compared to the group of term births (47.0%, $p < 0.05$). The level of 25 (OH) D in the umbilical cord blood of preterm twins (< 37 weeks) was also lower than that of preterm infants ($p = 0.0007$). In both groups, the concentration of vitamin D in umbilical cord blood exceeded the latter in the venous blood of mothers, but the difference was not statistically significant ($p = 0.4747$ and $p = 0.6211$, respectively). As with mothers, the percentage of children with vitamin D insufficiency/deficiency was higher in the group born before 37 weeks (66.1%) compared with those born at 37 weeks and later (44.1%, $p < 0.05$). In both groups there was a positive

correlation between the concentration of 25 (OH) D in mothers and their children (in preterm birth $r = 0.55$, $p = 0.0024$), in term delivery – $r = 0.84$, $p < 0, 0001$).

As vitamin D insufficiency/deficiency can be considered a factor in the occurrence of premature birth, in the set of measures aimed at prolonging the gestation period of opposite sex twins to the usual 38-38 + 6 weeks included oral administration of vitamin D. With sufficient levels of vitamin D in venous blood of women it in a prophylactic dose of 600 IU/day, in case of insufficiency the dose was increased to 1000 IU/day, in case of deficiency – 4000 IU/day. The implementation of the proposed measures allowed to postpone the date of spontaneous vaginal birth. The difference between the groups that did not receive this therapy ($n = 45$) and received it ($n = 35$) was statistically significant ($p = 0.0001$). In 21 (60%) subjects from the group receiving therapy for prolongation of pregnancy, the term of childbirth coincided exactly with the desired time.

In opposite sex pregnancies, vaginal births occurred in 80 (43.1%) cases, by caesarean section – in 103 (55.4%) and combined – in 3 (1.6%) women. Spontaneous vaginal delivery of both fetuses was successful in 74 women, instrumental vaginal delivery – in 6 (7.5%) cases. Tactics for giving birth to women pregnant with fraternal twins were optimized, taking into account the presentation of both fetuses, the presence of scars on the uterus from previous surgery and the condition of the scar after a previous cesarean section.

It was found that the average weight of the fetuses of different DCDA twins (2595.6 ± 490.17 g) exceeded the weight of the fetuses of MCDA pairs (2333.4 ± 567.24 g, $p < 0.0001$), which may be the result of better functional capacity of the two placentas in the first group compared with one placenta in the second. The prevalence of the weight of boys over the weight of girls in DC pairs and the absence of sex difference in weight at birth in MC twins indicates the possibility of different functional activity of the placenta in fetuses of different sexes. There was no significant difference in the mass of different sex DCDA twins in the fertilization of women naturally (2600.0 ± 507.89 g) and with the use of assisted reproductive technologies (2591.5 ± 473.90 g, $p = 0.8664$). The average weight of children born to surrogate mothers (2607.4 ± 475.61 g) exceeded the weight of children born to non-surrogate mothers (2518.7 ± 531.68 g, $p = 0.0466$). In DCDA opposite sex twins, small fetuses for gestational age were statistically more common (36.0%) compared to same-sex

dichorionic twins (25.3% female couples and 15.8% male couples, $p < 0.05$) and almost the same as in MCDA twins (42.6% of girls and 30.3% of boys, $p > 0.05$) i.e., intrauterine growth retardation is typical for all types of twins. Complete concordance at birth was more common in DCDA pares (boys – 53.1%, opposite sex – 48.4%, girls – 42.9%) compared with MCDA (40.7% in girls and 39.5% -n boys), however, the difference was not statistically significant. In discordant opposite sex couples, the male fetus was usually heavier (63.3%, $p < 0.05$). There was no significant difference in the mass of opposite sex DCDA twins in the fertilization of women naturally (2600.0 ± 507.89 g) and with the use of assisted reproductive technologies (2591.5 ± 473.90 g, $p = 0.8664$). The average weight of children born to surrogate mothers (2607.4 ± 475.61 g) exceeded the weight of children born to non-surrogate mothers (2518.7 ± 531.68 g, $p = 0.0466$).

There were 85 surrogate mothers in the surveyed group. It is noteworthy that the average body weight of children born to them (2607.4 ± 475.61 g) exceeds the average weight of children born to non-surrogate mothers (2518.7 ± 531.68 g, $p = 0.0466$).

In dichorionic pairs, placental mass had a strong positive correlation with neonatal mass ($r = 0.71$, $p < 0.0001$). Both rates were higher in the group with central and eccentric fixation of the umbilical cord. Opposite sex couples occupied an intermediate position between same-sex females and males.

The correlation between placenta's area on the one hand and birth weight ($r = 0.49$, $p < 0.0001$) and placental mass ($r = 0.57$, $p < 0.0001$) on the other indicates the important role of contact zone size with the uterine wall in the functional activity of the organ.

Placental weight and newborn weight are in a sufficiently strong direct relationship with V ($r_{V_m-infant} = 0.66$, $p < 0.0001$; $r_{V_m-pl} = 0.59$, $p < 0.0001$) and S * Circ ($r_{S * Circ_m-dit} = 0.64$; $p < 0.0001$; $r_{S * Circ_m-pl} = 0.62$; $p < 0.0001$). The closer the shape of the placenta to the circle, the higher its functional capacity. The fetoplacental index of heavier infants was significantly higher (5.9 ± 1.53) than the index of lighter newborns (5.0 ± 1.04 , $p = 0.0114$).

Impairment of placental function may be associated with fixation of the umbilical cord away from the center of the placental disc. In dichorionic diamniotic twins, body weight at birth and placental mass were inversely correlated with the absolute displacement of the umbilical cord fixation point from the placental center ($r = -0.6115$, $p < 0.0001$ and

$r = -0.4284$, $p < 0.0001$ in accordance). The shift of the insertion point along the major axis ($r = -0.7131$, $p < 0.0001$ and $r = -0.5027$, $p < 0.0001$, respectively) had a greater effect on the weights of newborns and their placenta compared to the shifting along the minor axis $r = -0.2981$, $p < 0.0001$ and $r = -0.2942$, $p < 0.0001$, respectively).

The area of the placentas with eccentric umbilical cord insertion was smaller than the area of the placentas with central cord insertion, as evidenced by the negative correlation between their area and ACD and XCD ($r = -0.2068$, $p = 0.0006$ and $r = -0.2471$, $p < 0.0001$, respectively).

Multiple regression analysis showed that 69.1% of DCDA twins weight variability in born can be explained by four simple measurements: placental mass and volume, the degree of deviation of the umbilical cord fixation point from the centroid of the placental disc along both axes.

Key words: multiple pregnancies, opposite sex dichorionic diamniotic twins, assisted reproductive technologies, vitamin D, sex hormones, morphometric examination of the placenta, umbilical cord insertion, prolongation of pregnancy.

Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихоріальних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; Випуск 2(40):264-71.
2. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новонароджених при двійнях з різними формами плацентації. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; Випуск 1(41):152-9.
3. Тепла ІВ. Зв'язок показників росту плацент з масою дітей при народженні в дихоріальних діамніотичних двійнях. Медична наука України. 2021;17(3):66-75. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.07>
4. Tepla I. Influence of the placental cord insertion site on the placental mass and the birth weight in dichorionic diamniotic twins. EUREKA: Health Sciences. 2021;(4):3-11. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001843>
5. Тепла ІВ. Порівняльний аналіз маси плодів при народженні при різних типах двієнь. Медична наука України. 2021;17,(1):35-46. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2021.05>
6. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021:147–58.
7. Tepla I, Tkachenko A, Teplyi V. Association between placental morphometric parameters and birth weight in dichorionic diamniotic twins. Wiadomosci Lekarskie. 2022;75(2):427-432. DOI: 10.36740/WLek202202118

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

2. Tkachenko A, Tepla I. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e
3. Тепла ІВ. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями (доповідь). Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», 2017 вер. 21-22; Одеса, Україна.
4. Tepla I, Tkachenko A. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Oral poster) EBCOG, 2018 Mar. 8-10; Paris, France.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	18
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОСТАТЕВИМИ ДВІЙНЯМИ	27
1.1. Епідеміологія та причини багатоплідної вагітності	27
1.2. Особливості протікання вагітності та розродження двієнь	31
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Матеріали дослідження.....	54
2.2. Методи дослідження	62
2.2.1. Клінічні методи дослідження.....	62
2.2.2. Лабораторні дослідження	63
2.2.3. Інструментальні методи дослідження	64
2.2.4. Морфометричне дослідження плодів та плацент	65
2.2.5. Методи статистичної обробки	71
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ РІЗНОСТАТЕВИХ ДИХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЄНЬ	73
3.1. Порівняльний аналіз особливостей перебігу пологів дихоріальних діамніотичних різностатевих двієнь з дихоріальними одностатевими та монохоріальними двійнями	73
3.2. Біохімічне дослідження пуповинної крові різностатевих ДХДА близнюків та їх матерів	75
3.3. Способи розродження різностатевих двієнь та порівняльний аналіз маси плодів	81
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ПРИ ДИХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЙНЯХ	97
4.1. Порівняльна характеристика морфометричних показників плацент при різних типах двієнь.....	97
4.2. Особливості плацент та фіксації пуповини при ДХДА двійнях	110
4.3. Фето-плацентарний індекс	122
4.4. Регресійний аналіз факторів, що впливають на масу плода	129

РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ПОКАЗНИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З МАТЕР'Ю НА МАСУ БЛИЗНЮКІВ ПРИ НАРОДЖЕНІ	137
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	145
ВИСНОВКИ	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	164
ДОДАТКИ	187
Додаток А	187
Додаток Б	188
Додаток В	189
Додаток Г	191

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ACD	Абсолютне зміщення точки вrostання пупкового канатика
H	Товщина плаценти
MaxA	Максимальний діаметр плаценти
MinA	Мінімальний діаметр плаценти
OR	Відношення шансів
R	Округлість диску плаценти
RR	Відносний ризик
S	Площа плацентарного диска
SE	Стандартна похибка
V	Об'єм
VIF	Дисперсійно-інфляційний фактор
АФП	Аномальна фіксація пуповини
БВ	Багатоплідна вагітність
ВГВП	Великий для гестаційного віку плід
ГД	Гестаційний діабет
ГХ	Гіпертонічна хвороба
ДІ	Довірчий інтервал
ДМТП	Дискордантність маси тіла плодів
ДРТ	Допоміжні репродуктивні технології
ДХ	Дихоріальна
ДХДА	Дихоріальна діамніотична
ЕКЗ	Екстракорпоральне запліднення
ЕФП	Ексцентричність фіксації пуповини
ЗРП	Затримка росту плода
ІФР	Інсуліноподібний фактор росту
КР	Кесарів розтин
МВГВ	Маса, відповідна до гестаційного віку
МГВП	Малий для гестаційного віку плід
МП	Маса плаценти
МХ	Монохоріальна
МХДА	Монохоріальна діамніотична
МХДЗ	Монохоріальна дизиготна
МХМА	Монохоріальна моноамніотична
ПЕ	Прееклампсія
ПГ	Прогестерон
Perim	Довжина периметру плацентарного диска
Circ	Циркулярність диску плаценти
ТР	Термін розродження
ФПІ	Фето-плацентарний індекс

ВСТУП

Актуальність теми.

Збільшення частоти багатоплідних вагітностей має велике соціальне, економічне та фізіологічне значення [175, 188]. Багатоплідні вагітності зумовлюють підвищений ризик виникнення перинатальних ускладнень порівняно з одноплідними [100, 110; 140, 243]: затримка розвитку плодів, вроджені вади розвитку, мертвонародження, передчасні пологи, загибель та більша морбідність новонароджених в післянатальному періоді. Зростання частоти вагітностей двійнями зумовлене фізіологічними факторами, старшим віком матерів [13] так стрімким розповсюдженням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Вже сьогодні ми бачимо, що поступове здешевлення останніх перетворює їх на рутинний метод лікування безпліддя [203, 88, 28, 73], в тому числі і в Україні [262; 300].

З точки зору акушерського прогнозу дихоріальні діамніотичні (ДХДА) двійні мають переваги перед монохоріальними (МХ), їм не притаманні специфічні судинні ускладнення останніх. Проте дискордантність маси плодів та затримка їх розвитку не є чимось рідкісним і при цьому типі двієнь [63]. Унікальність ДХДА двієнь полягає в тому що, плоди знаходяться в однаковому середовищі з генетичної, метаболічної, біохімічної та імунологічної точок зору. Тому відмінність між плодами багато в чому може бути зумовлена різницею в морфологічних характеристиках та функціональній придатності їх плацент [100, 303].

Масу плаценти та інші її морфометричні параметри розглядають в якості предикторів захворювань матері, результату пологів, перинатальної морбідності та летальності, а також перспектив розвитку дитини [110] та розвитку у неї аутизму [60].

Чим менша маса тіла новонародженого, тим менша вірогідність того, що він виживе, вищим буде ризик виникнення дегенеративних захворювань дорослого віку, таких як гіпертензія, коронарна хвороба серця та цукровий діабет другого типу [110, 118].

Таким чином, актуальність даної роботи зумовлена збільшенням зустрічаємості багатоплідних вагітностей, в першу чергу, різностатевих, більшим ризиком перинатальної морбідності та летальності при них, остаточно не з'ясованими

причинами внутрішньоутробної затримки росту плодів та остаточно не вирішеними тактичними підходами до їх розродження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри Акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика: «Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями» (№ державної реєстрації 0117U007349, термін виконання: 2017-2021 роки, керівник НДР – д.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України Ткаченко Андрій Володимирович) та є фрагментом даної науково-дослідної роботи.

Мета роботи – оптимізувати ведення перинатального періоду різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь шляхом оцінки особливостей їх гормонального фону та впливу на термін розродження та масу плодів особливостей розвитку їх плацент.

Завдання дослідження:

1. Оцінити вплив на перебіг вагітності та перинатального періоду вмісту прогестерону, тестостерону, естрадіолу та вітаміну D в пуповинній крові різностатевих близнюків та у їх матерів.
2. Порівняти термін виникнення спонтанних вагінальних пологів у різних видів дихоріальних та монохоріальних двієнь, розробити заходи по наближенню терміну початку вагінальних пологів різностатевих двієнь до загальноновизнаного оптимального та оптимізувати алгоритм вибору способу розродження.
3. Провести порівняння мас близнюків на момент народження в залежності від хоріальності, статі, використання допоміжних репродуктивних технологій та сурогатного материнства.
4. Визначити частоту та причини внутрішньоутробної затримки росту та дискордантності маси різностатевих дихоріальних двієнь в порівнянні з іншими варіантами моно- та дихоріальних двієнь.
5. Удосконалити та оптимізувати методику макроскопічного обстеження плацент та вивчити вплив особливостей їх розвитку на масу близнюків та термін гестації

різностатевих дихоріальних діамніотичних двієнь.

- б. Визначити які пов'язані з матір'ю фактори впливають на масу при народженні дихоріальних діамніотичних різностатевих двієнь.

Об'єкт дослідження – вагітності різностатевими дихоріальними діамніотичними двійнями.

Предмет дослідження – особливості протікання перинатального періоду, материнські фактори, що впливають на двійні, біохімічні показники крові породіль та близнюків, морфометричні параметри плацент.

Методи дослідження: загальне клінічне обстеження матерів; акушерське вагінальне дослідження, а також зовнішнє акушерське дослідження за допомогою прийомів Леопольда, визначення висоти стояння дна матки та окружності живота; антропометричне обстеження матерів; оцінку стану плода на першій та п'ятій хвилині було проведено за шкалою Апгар; лабораторні методи обстеження крові матерів та пуповинної крові новонароджених, морфометричне обстеження плацент та особливостей фіксації пуповини до плацентарного диску, вимірювання маси плодів, ультразвукове обстеження, ЕКГ, кардіотокографія, статистичні методи.

Наукова новизна дослідження.

Виявлена тенденція до більш ранніх спонтанних вагінальних пологів при різностатевих дихоріальних діамніотичних двійнях порівняно з терміном, рекомендованим міжнародними консенсусами.

Знайдено, що дефіцит вітаміну D у жінок, що виношують різностатеві двійні, та плодів може сприяти передчасним пологам. Вивчений вплив концентрації статевих гормонів в пуповинній крові різностатевих близнюків та венозній крові їх матерів на протікання перинатального періоду та масу плодів різної статі. Показано, що у жінок, які в термін 37 тижнів та більше народили різностатевих близнят, концентрація прогестерону та естрадіолу була достовірно вищою порівняно з матерями, у яких пологи були раніше 37 тижнів.

Удосконалена методика подовження терміну гестації різностатевих дихоріальних двієнь з використанням вітаміну D та прогестерону для наближення терміну розродження до рекомендованих строків.

З'ясовано, що в різностатевих двійнях вірогідність внутрішньоутробної затримки розвитку плодів практично така ж, як у монохоріальних діамніотичних двієнь. Малі для гестаційного віку плоди у них зустрічалися частіше, ніж в одностатевих дихоріальних парах.

Виявлено, що у дихоріальних двієнь маса хлопчиків достовірно перевищувала масу дівчат, при чому як в середині різностатевих пар, так і одностатевих пар чоловічої статі порівняно з жіночими парами. Ця закономірність зберігалася і в дискордантних за масою різностатевих парах. Це вказує на різну функціональну активність плацент у плодів різної статі.

Доведено, що маса при народженні різностатевих близнюків напряму залежить від ступеню розвитку їх плацент, в першу чергу, від їх маси.

Морфометричними дослідженнями доведена залежність маси плодів практично від всіх показників, що характеризують геометричну форму плаценти, найбільш сильним був зв'язок з об'ємом та площею плаценти, помноженою на її циркулярність. Чим ближче форма плаценти наближається до кола, тим вища її функціональна спроможність.

Вперше виявлений вплив розташування місця фіксації пуповини на масу новонароджених. Чим ближче до центру фіксований пупковий канатик, тим більшою була маса малюків. При чому зміщення місця фіксації вздовж максимальної осі плаценти мало більш важливе значення завдяки необхідності більшого подовження судин хоріальної поверхні плаценти для покриття аналогічної території.

Уточнена класифікація варіантів фіксації пуповини до плацентарного диску.

Доведено, що немає різниці в протіканні вагітності та перинатального періоду при заплідненні природним шляхом та з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Показано, що сурогатне материнство не є причиною додаткових проблем та ускладнень при виношуванні різностатевих двієнь.

Вперше доведено, що серед залежних від матері факторів, найбільший вплив на масу плодів мають відсутність прееклампсії, термін розродження та кількість вагітностей в анамнезі.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений алгоритм макроскопічного обстеження плацент з використанням фотографування цифровою камерою, виконання непрямої планіметрії та обробки зображень за допомогою програми ImageJ/Fiji 1.46r (NIH Image).

Запропоновані нові методи вимірювання площі плацентарних дисків, визначення їх центрів, оцінки форми. Введені поняття циркулярності та округлості плаценти.

Вперше використаний спосіб визначення ступеню зміщення точки фіксації пуповини вздовж максимального та мінімального діаметрів плаценти.

Продемонстрована необхідність визначення при планових ультразвукових обстеженнях в третьому триместрі об'ємів плацент, порушень їх форми та особливостей фіксації до них пуповин.

Обґрунтована доцільність моніторингу в третьому триместрі вагітності рівня вітаміну D в венозній крові жінок, які виношують різностатеві дихоріальні двійні, в якості маркера підвищеного ризику передчасних пологів.

Запропонована методика продовження терміну вагітності різностатевих дихоріальних двієнь до досягнення оптимального за міжнародними протоколами терміну 37-38 тижнів, в який спостерігається мінімальна перинатальна летальність та формуються найкращі передумови до нормального розумового розвитку в майбутньому.

Розраховані класифікаційні функції, які дозволяють спрогнозувати до якої групи за міжнародними стандартами мас при народженні будуть відноситися плоди.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під керівництвом доктора медичних наук, доцента кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України Ткаченка А.В. Спільно з науковим керівником автором було визначено основний напрямок дослідження, сформульовано його мету, задачі, способи їх виконання, а також критерії оцінки отриманих результатів. Авторкою самостійно зроблений вибір методів дослідження, зібрані та проаналізовані його результати, проведена їх статистична обробка, зроблені теоретичні узагальнення,

написані висновки та практичні рекомендації. Дисертантка приймала безпосередню участь у веденні та родорозрішенні переважної більшості жінок. Морфометричні дослідження плацент проведені дисертанткою власноручно. Інструментальні дослідження проводилися авторкою спільно зі співробітниками КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр». Біохімічні дослідження виконані спільно з кафедрою сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Частина публікацій у фахових журналах зроблена у співавторстві з співробітниками кафедри акушерства і гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. Особистий внесок дисертантки в цих наукових працях полягає у аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, обстежені пацієнток та новонароджених, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації. Отже, роль дисертантки у підготовці наукових публікацій, написаних у співавторстві є вирішальною.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на 24 конгресі EBCOG (Турін, Італія, 19-21.05.2016) науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», (Одеса, Україна, 21- 22.09.2017), 26 Європейському конгресі EBCOG (Париж, Франція, 8-10.03.18).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень; основної частини, до якої ввійшли вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації; списку використаних літературних джерел та 4 додатків. Дисертація викладена на 193 сторінках. Анотація займає 17 сторінок, основний текст – 146 сторінок, з них вісім повністю заповнені рисунками. Робота ілюстрована 34 таблицями та 58 рисунками. Список використаних літературних джерел включає 308 посилань, з них 11 кирилицею, 297 латиною, додатки займають 6 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОСТАТЕВИМИ ДВІЙНЯМИ

(Аналітичний огляд літератури)

1.1. Епідеміологія та причини багатоплідної вагітності

Кількість багатоплідних вагітностей (БВ) значно зростає останнім часом. До цього призводять використання індукції овуляції та стимуляції суперовуляції, а також екстракорпорального запліднення у програмах допоміжних репродуктивних технологій [203]. У порівнянні із вагітністю одним плодом вагітність двійнею має вищі ризики ранньої неонатальної смертності, дитячої смертності, мертвонародження, передчасних пологів, вроджених вад розвитку, низької ваги при народженні [88]. Близько 24% успішних процедур екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) закінчуються вагітністю декількома плодами.

Розповсюдженість багатоплідних вагітностей відрізняється між країнами. У країнах Європи поширеність вагітностей двійнею вища, ніж в Канаді, Австралії та Східній Азії. У країнах Азії та Середньої Азії розповсюдженість двієнь становить 5,5 – 8,9 на 1000 пологів. Відповідно до даних PERISTAT медіана багатоплідних вагітностей у країнах Європи становить 16,7 на 1000 пологів. До країн із вищою розповсюдженістю багатоплідних вагітностей (більше 19 на 1000 пологів) належать Ірландія, Німеччина, Словенія, Іспанія та Кіпр. Нижчий рівень багатоплідних вагітностей (менше 14 на 1000 пологів) спостерігається у Румунії, Словаччині, Польщі, Греції, Фінляндії та Литві [88]. У Сполучених Штатах Америки кількість двієнь на 1000 пологів становила 33,3 у 2017 році та збільшилась майже на 76% у період з 1980 по 2009 рр. [141].

Окрім зазначених вище факторів, до причин зростання частоти вагітностей двійнями відносять: вік жінки понад 35 років, розширення спектру препаратів для лікування неплідності (кломіфен, профазі, прегніл), расу та спадковість [2, 13].

Відповідно до даних Центру медичної статистики МОЗ України кількість пологів двома і більше живими плодами у результаті вагітностей при розпочатих

лікувальних циклах методами ДРТ збільшилась на 42,3% протягом 1999-2017рр. [5]

Згідно з даними опублікованими у щорічному Інформаційно-статистичному довіднику про допоміжні репродуктивні технології в Україні за 2017 рік в результаті лікування безпліддя методом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) народилось 1267 двієнь, а у 2018 році – 1184. [6]

В залежності від кількості зигот двійні поділяються на дизиготні та монозиготні. У разі дизиготної двійні два сперматозоїди запліднюють дві яйцеклітини, кожний плід має власну плаценту та оболонки. Така двійня є дихоріальною діамніотичною (ДХДА). У разі дихоріальної двійні існують різні механізми запліднення. Перший механізм полягає в одночасному виході двох яйцеклітин і обидві запліднюються різними сперматозоїдами. Запліднення може відбуватись протягом різних статевих актів, цей процес називається суперфекундацією. Механізм формування двійні шляхом запліднення двох яйцеклітин протягом різних менструальних циклів – суперфетацією. Такий шлях утворення дизиготних близнюків є рідкісним і мало вивченим. Отже, монозиготна двійня може бути як дихоріальною (ДХ) так і монохоріальною (МХ), у той час як дизиготна двійня – тільки ДХ [1].

У разі монозиготної двійні сперматозоїд запліднює яйцеклітину, так само як і при вагітності одним плодом. Протягом перших трьох діб відбувається поділ заплідненої яйцеклітини, що є вирішальним етапом у формуванні двійні та кількості плацент. Поділ, що відбувається протягом перших 72 годин, веде до формування двійні з окремими плацентами та навколоплідними оболонками, тобто буде дихоріальна діамніотична двійня. Якщо запліднена яйцеклітина поділяється протягом 3-7-ї доби, утворюються два ембріони, два амніони, проте вони матимуть одну плаценту, тобто формується монохоріальна діамніотична двійня (МХДА). При поділі яйцеклітини у терміні 7-14 доба, плоди матимуть одну плаценту та знаходиться у одному амніотичному мішку, тобто монохоріальна моноамніотична двійня (МХМА). В разі поділу після 14 доби, утворюються зрощені близнюки (рис. 1.1) [53].

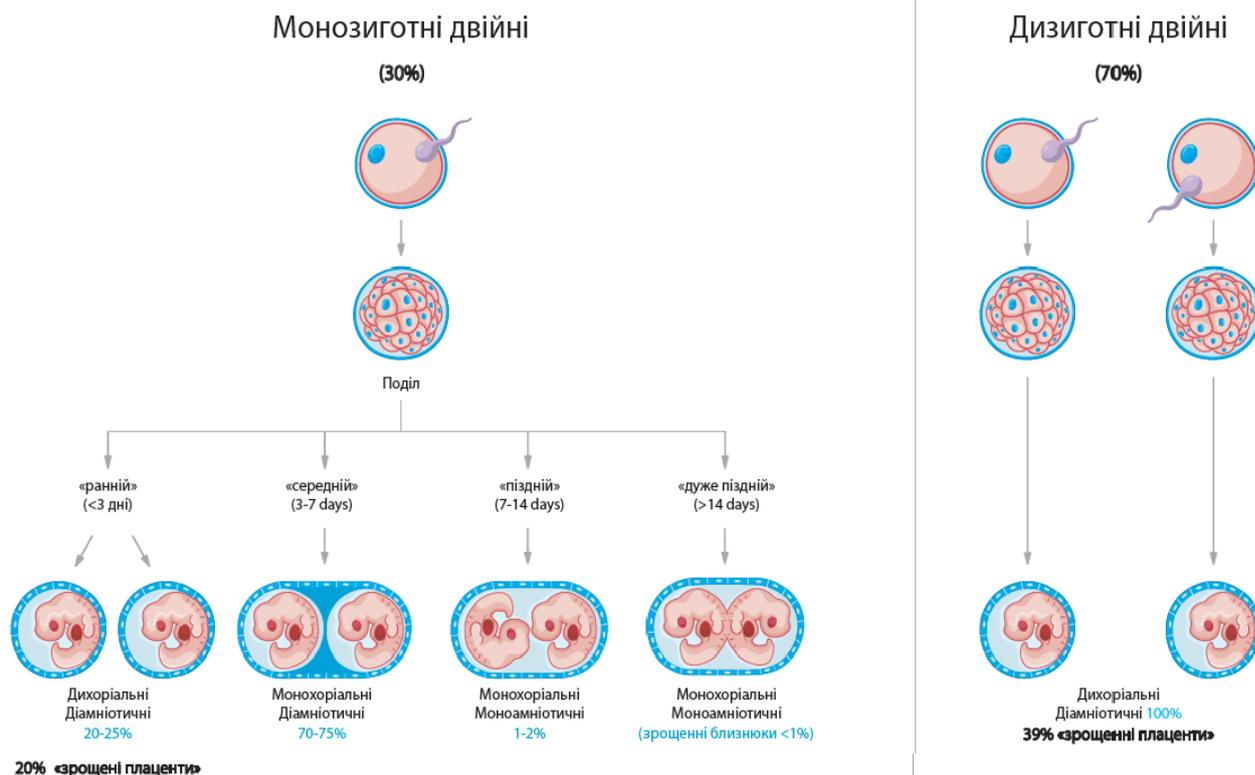


Рис. 1.1. Різновиди двієнь

Традиційно вважають, що МХ двійні завжди монозиготні, а дизиготні двійні мають дві плаценти. Проте в останні роки науковці відкрили атиповий спосіб утворення двієнь [283], в результаті якого одна яйцеклітина одночасно запліднюється двома сперматозоїдами чоловічої та жіночої статі [251]. В 2000 році вперше було задокументовано випадок МХ дизиготної двійні (МХДЗ) у Нідерландах [284]. Згодом декілька досліджень повідомили про зв'язок атипового способу утворення двієнь внаслідок ДРТ [190].

Відповідно до систематичного аналізу проведеного у 2017 році Петерсом та групою дослідників, встановлено, що 82,1% випадків МХДЗ – це вагітності двійнями внаслідок екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI). Тільки 17,9% вагітностей МХДЗ двійнятами відбуваються, на думку вчених, природнім шляхом [212]. В процесі утворення напів-ідентичних близнюків відбувається обмін клітинами, що призводить до хімеризму крові у малюків [212]. Під хімеризмом крові мають на увазі наявність двох ліній клітин крові, які генетично різні, а саме належать до різних зигот. Перші згадки про хімеризм крові є у дослідженнях Дансфорда у 1953 році [84].

Існують різні думки щодо можливого впливу на перебіг вагітності застосування допоміжних репродуктивних технологій на етапі запліднення. Дане питання цікавить науковців із різних країн та досі залишається актуальним.

У японському дослідженні, в якому взяли участь 190 пар двієнь (99 пар ДХ та 91 МХХ, не було знайдено статистичної різниці у розповсюдженні респіраторного дистрес синдрому новонароджених/транзиторного тахіпноє новонароджених в групі жінок, які були запліднені із використанням ДРТ та завагітніли природнім шляхом (СШ, 1.25; 95%ДІ, 0.57-2.74) [278].

В іранському дослідженні було встановлено, що значно більший ризик передчасних пологів, гестаційного цукрового діабет, прееклампсії у жінок після ДРТ у порівнянні із природнім заплідненням, з іншого боку в даному дослідженні не було знайдено різниці між групами у таких ускладненнях, як гестаційна анемія, ЗРП, післяпологові кровотечі та внутрішньоутробна загибель плода. Також не було встановлено достовірно різниці та взаємозв'язку неонатальних ускладнень із вагітністю внаслідок ДРТ [214].

Окрему увагу вчені звернули на різні способи екстракорпорального запліднення, якість сперми, імплантацію культивованих та розморожених ембріонів. Для оцінки впливу даних показників аналізували перебіг вагітності у 571 жінок із ДХДА близнюками. Група дослідників із Ізраїлю не знайшли зв'язку між особливостями штучного запліднення та ступенем дискордантності двійнят [44].

Декілька груп дослідників відмітили, що вагітні із ДХ двійнятами, які були запліднені штучно мають статистично достовірно більший ризик передчасних пологів [77]. Ця теза була також підтверджена у семирічному когортному дослідженні в Китаї, де було залучено 1297 двієнь, серед яких 1084 були запліднені штучно, а 213 – природнім шляхом [172].

У іншому мета-аналізі було встановлено, що частота передлежання плаценти, планового кесаревого розтину, низької маси тіла та вроджених вад розвитку були значно вищими при ДХ вагітностях після використання ДРТ [220].

У дослідженні 2020 року порівнювали ризики передчасних пологів та ймовірність плода потрапити у групу МГВП у двох групах жінок після ДРТ. В одній

групі віднесли вагітних після ДРТ із одним плодом, а в іншу групу – жінок із синдромом зниклого близнюка. Виявилось, що ризик передчасних пологів та МГВП вищий у близнюка, який залишився живим із пари двійнят. Також більший ризик розвитку вроджених вад у цій групі новонароджених у порівнянні із загальною групою новонароджених після використання ДРТ [305].

В той же час у група дослідників із Італії та США порівнювали ймовірність ЗРП серед двійнят, які були заплідненні штучно та природнім шляхом. У дослідження відібрали 678 ДХ двійнят, серед яких 367 (54,1%) були утворенні за допомогою IVF/ICSI, а 311 (45,9%) - природнім шляхом. Розповсюдженість ЗРП статично не відрізнялась в залежності від способу запліднення [252].

Двійні, заплідненні шляхом ДРТ не мали більшого ризику перинатальної смертності у порівнянні із двійнями утвореними природним шляхом. Народження близнюків в терміні гестації 37-38 тижнів асоціюється із найменшим ризиком перинатальних втрат [194].

1.2. Особливості протікання вагітності та розродження двієнь

Відомо, що вагітності двійнями незалежно від способу запліднення (спонтанне або з використанням допоміжних методів) пов'язані з підвищеним акушерським та перинатальним ризиком [103], включаючи більшу частоту мертвонароджень [302, 232]. За даними деяких авторів, ризик антенатальної гибелі плода у близнюків в 5 разів вищий, порівняно з одноплідними вагітностями, а ризик неонатальної смертності - в 7 разів вищий [248]. У французькому дослідженні наведена група з 6 вагітностей з аненцефалією одного з ембріонів, при цьому в усіх випадках другий з близнюків був нормальним. Переважно (5 спостережень) це були МХДА двійні, лише 1 – ДХДА [24]. Ризик виникнення масивного внутрішньовентрикулярного крововиливу і перивентрикулярної лейкомаляції при двоплідній вагітності при пологах у терміні гестації до 37 тижнів був вдвічі вищим у порівнянні з одноплідними вагітностями аналогічного гестаційного віку [224]. Подібні спостереження частково пояснюють підвищену частоту дитячого церебрального паралічу при багатоплідних вагітностях (БВ) [299]. Важливим є

також той аспект, що принципи діагностики та підходи до лікування акушерської та перинатальної патології при одноплідній та багатоплідній вагітності відрізняються. Враховуючи цей факт в багатьох країнах світу створені національні клінічні протоколи, щодо ведення вагітності у жінок з багатопліддям. В Україні також затверджений наказ №205 (від 8.04.15 року) «Про порядок надання медичної допомоги жінкам із багатоплідною вагітністю», у якому чітко прописані положення щодо акушерського супроводження таких жінок під час вагітності та обрання термінів і методів розродження з огляду на хоріальність.

При багатоплідних вагітностях ускладнення з боку матері та плодів зустрічаються частіше, а також можуть бути як специфічними, так і неспецифічними. До специфічних ускладнень відносять:

- синдром міжблизнюкового перетікання (притаманний лише МХ двійням),
- синдром анемії-поліцитемії у близнюків (притаманний лише МХ двійням),
- синдром зворотної артеріальної перфузії (притаманний лише МХ двійням)
- дискордантний ріст плодів
- селективна затримка росту плода
- внутрішньоутробна загибель одного із плодів або плодів
- «паперовий» плід [135].

До неспецифічних ускладнень відносять:

- передчасні пологи (в 6 разів частіше, ніж при вагітності одним плодом)
- передчасний розрив плодових оболонок,
- прееклампсію,
- маленький для гестаційного віку плід (МГВП)
- затримку росту плодів (ЗРП)
- гестаційну анемію
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
- та аномалії розташування плаценти,
- гестаційний діабет (ГД),
- пієлонефрит вагітних,

- післяпологові кровотечі та ін. [183].

Важкість акушерський та перинатальних ускладнень значно пов'язана із хоріальністю та зиготністю двійні, а також супутніх захворювань вагітної [2]. У монозиготних двійнят дані ускладнення спостерігаються частіше [218].

У жінок, які виношують двійнят, частіше виникає анемія та прееклампсія (ПЕ).

Групою науковців було проведено дослідження, в якому проспективно оцінювали зміни артеріального тиску протягом вагітності у 500 жінок із ДХДА двійнятами, у 240 вагітних МХДА близнюками, а також у 80775 жінок із ОВ. Вчені дійшли висновку, що загалом тиск у жінок, вагітних двома плодами, змінюється протягом вагітності аналогічно жінками із одним плодом, проте середній артеріальний тиск у жінок із двійнятами вищий, порівняно із жінками із одноплідною вагітністю [136].

У словено-ізраїльському дослідженні було проаналізовано 1677 вагітностей двійнятами, серед них 442 були МХ двійнята та 1255 – різностатеві, одностатеві ДХДА двійнята не брали участь в дослідженні. Між групами не було встановлено статистично достовірної різниці у захворюваності на прееклампсію (OR:0,9; 95% ДІ: 0,4-2,0 у монозиготних хлопчиків та OR:0,6; 95% ДІ: 0,3-1,4 у монозиготних дівчат) та гестаційну гіпертензію (OR: 0,7; 95% ДІ: 0,2-2,5 у монозиготних хлопчиків, та OR: 0,7; 95% ДІ: 0,2-2,3 у монозиготних дівчат) між монохоріальними та різностатевими двійнями. Отже зиготність двійнят із великою ймовірністю не є фактором ризику прееклампсії та гестаційної гіпертензії. Такі фактори ризику, як ожиріння вагітної, перша вагітність мали достовірний зв'язок із розвитком прееклампсії (OR: 3,8; 95% ДІ: 2,0-7,0, та OR: 2,5; 95% ДІ 1,4-4,4, відповідно). Материнське ожиріння (OR: 5,5; 95% ДІ: 2,5-12,2), вік вагітної ≥ 36 років (OR: 2,5; 95% ДІ: 1,1-6,1) та артеріальна гіпертензія у сімейному анамнезі (OR: 2,6; 95% ДІ: 1,3-5,1) достовірно асоціювались із виникненням гестаційної гіпертензії [177].

У жінок, починаючи із 35 років, ризик гіпертензії під час вагітності достовірно збільшується, проте зі збільшенням материнського віку ризик ускладнень для новонароджених не збільшується [109].

Селективна ЗРП асоціюється із розвитком тяжкої прееклампсії у вагітних двійнями, що в свою чергу призводить до гірших наслідків для новонароджених [296].

Гестаційна гіпертензія у вагітних двійнятами пов'язана із підвищеним ризиком ургентного кесарева розтину, дискордантною масою тіла плодів та госпіталізацією новонароджених до відділення інтенсивної терапії, а тому виправданим є ретельний моніторинг матері та плодів [120].

Група дослідників порівняли плаценти двієнь та одностатевих плодів. Судинні уражень частіше зустрічались серед одноплідних вагітностей. Науковці припустили, що механізм розвитку прееклампсію у одноплідних та багатоплідних вагітностей відрізняється [294].

З метою встановлення предикторів розвитку прееклампсії, у хорватському дослідженні проаналізували 299 ДХДА двійнят. Не було знайдено залежності між розбіжністю у куприко-тім'яних розмірах двійнят та розвитком прееклампсії [182].

Ризик раннього розвитку прееклампсії у ДХ та МХ двійнят однаковий, проте значно вищий, ніж у одноплідній вагітності [99].

З метою пошуку предикторів прееклампсії групою дослідників був проведений статистичний аналіз рівня плацентарного фактору росту у вагітних. В результаті виявлено, що у жінок, вагітних близнюками, рівень плацентарного фактору росту суттєво відрізняється між тими групами, у яких вагітність згодом ускладниться ПЕ, і тими, у яких - ні. Ця різниця спостерігається за багато тижнів до появи клінічних ознак або симптомів захворювання [260].

Широке використання допоміжних репродуктивних технологій призвело до зростання саме дихоріальних двієнь. З огляду на можливі ускладнення кращий прогноз мають ДХ, ніж МХ двійні [16, 193]. У МХ близнюків ризики перинатальних ускладнень та смертності в 3-5 разів вищі за ДХ близнюків. Високий рівень передчасних пологів у МХ двійнят зумовлений розвитком специфічних ускладнень, а саме синдрому міжблизнюкового перетікання (СМП). Плід, який є реципієнтом має полігідрамніон, плід-донор – олігідрамніон [8]. У 9% відсотках випадків серед МХ двійнят СМП має виражений ступінь і є найчастішою причиною смерті обох плодів [169]. У разі несвоєчасної постановки діагнозу та відсутності лікування

летальність становить майже 90%. На сьогоднішній день мало даних стосовно гострого варіанту СМП, який характеризується анемією і гіповолемією донора та поліцитемією реципієнта без значної відмінності в масі плодів. Як правило, анемія виникала у донора вже після народження I близнюка із двійні, а ознак СМП до пологів не спостерігалось, окрім монохоріальності двійні. Задля зменшення неонатальної захворюваності та летальності необхідно проводити ранню діагностику та при можливості проводити оперативне лікування [169]. До ускладнень, специфічних для МХ двієнь відносять сплутування пуповин, яке трапляється тільки у МХМА двієнь. Дане ускладнення збільшує ризик внутрішньоутробної загибелі плода чи плодів у 8 разів, а ризик перинатальної смерті – у 4 рази, вроджених вад розвитку (ВВР), некротизуючого ентероколіту у 4 рази. У Датському центрі фетальної медицини було проведене дослідження, в якому взяли участь 3621 вагітна двійнею, серед яких ДХ двійнят було 84,3 % та МХ - 15,7% . Ризик спонтанної втрати плодів до 22 тижня вагітності був значно вищим при МХМА та МХДА двійнях, ніж при ДХ. Щоправда, ризик антенатальної смерті одного із плодів після 22 тижня гестації так само вищий у МХДА двійнят у порівнянні з ДХ [158].

Вагітність двійнею відноситься до групи ризику по внутрішньоутробної загибелі плода/плодів, а ретельний антенатальний догляд знижує ризики мертвонародження [144].

Розповсюдженість материнських ускладнень, таких як гестаційна артеріальна гіпертензія, гестаційний цукровий діабет, багатоводдя, передчасний розрив плодових оболонок, масивна післяпологова кровотеча, у групах жінок із МХДА та ДХДА статично не відрізняються, проте наслідки для плодів у групі жінок із МХДА близнюками значно гірші у порівнянні із ДХДА близнюками. Для покращення наслідків для плодів та новонароджених важливим є визначення хоріальності на ранніх термінах вагітності та створення послідовного плану моніторингу кожної вагітної [90]. Перинатальна смертність та захворюваність значно вища у МХ близнюків, ніж у ДХ [114].

Важливим прогностичним показником багатоплідної вагітності є дискордантний ріст та маса плодів.

У мета-аналізі з приводу даного питання було проаналізовано 10 877 вагітностей двійнятами. Невідповідність у розвитку плодів при ДХ та МХ вагітностях пов'язують із підвищеним ризиком внутрішньоутробної загибелі плода, проте не із ранньою неонатальною смертністю у порівнянні із конкордантними за масою двійнятами. Ризик антенатальної загибелі у разі дискордантної маси плодів більший у меншого плода у порівнянні із другим плодом. Ризик антенатальної загибелі дискордантних за масою плодів збільшується, коли хоча б один із плодів потрапляє у групу МГВП [76, 82].

Критерієм МГВП є маса плода, яка дорівнює або менше 10 перцентилію для відповідного гестаційного віку. МГВП часто з'являється як передвісник ЗРП. Затримка росту плода серед двійнят становить 25-30% [98]. Ріст плода при одноплідній вагітності та при вагітності двійнею незначно відрізняються, але у третьому триместрі (починаючи з 30 тижня вагітності) спостерігається значне зниження темпів росту у близнюків [160]. Раціональним поясненням є конкуренція між плодами за життєвий простір та поживні речовини всередині материнського організму. МХ двійні майже вдвічі частіше ускладнюються ЗРП у порівнянні із ДХ, а саме 19,7 % до 10,5% відповідно, та мають більшу частоту перинатальної смертності (75.1/1000 та 33,0/1000) [260].

Дискордантність у зрості та масі плодів незалежно асоціюється із підвищеним ризиком ранньої неонатальної смертності у дітей, народжених після 34 тижня гестації. Однак точність прогнозування захворюваності новонароджених є низькою [76]. У жінок із гестаційною гіпертензією та хронічною гіпертензією шанси дискордантності та МГВП вищі у порівнянні із групою жінок без супутніх захворювань, також потрібно відмітити, що вищий рівень захворюваності у групі жінок із хронічною артеріальною гіпертензією [260].

Невідповідність росту близнюків суттєво корелює із несприятливими наслідками для новонароджених [18]. У китайському дослідженні оцінювали вплив дискордантності на негативні наслідки для новонароджених. Виявилось, що прогностична цінність ультразвуку для ізольованої невідповідності між близнюками та несприятливих перинатальних наслідків, була обмеженою, що, можливо, було

пов'язано із систематичними помилками в оцінці диспропорції між плодами та хибною оцінкою маси плодів. Незважаючи на це, біометрія була незалежним фактором поганого прогнозу для новонароджених [62].

Існують різні думки з приводу того, що вважати дискордантністю. В Україні відповідно до наказу №205, патологічною невідповідністю вважається різниця у рості плодів 20%.

Відповідно до настанов Міжнародної спілки УЗД в акушерстві та гінекології (ISUOG) за 2016 рік, дискордантністю вважають різницю у 20%.

У дослідженні, проведеному у США, було запропоновано використовувати перцентилі замість фіксованого відсотка різниці у масі плодів. На думку дослідників, фіксовані межі призводитимуть до хибного зростання кількості дискордантних плодів, особливо із прогресуванням терміну вагітності [29].

Дискордантний ріст плодів пов'язаний із підвищеним ризиком прееклампсії у ДХ двійнят, проте не у МХ. З іншого боку захворюваність на прееклампсію значно збільшується із збільшенням ступеню дискордантності плодів [219].

Питання невідповідного росту плодів залишається актуальним та потребує додаткового всебічного вивчення.

Частота втрат плода при вагітності <24 тижнів, перинатальної смерті \geq 24 тижнів та передчасних пологів вища у МХДА двійнят, а ще більша у МХМА близнюків, ніж у ДХ близнюків [174].

Монохоріальні діамніотичні вагітності двійнятами мали більш високий рівень спонтанних передчасних пологів, ніж дихоріальні діамніотичні вагітності. Більш високий рівень спонтанних передчасних пологів при монохоріальних вагітностях пов'язують із меншою довжиною шийки матки, виміряної при УЗД в другому триместрі, у порівнянні з дихоріальними вагітностями [228].

Материнський зріст $>$ 170 см, повторнонароджуючі та нормальний ІМТ до вагітності асоціюється із кращими результатами з точки зору терміну вагітності та ваги близнюків [132]. У китайському дослідженні вивчали залежність між передчасними пологами та набором ваги жінок під час вагітності. Виявилось, що гестаційний вік близнюків значно відрізнявся у жінок із різним набором ваги.

Низький рівень набору ваги асоціювався із дуже передчасними пологами та передчасним розривом плодових оболонок [291]. У польському дослідженні дуже передчасні пологи, ПЕ та перинатальна смертність корелювали із набори ваги жінкою протягом вагітності [156].

У дихоріальних двійнят, на думку групи вчених із Хорватії, можуть бути різний потенціал зросту у деяких випадках, проте найчастіше дискордантність зросту плодів пов'язана із плацентарною недостатністю, дефектами інвазії трофобласту або нерівномірним поділом матково-плацентарного кровотоку [288]. Середній набір ваги у жінок із нормальною вагою та вдалим протіканням вагітності і пологів становив $13,9 \pm 3,6$ кг [268].

У дослідженні, де було проаналізовано 1062 ДХ та 281 монохоріальних двійнят, другий плід мав вдвічі вищий ризик народжуватись у тазовому передлежанні та бути оціненим за шкалою Апгар ≤ 6 балів на першій хвилині у разі народження через природні пологові шляхи. Другий новонароджений із ДХ двійнят був легшим на 50-60 г, ніж перший та мав вищий ризик ЗРП, OR = 1,33, $p = 0,007$, та вдвічі більший ризик мати вроджені аномалії OR = 2,1, $p = 0,006$.

Група вчених зробила припущення, що 2 плід з двійні знаходиться у групі підвищеного ризику через те, що під час вагітності менш рухливий з двох близнюків "відводиться" в задню частину матки [227].

Жінки старшої вікової групи мають вищий ризик гестаційного цукрового діабету, передлежання плаценти та більшої маси плодів, проте у новонароджених із даної групи вагітності нижчий рівень госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених [167].

Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою. Він зустрічається більше, ніж половини вагітних жінок. Деякими дослідженнями показаний зв'язок між низьким рівнем цього вітаміну та внутрішньоутробною ЗРП. Вимірюють 25-гідроксівітамін-D (25(OH)D) та 1,25-дигідроксівітамін-D (1,25(OH)₂D) [145]. В загальній популяції рівень 25(OH)D більше 30 нг/мл. Концентрація в межах 20-29 нг/мл вважається недостатністю, а менше 20 нг/мл – дефіцитом, більше 100 нг/мл – токсичною. У вагітних жінок рекомендують підтримувати рівень вищий за 30 нг/мл [104].

Концентрація 25(OH)D у плода залежить від його концентрації у матері. Вітамін впливає на транспорт кальцію та фосфору через плаценту, а також на гормональний та імунологічний баланс. Все це впливає на цілісність фетоплацентарної системи [200]. Виявлена кореляція між низькою концентрацією 25(OH)D під час вагітності та підвищеним ризиком ускладнень з боку матері (ПЕ, ГД, бактеріальний вагіноз) та дитини (внутрішньоутробна ЗРП, алергічні реакції, [306; 25, 275] та ожиріння у віддаленому періоді [89].

Є данні стосовно того, що при рівні 25(OH)D в сироватці крові матерів менше 30 нг/мл на 83% збільшується вірогідність передчасних пологів [26]. Низький рівень вітаміну D може збільшувати відсоток кесаревих розтинів (КР) [20].

Деякі міжнародні наукові організації рекомендують призначати вагітним жінкам 600-2000 МО вітаміну D щоденно [210, 91]. Проте ВООЗ поки не схвалила такої практики [294].

В період вагітності у жінок спостерігаються деякі фізіологічні зміни в гормональному профілі. Пологам передують складні взаємодії матері та плода, які досі не повністю зрозумілі, незважаючи на кілька десятиліть інтенсивних досліджень, що включали дослідження *in vitro*, а також *in vivo* [257]. Вагітність репрезентує унікальну фазу в житті, коли концентрація циркулюючих гормонів залежить від матері, функції плаценти та стану плода. Фетальне ендокринне середовище є результатом сумарної дії гонад, наднирників та плацент, модульованої зв'язуванням з білками, різною біологічною активністю та спорідненістю до рецепторів [159].

Дуже стероїдогенним органом є плацента. Вона продукує велику кількість вільних андрогенів та естрогенів з фетальних надниркових та гонадальних прекурсорів [207].

В даний час добре встановлено, що такі гормони, як прогестерон-1 (ПГ-1), естроген, кортизол, кортикотропін-релізінг-гормон та окситоцин відіграють вирішальну роль у підтримці спокою матки протягом усього терміну вагітності та у запуску каскаду подій, що призводять до пологів та дозрівання шийки матки [141]. Естрадіол, ПГ та естріол при передчасних пологах переважно вивчалися при

одноплідній вагітності [216, 161, 256]. Лише декілька досліджень проведені при багатоплідних вагітностях [171, 57].

Вже не одноразово згадувалось про те, що маса при народженні пов'язана з захворюваннями дорослого віку, проте залучені ендокринні фактори чітко не визначені [163]. В період вагітності у жінок спостерігаються деякі фізіологічні зміни в гормональному профілі [259].

Вже давно вважають, що пренатальна дія статевих стероїдів впливає на розвиток людини [122]. Проте вивчення взаємозв'язку між статевими відмінностями та впливом статевих стероїдів було обмежено неможливістю проведення точних та надійних вимірювань впливу гормонів під час пренатального розвитку. Адже на сьогоднішній день немає можливості отримати зразки крові плодів без значного ризику для них. Під час пологів можна взяти пуповинну кров плодів, яка відображує фетальну циркуляцію останнього періоду вагітності [127].

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що вплив статевих стероїдів протягом критичних моментів гестації може мати значні віддалені наслідки. Проте отримані результати важко екстраполювати на людину через суттєві відмінності її будови від дослідних тварин. Тому використовують сурогатні методики оцінки рівня гормонів у плодів, такі як відношення довжини другого та четвертого пальців. Існують сумніви стосовно надійності даного вимірювання для оцінки рівня фетального тестостерону [127].

Є точка зору, що концентрація гормонів в материнській крові може давати уявлення про їх рівень в крові плодів [280]. Проте, в інших дослідженнях показано, що рівень статевих стероїдів жінок не відображує концентрацію гормонів у дітей [69].

Гормони вагою більше 7-12 кДа не можуть пройти через плаценту, що робить фетальний ендокринний компонент дещо незалежним від впливу матері [261]. Хоча загалом багато говорили про внутрішньоутробний вплив гормонів, мало відомо про складну ситуацію багатоплідної вагітності, оскільки циркулюючі гормони як впливають, так і самі знаходяться під впливом щонайменше двох плодів, їх концентрації можуть відрізнятися від тих, що виявляються при одноплідній вагітності [159]. В крові статеві стероїди переносяться глобуліном, що зв'язує статеві гормони

та альбуміном. Рівень цих білків залежить від терміну вагітності та від початку пологів, що зумовлює і кількість біологічно активних гормонів [122, 147].

Висловлена думка, що більша маса при народженні плодів чоловічої статі може бути зумовлена анаболічною дією андрогенів. Проте мало досліджень проведено для з'ясування питання наскільки в дійсності андрогени впливають на цей процес [187]. В третьому триместрі гестації в циркуляторному руслі жінок в тричі збільшується рівень андрогенів: тестостерону, дигідротестостерону, дигідроепіандростерону та андростендіолу [124]. Існує пов'язана зі статтю відмінність у концентрації андрогенів у матерів та плодів. Більшою вона була у плодів чоловічої статі та їх матерів [185]. Андрогени фетального походження легко ароматизуються в естрогени за допомогою плацентарного цитохрому P450 та CYP19A1. Ці андрогени плода потрібні для синтезу естрогенів плацентами – процесу, модулюючого матково-плацентарну судинну сітку [199]. Цікавим є факт, що при ПЕ плоди жіночої статі демонструють значну рестрикцію розвитку. Навпаки, чоловічі плоди не мають її, можливо через те, що при цьому ускладненні відмічається підвищений рівень тестостерону [285]. Виявлена залежна від статі дисрегуляція синтезу андрогену плацентами при ПЕ – зниження рівню CYP19A1 mRNA та експресії протеїну у хлопчиків порівняно з дівчатами [241].

Багато досліджень проведено по аналізу концентрації тестостерону. Виявлений сильний негативний зв'язок між рівнем тестостерону та раннім розвитком словникового запасу [128]. Проте не ясними являються інші аспекти взаємозв'язку між рівнем тестостерону та іншими аспектами розвитку [127]. У МГВП хлопчиків рівень тестостерону був нижчим ніж у плодів чоловічої статі МВГВ. В той же час Carlsen et al. [307] продемонстрували наявність негативного зв'язку між концентрацією тестостерону на 17 та 33 тижні гестації та масою дівчат при народженні. Напроти, Voegtline et al. [67] доповіли про зменшену масу тіла новонароджених хлопчиків та виражений її приріст після розродження вагітності у жінок з високим рівнем тестостерону.

Дуже вірогідним є вплив на рівень андрогенів в пуповинній крові таких факторів як передчасні пологи, початок пологів, маса плаценти, внутрішньоматкова інфекція та ПЕ. Проте природа та ступінь впливу досі повністю не зрозумілі [127].

Нещодавно з'ясовано, що гестаційний вік та процес полог суттєво впливають на рівень андрогену та естрогену в пуповинній крові. На рівень останнього гормону також впливають маса плода, кровотеча перед пологами та ПЕ [121]. Фінське дослідження демонструє, що плоди жіночої статі втрачали здатність до репродукції під впливом надмірної концентрації андрогенів, зумовленої близнюком протилежної статі [178]. Рівень андрогенів в пуповинній крові схоже відображує андрогенне оточення плода в кінці вагітності. На відміну від андрогенів, вміст естрогену пуповинної крові, зазвичай, не відрізняється у представників різної статі. В багатьох дослідженнях отримані взаємовиключаючі результати [127].

Постульований підвищений ризик розвитку раку молочної залози та яєчок у дизиготних двієнь часто пов'язують з внутрішньоутробним впливом високих концентрацій естрогену [159]. Відомо, що концентрація естрогенів вище в сироватці та сечі матерів близнюків, проте практично немає даних стосовно його впливу на плід [121, 159]. Цікаві результати отримані в Нідерландах [159]. У вагітних двійнями жінок вищою була концентрація в крові естрогенів (E_1 , E_2 , та E_3) та прогестерону. В той же час у їх новонароджених дітей концентрація стероїдів була нижчою порівняно з одноплідними вагітностями. Автори роблять висновок, що під час різностатевої вагітності плоди не знаходяться під впливом високих концентрацій естрогенів та прогестерону. Більш того, на момент народження дівчата з різностатевих пар не отримують більшого впливу андрогенів, ніж дівчата з одностатевих двієнь. Схожі результати отримані в австралійському дослідженні, в якому взяли участь 1415 вагітних. Серед яких було 27 жінок із двійнятами та одна вагітна трійнею. У двійнят рівень естрогенів був значно нижчим порівняно з одноплідними вагітними. Рівні E_1 , E_2 , E_3 , E_4 залежали від гестаційного віку під час пологів. Проте концентрація естрогенів не корелювала з вагою плаценти. Достовірної різниці в концентрації естрогенів пуповинної крові між хлопчиками та дівчатами не виявлено. У одноплодових вагітних початок пологів асоціювався із високим рівнем естрогенів у пуповинній крові [121].

Схожі результати отримані [129]. Дослідники виявили різний рівень гормонів в крові матері та пуповинній крові. У вагітних двійнями були дещо вищі рівні статевих

гормонів порівняно з жінками, що виношували одноплідну вагітність. Незначною була і різниця в гормональному фоні між близнюками та одиночними плодами. Лише концентрація інсуліноподібного фактору росту зв'язуючого протеїну 3 була значно нижчою у перших. Автори вказують на доцільність подальшого дослідження основних гормонів росту: інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) та ІФР-2. Останні вивчені в американсько-китайському дослідженні на одноплідних вагітностях. Виявлено, що ІФР-1 пуповинної крові американських дітей мав позитивний зв'язок з масою при народженні та довжиною, особливо це було виражено у вищих жінок. В той же час у дітей високих шанхайських жінок зв'язок між масою при народженні та ІФР-1 і ІФР-2 був однакової сили [163].

Вважають, що статеві відмінності у дії естрогену можуть бути відповідальними за певні статеві характеристики нервового розвитку та поведінки, включаючи сексуальну орієнтацію [37], репродуктивну функцію [301] та кардіоваскулярні захворювання [245]. Існує точка зору, що в основі пов'язаних зі статтю результатів розвитку може лежати співвідношення андрогенів та естрогенів. Потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі цього співвідношення у розвитку дітей [127].

У американському дослідженні було встановлено, що у дівчат та хлопчиків із одностатевих двійнят достовірно відрізняються рівні тестостерону та прогестерону [235] Рівень тестостерону значно вищий у хлопчиків, ніж у дівчат. Серед двійнят вища концентрація тестостерону спостерігалась у хлопчика, який народився першим, а рівень прогестерону був вищим у першої дитини, в незалежності від статі [181]. Автори не виявили різниці в рівні андростендіолу, естрогену, естрадіолу та прогестерону в залежності від статі. У перших плодів не залежно від статі вищими були прогестерон та естрогени. Серед перших малюків чоловічої статі вищою була концентрація тестостерону.

При обстеженні одноплідних вагітностей у Бостоні та Шанхаї виявлена позитивна кореляція (дуже слаба) між естріолом в крові у матерів та масою на момент народження. Сильнішим зв'язок був у високих жінок [163].

Взагалі, через критичну роль в приготуванні ендометрію до імплантації яйцеклітини та підтримання вагітності прогестерон вважають «гормоном вагітності»

[221]. Було показано, що підтримання рівня прогестерону в материнській крові на рівні не нижче 25 нг/мл в першому триместрі суттєво знижує ризик викидня у всіх вікових груп жінок [133].

Значну увагу до вивчення рівня ПГ привертає той факт, що деякими дослідженнями показано зниження ризику передчасних пологів при його використанні в другому та третьому триместрах вагітності у жінок з передчасними пологами в анамнезі або короткою довжиною шийки матки [229]. В незначній кількості досліджень вивчали концентрацію гормону у жінок, у яких він профілактично застосовувався протягом другого триместру [57, 58].

На 18-24 тижні гестації не виявлено зв'язку між довжиною шийки та концентрацією в крові жінок, вагітних двійнею, прогестерону, естрадіолу та кон'югованого естріолу. Інтравагінальна терапія прогестероном не підвищувала його концентрацію в крові. Автори прийшли до висновку, що предиктором передчасних пологів була довжина шийки, а не концентрація вказаних гормонів [142].

Слабка позитивна кореляція виявлена між рівнем прогестерону у американських та китайських жінок і масою плода при одноплідній вагітності [163]. При чому у вищих зростом жінок асоціація була сильнішою. Навпаки, рівень прогестерону пуповинної крові негативно корелював з масою при народженні.

Питання гормонального фону у двійнят залишається недостатньо вивченим на сьогоднішній день. Особливо цікавим є взаємозв'язок рівнів статевих гормонів у різностатевих двійнят із їх антропометричними розмірами та термінами розродження.

На рівень пролактину у вагітних впливає підвищення концентрації естрогену та прогестерону. Рівень його збільшується в 5-10 разів порівняно з періодом до вагітності [204]. Виявлена позитивна кореляція між рівнями цього гормону в материнській та пуповинній крові. Пролактин пуповинної крові був значно вищим при ускладненні вагітності гіпертензією, ніж неускладнених вагітностях, наявності цукрового діабету та передчасних пологах. При виникненні останніх рівень пролактину в крові з пуповини був низьким. Гестаційний діабет взагалі не впливав на рівень пролактину в пуповинній крові є. Автори вважають, що рівень пролактину можна використовувати як маркер виходу неонатального періоду. Більшість

досліджень була спрямована на визначення ролі пролактину пуповинної крові на визрівання легень [17]. В інших дослідженнях також виявлений низький рівень пролактину при передчасних пологах [102, 208]. На відміну від вказаних фактів в інших дослідженнях виявлений дещо вищий рівень пролактину в пуповинній крові при передчасних пологах порівняно з випадками, ускладненими гестаційним діабетом [217]. Показана позитивна кореляція між рівнем пролактину пуповинної крові та вагою при народженні [17, 208, 234]. В одних дослідженнях не виявлено різниці в рівні пролактину у дівчат та хлопців [17], в інших знайдено, що рівень гормону вище у плодів жіночої статі [176, 208].

Різnobій в результатах стосовно статевих відмінностей в концентрації естрогенів в пуповинній крові привели до припущення, що значення мають не абсолютні значення рівня андрогенів та естрогенів, а їх співвідношення [121, 123].

Вищий рівень естрадіолу в пуповинній крові виявлений при наявності у матерів полікістозу яєчників, тестостерон був вищим також при полікістозі та прееклампсії порівняно з гестаційним діабетом. Не виявлено статевої різниці в рівні естрадіолу та тестостерону. Вага при народженні позитивно корелювала з рівнем прогестерону та негативно з рівнем естрадіолу [22].

Експериментальні данні вказують на те, що затримка внутрішньоутробного росту дівчат може бути обумовлена сигнальними ефектами, викликаними глюкокортикоїдами. Навпаки, механізми, що сприяють порушенню росту хлопчиків, не залежать від передачі сигналів, опосередкованих глюкокортикоїдами [187].

Синдром полікістозних яєчників та рівень андрогенів у матері не були визначеними як додаткові фактори ризику у вагітних ДХ двійнятами із нормальною вагою [143].

У дослідженнях впливу маси новонароджених на захворюваність у дорослому віці, було встановлено, що із зменшенням маси новонародженого, збільшується ризик виникнення гіпертензії, коронарної хвороби серця, а також цукрового діабету другого типу [97, 110, 184, 118, 14, 168, 225]. Є навіть данні стосовно зворотного зв'язку між масою тіла новонародженого та ризиком смерті від раку в дорослому віці [140, 226].

Затримка росту плода є не що інше, як недосягнення плодом його генетично обумовленого потенціалу. Ця ситуація не має золотого стандарту вирішення. Її прийнято визначати як масу дитини при народженні, нижчу 10 перцентилію стандарту маси дітей відповідного гестаційного віку [101].

Є данні стосовно того, що при одноплідних вагітностях середній термін гестаційного періоду у хлопчиків менше, ніж у дівчат. При комбінації хлопчик-хлопчик гестаційний період менше, чим в разі хлопчик-дівчинка або дві дівчинки [188, 189]

Плацента грає критичну роль у регуляції росту плода, через продукцію гормонів, транспорт кисню, харчових речовин та продуктів життєдіяльності. Тому її дисфункція може спричинити затримку росту плода та малу масу тіла при народженні [282, 100, 238]. Можна сподіватися, що макроскопічна оцінка морфології плаценти, яка включає товщину, площу поверхні та форму може віддзеркалити унікальні аспекти функції цього органу, що впливають на зростання плодів [239, 100]. В декількох дослідженнях продемонстрований зв'язок між морфологічною оцінкою плаценти та розвитком плода при одноплідній вагітності [64]. Обмеженням цих досліджень є недостатнє врахування деяких характеристик матері та вагітності, таких як термін вагітності та розмір тіла матері, які пов'язані з розвитком плаценти та плода [21; 152].

Вважають, що нормальна плацента росте рівномірно в різні боки від місця фіксації до неї пуповини і набуває округлої або еліпсоподібної форми. Порушення її форми можуть відображати не оптимальне внутрішньоматкове середовище [238].

Порушення структури плаценти, яке часто характеризується неоптимальною судинною сіткою плаценти, погіршує доставку багатої на харчові речовини та кисень крові до плоду, що розвивається. В деяких дослідженнях виявлено, що порушення плацентарної функції та структури частіше зустрічаються у чоловічих плодів. Так, виявлено збільшення індексу пульсації в матковій артерії при ускладненій вагітності чоловічим плодом. Це є ознакою порушення функції плаценти [186]. Отримані данні знаходяться у відповідності до результатів мета-аналізу 2020 року стосовно більшої частоти кардіоваскулярних та метаболічних захворювань при виношуванні хлопчиків

[54]. Цей явний статевий диморфізм може проявлятися неоптимальною імплантацією та плацентацією чоловічого плода, що призводить до збільшення матково-плацентарного опору [54, 206]. Згадані дослідження підтверджують концепцію меншої резервної зданості плацент плодів чоловічої статі, які сприяють збільшенню ризику внутрішньоматкової морбідності (передчасні пологи, МГВП, внутрішньоматкова ЗРП) та летальності порівняно з жіночими плодами. Іншими словами чоловічі плаценти мають гіршу здатність до адаптації до несприятливих умов маткового середовища, які виникають при ускладненнях вагітності.

Фето-плацентарний індекс може неоднозначно визначати функціональну активність плаценти. Достатньо ефективними можуть бути невеликі плаценти при високому ФПІ. При невеликій площі плацентарного диску і товстій плаценті низький ФПІ буде супроводжуватися зменшеною здатністю до обміну кисню, поживних речовин та відходів плода. Навпаки, при високому ФПІ може бути велика площа плацент, а невелика їх товщина зумовить малу масу [242].

Спільна генетика, гестаційний вік, внутрішньоутробне середовище та спільні батьки – це особливості притаманні ДХ близнюкам. Дихоріальні близнюки знаходяться у конкурентному за місце та ресурси середовищі, що впливає на їх масу при народженні. Деякі автори стверджують [107, 237], що морфологічні характеристики плацент мають також вплив на масу плодів при народженні. Проте важливим вважають взаємовідношення плодів зі своїми плацентами, який є подібним до одноплідній вагітності [236].

Відповідно до даних літератури, зріла плацента має форму диску з середнім діаметром 18,5-22,0 см та товщиною в межах 1,5-2,5 см в центральній частині. Маса плацент у двійнят становить близько 400-600 г та об'ємом 344-497 мл. При одноплідних вагітностях співвідношення маси плаценти до маси плода на момент народження вважають рівним 1:6 [40, 75, 138, 137].

Масу плаценти та її взаємовідношення з розмірами плода при народженні вивчають вже більше сторіччя. Попередні дослідження продемонстрували зв'язок маси плаценти з результатом вагітності [65]. Велика маса асоційована з поганими перинатальними результатами, низькою оцінкою за шкалою Апгар, респіраторним

дистресом, та перинатальною смертю. В той же час низька маса асоційована з материнськими медичними ускладненнями. На масу плаценти впливає багато факторів, таких як раса, соціо-економічні, медичні проблеми тощо [138].

Існує гіпотеза, що жіноча плацента має більше можливості адаптуватися до інсультів та стресів порівняно з чоловічою [87]. Дослідження взаємозв'язку між морфологією плацент та масою плодів при народженні одностатевих пар дозволить дослідити цю взаємодію завдяки тому, що усувається вплив інших факторів. Була висловлена думка стосовно того, що негативні пертурбації на ранніх строках вагітності більше впливають на життєздатність та ріст плодів жіночої статі, а на пізніх – сильніше на плоди чоловічої статі [145]. Вже проводилися дослідження між співвідношенням маси плода до плаценти, відходженням пуповини та близькості плаценти до шийки по відношенню до маси тіла при народженні [80]. Виявлено, що при стратифікації за масою плаценти, маса тіла, співвідношення маси плода до маси плаценти у МХ близнюків були нижчими порівняно з ДХ. У МХ близнюків з незначно та нерівномірно розділеною плацентою ці співвідношення були аналогічними таким у ДХ близнюків і значно перевищували показники у МХ близнюків з сильним або повним розділом плаценти. Тип вростання пуповини не корелював з масою тіла при народженні та ФПІ [80].

При зрощені плацент ДХДА близнюків плоди можуть мати нижчу вагу при народженні внаслідок стиснення плацент і як наслідок обмеженого їх росту [100].

При одноплідній вагітності виявлений вплив положення відходження пуповини, маси, об'єму та діаметру плаценти на затримку розвитку плода. Плаценти дітей з нормальною масою при народженні були більше, мали центральне положення пуповини, середню масу 416,77 г, середній об'єм 343,86 мл. При внутрішньоутробній затримці росту у 11% плодів виявлена аномальна фіксація пуповини (маргінальна у 7,14%, оболонкова – у 3,5%), меншими були маса, діаметр та об'єм плацент [45]. Оскільки співвідношення маси плацент до маси плодів при народженні були навіть більшими, чим при нормальній масі плода, автори роблять висновок, що причиною внутрішньоматкової затримки розвитку є морфологічні дефекти плацент. На менші діаметр пуповини та масу плаценти у плодів з малою для гестаційного віку масою

тіла вказують і [64]. В плацентах обстежених ними плодів з недостатньою масою тіла частіше зустрічалися поодинокі та множинні інфаркти. Проте не виявлено відмінності між групами в частоті децидуальної васкулопатії, хронічного вілеїта, міжвільозних тромбів та характері меконію.

Симетричність плацент, зазвичай, оцінюють так само, як симетрію еліпсу, тобто по співвідношенню великого діаметру до малого [100, 110].

Розглядають наступні варіанти фіксації пуповини до плаценти: центральний (90%), ексцентричний (на відстані > 2 см від краю плаценти), маргінальний (7%, на відстані < 2 см від краю плаценти) та оболонковий (1% при одноплідній вагітності) [133]. Останні два варіанти вважають аномальними [36]. За літературними даними, при багатоплідній вагітності останній зустрічається в 8-10 разів частіше [130, 286]. У запропонованій класифікації є слабкі місця. Тільки в деяких нечастих випадках пуповина вростає точно в центр плацентарного диску. Тоді і відсоток плацент з центральною фіксацією пуповини повинен бути дуже низьким. Проте дослідники наводять цифру в районі 90%. Тобто, можна припустити що до центрального вростання вони відносять випадки, коли це місце незначно віддалене від центру диску. В той же час практично ніхто з вчених не чому дорівнює ця відстань. Тільки в публікації [55] зазначено, що до центральної фіксації канатику дослідники відносять зону з радіусом в 3 см від центру плаценти. Не однозначно визначається і зона маргінальної фіксації пуповинного канатику. В більшості робіт фігурує цифра < 2 см від краю диску [133]. В наведеній вище роботі з Гренобля [55] – шириною в 1 см від краю плаценти. В деяких дослідженнях фігурує цифра ≤ 3 см від краю плаценти [95].

На сьогоднішній день залишається не зрозумілим механізм аномальної фіксації пуповини до плаценти. Запропоновано три теорії цього процесу:

1. Теорія полярності – місце імплантації детерміноване орієнтацією фетального полюсу по відношенню до поверхні ендометрію при первинній імплантації [36].

2. Теорія трофотропізму – плацента розростається в зонах гарного кровопостачання та атрофується там, де воно погане [36, 31].

3. Ненормальний васкулогенез плаценти – порушення розвитку плацент внаслідок зменшення розгалуження судин хоріону [198].

Оболонкову фіксацію пояснюють атрофією частки плаценти, що розвивається. При ній судини пуповини не захищені Вартонієвим желе біля місця фіксації і знаходяться під підвищеним ризиком ушкодження при розриві амніотичної мембрани [295, 265].

Різними дослідженнями показано, що аномальна фіксація пуповини пов'язана зі зменшенням маси тіла при народженні, підвищеним ризиком плацентарних ускладнень, перинатальною летальністю, передчасними пологами та ускладненнями їх третьої фази [263]. Показано, що не центральна фіксація пуповини модифікує функціональну здатність плаценти через розріджений розподіл судин хоріону [133, 298]. При одноплідній вагітності виявлена суттєва асоціація між аномаліями імплантації плаценти та передчасними пологами, результатом яких є перинатальна морбідність та летальність [279].

Висловлена думка, що у доношених дітей маса плаценти може бути використана в якості предиктора їх зростання в дитячому віці [257].

Більшість аномалій плаценти та пуповини може бути діагностована при УЗД [130]. Важливим завданням вважають раннє виявлення ненормальної фіксації пупочного канатику, оскільки ці вагітності мають високу вірогідність розвитку небажаних результатів, включаючи не тільки малу масу тіла при народженні, а і передчасні пологи, мертвонародження, підвищений ризик невідкладних кесаревих розтинів та низький рахунок Апгар [55]. Оскільки при збільшенні строку вагітності важче візуалізувати місце фіксації пуповини, підвищується роль дослідження в середньому триместрі, яке дозволяє виявити вагітності з високим ризиком акушерських ускладнень. Використання доплерівського дослідження повинно стати методом вибору при візуалізації місця фіксації пуповини при рутинних акушерських дослідженнях, оскільки дозволяє виявити останнє практично в 100% випадків. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи дозволить пренатальна діагностика аномальної фіксації пуповини виявити підвищений ризик рестрикції розвитку в кінці вагітності та при пологах у явно нормальних плодів.

На сьогоднішній день основним клінічним методом оцінки об'єму та розрахунку маси плацент в пренатальному періоді є УЗД. Об'єм плацент може бути визначений при 2D або 3D сонографії [153, 94, 118]. Якщо в першому триместрі 3D УЗД дозволяє швидко та легко визначити об'єм плаценти [94], то вже в другому виникають технічні складності, зумовлені неможливістю візуалізувати велику плаценту в одному скані [118].

Повної візуалізації плацент з визначенням їх розмірів та об'єму можна досягти завдяки магнітно-резонансному дослідженню вагітних [81]. Автори знайшли менший об'єм плацент у МГВП. Проте це дослідження не є достатньо доступним в акушерських клініках.

Дослідження 90-х років минулого століття продемонстрували більш високий рівень неонатальної летальності у двієнь порівняно з одноплідними вагітностями [150]. Була висловлена думка стосовно того, що найбільш безпечним способом розродження при неголовному передлежанні є КР [116]. Деякі популяційні ретроспективні дослідження продемонстрували більш високу неонатальну летальність та морбідність другого плода, який знаходиться в неголовному передлежанні після народження першого, порівняно з плодом в головному передлежанні [249]. Все це сприяло тому, що КР стали вважати методом вибору при розродженні двієнь, причому навіть при головному передлежанні обох плодів. Плановий КР покликаний запобігти ризикам для другого плода: відшаруванню плаценти, випадінню пуповини, пролонгації інтервалу між розродженням близнюків [230]. Необґрунтоване розширення показань до планового КР викликає певне занепокоєння медичної спільноти, оскільки він підвищує ризик виникнення ранніх ускладнень, таких як ендометрит, ранові ускладнення, хірургічні пошкодження та кровотечі [115, 112]. Це основний фактор ризику виникнення трьох основних розладів плацент при наступних пологах: передлежання, прирощення та відшарування плаценти [152] З кожною наступною операцією зменшується вірогідність виносити вагітність та народити дитину. У народжених шляхом КР спостерігається підвищений ризик алергічних розладів [46]. Вагітність двійнею не розглядають в якості обов'язкового показання до КР [43]. Публікації останніх років показують можливість

та безпечність проведення вагінального розродження при вагітності двійнями [38, 125, 243], навіть при неголовному передлежанні другого плода [27, 248, 85]. Деякі дослідники виявили, що вірогідність вагінального розродження другого плода з неголовним передлежанням може бути навіть вищою ніж у другого плода з вихідним головним передлежанням [85]. Є роботи, в яких вказується, що при народженні в термін у первородящих жінок навіть в більш старшому віці не збільшується частота КР [74].

Рубці на матці є важливими факторами ризику проведення розродження через природні пологові шляхи [195] та можуть стати причиною невідкладного КР при спробі вагінального розродження [243]. Особливо це стосується корпоральних класичних, Т-подібних та J-подібних рубців [211]. Поперечні рубці в нижньому сегменті матки є найбільш безпечним варіантом, проте і вони можуть стати причиною розходження рубця або розриву матки [246]. На сьогоднішній день основним методом оцінки спроможності рубця є УЗД в третьому триместрі вагітності [196, 154, 112, 245]. При дослідженні невагітної матки в зоні рубця можна визначити істмоцеле, тобто «нішу» внаслідок витончення міометрію [34, 197]. Нажаль, при обстеженні вагітної матки знайти неоднорідність ехоструктури в зоні рубця важко. Тому, переважно, орієнтуються на товщину стінки матки або міометрію в цій зоні [197, 154, 112, 161]. Потрібен певний час для укріплення рубця після КР. В якості небезпечного проміжку часу після попереднього КР в плані розходження рубця розглядають до 12 місяців [93] та 24 місяці [222, 211, 112]. Результати гістологічних досліджень демонструють, що стабілізація рубця в нижньому сегменті матки відбувається через 3 роки, а повне дозрівання займає до 9 років [297]. Данні ретроспективних досліджень вказують на те, що при попередньому КР ризик розриву матки при двійнях не відрізняється від ризику при одноплідних вагітностях [43].

В теперішній час немає ідеального граничного значення товщини всієї стінки нижнього сегмента матки та товщини міометрію в цій же зоні для визначення ризику розходження рубця або розриву матки при спробі вагінальних пологів. Для товщі стінки матки фігурують цифри 2,0-3,5 мм, а для товщі міометрію 1,4-2,0 мм [195, 161]. Мета-аналіз продемонстрував збільшення вірогідності розширення рубця або розриву

матки при товщі нижнього сегменту матки менше ніж 3,1 мм або товщі міометрію в цій же зоні менше 2,1 мм [154].

Таким чином, результати аналізу існуючих публікацій вказують на те, що на фоні збільшення кількості багатоплідних вагітностей, які зумовлюють вищу частоту перинатальної та віддаленої морбідності та летальності, дослідження особливостей виношування та народження ДХДА двієнь є актуальним завданням. Не вирішеними залишаються питання стосовно особливостей протікання перинатального періоду у різностатевих двієнь, впливу на нього використання ДРТ та сурогатного материнства. Остаточо не з'ясована роль плацент, рівнів гормонів та вітаміну D у плодів і породіль у внутрішньоутробній ЗРП та термінах розродження. Немає одностайної думки стосовно можливості використання результатів морфометричних досліджень плацент та материнських факторів для виявлення вірогідності передчасних пологів та народження МГВП.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проведено на базі кафедри акушерства та гінекології №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у КНП КОР «Київському обласному перинатальному центрі». До дослідження залучено 440 жінок, вагітних двійнями протягом 2011– 2020 років. Пацієнтки та їх двійнята, народжені до 2014 року обстежені ретроспективно, в 2014-2020 рр. – проспективно. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених із 186 різностатевих двійнят (42,3 % від загальної кількості двійнят у дослідженні) порівняли із 254 (57,7%) парами одностатевих близнюків. Серед двійнят однієї статі було 136 (30,9% від загальної кількості) пар хлопчиків і 118 (26,8%) пар дівчат. У мета-аналізі, проведеному А.А. Freedman та співавторами [100] в 2018 році, пропорція різних варіантів двінь збігалась із нашим дослідженням [8].

В групі з 254 двінь однієї статі 65 пар (25,6%) були МХ, а 189 (74,4%) – ДХДА [8]. Серед 375 ДХДА двінь різностатевих було 186 (49,6%), одностатевих чоловічої статі – 98 (26,1%), жіночої – 91 (24,3%) [8].

Вік породіль становив 18-47 років. Розподіл жінок за віком та типом двінь представлений на рис. 2.1.

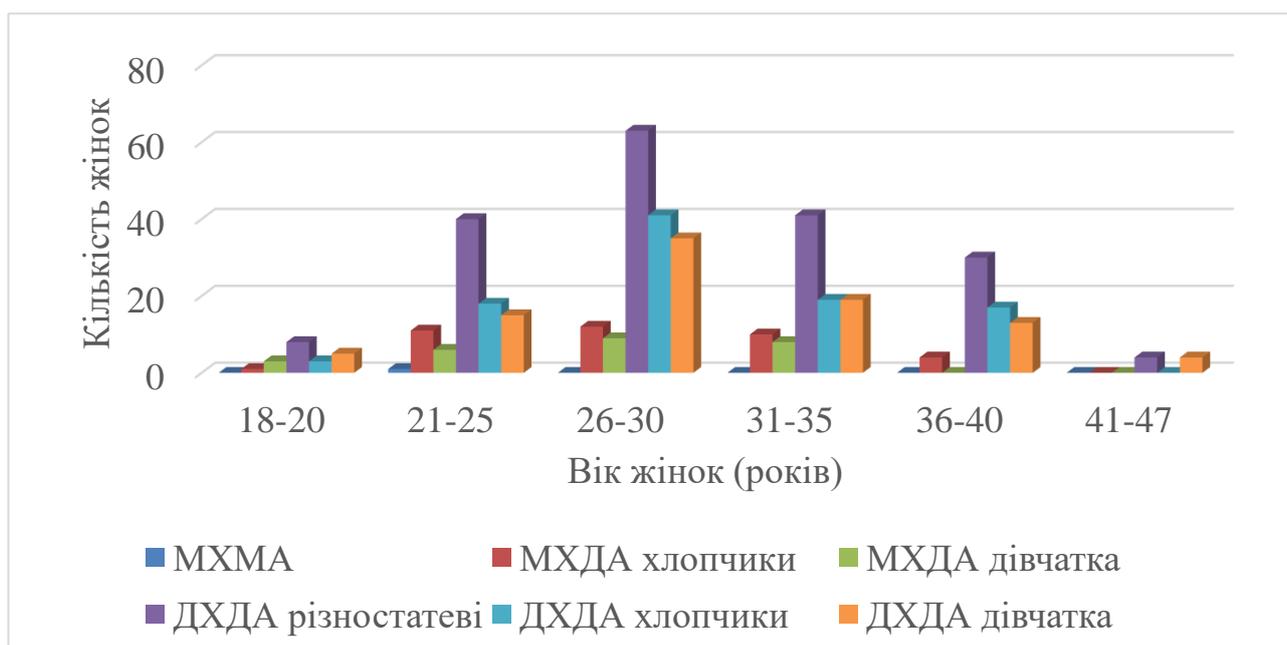


Рис. 2.1 Розподіл жінок за віком та типом двінь

Як видно з діаграми, в усіх групах породілля знаходилися переважно у віці 21-40 років, 79,1% були у віці 21-35 років [8]. Такі антропометричні показники, як зріст, маса тіла та індекс маси тіла (ІМТ) вагітних двійнями, що мали одностатеві та різностатеві плоди не відрізнялись (табл. 2.1). Враховуючи той факт, що в більшості груп змінні мають не симетричний розподіл, дані наведені як Me (Q1; Q3) [8].

Таблиця 2.1.

Зріст, маса тіла та ІМТ жінок в залежності від типу двієнь

Типи двієнь		Кількість n	Зріст (м)			Маса тіла (кг)			ІМТ (кг/м ²)		
			Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
МХДА	Хлопчики	38	1,65	1,61	1,70	79,5	70,5	91,0	28,4	26,0	32,4
	Дівчата	27	1,66	1,62	1,70	73,5	66,0	83,0	26,4	24,5	30,1
ДХДА	Різностатеві	186	1,65	1,62	1,68	78,0	71,4	87,0	28,8	26,0	32,0
	Хлопчики	98	1,65	1,62	1,70	79,0	70,0	89,0	28,8	26,0	31,6
	Дівчата	91	1,67	1,64	1,69	77,0	71,0	85,0	27,8	25,5	31,3
Всього		440	1,65	1,62	1,70	78,0	70,3	87,0	28,7	25,7	31,6

Для проведення множинного порівняння груп використовували критерії Kruskal-Wallis та медіанний, які не виявили різниці між групами (табл. 2.2) [8].

Таблиця 2.2.

Порівняння антропометричних показників породіль в залежності від типу двієнь

Статистичні тести порівняння декількох незалежних груп	Антропометричні показники		
	Зріст	Маса тіла	ІМТ
	p	p	p
Критерій Kruskal-Wallis	0,3780	0,4729	0,3227
Медіанний критерій	0,1492	0,4267	0,8276

У 266 (60,5%) обстежених жінок вагітність наступила природним шляхом. У 174 (39,5%) пацієнок запліднення відбулось з допомогою ДРТ [8].

Майже в половині випадків ДХ двійні (45,6%) були розродженні в термін 37-38 тижнів (рис. 2.2). Найбільша кількість пологів у МХ двієнь відбулась на 37 тижні вагітності, що становило 16,9%. В терміні ≥ 37 тижнів народилось 243 пари (55,2%) [8].

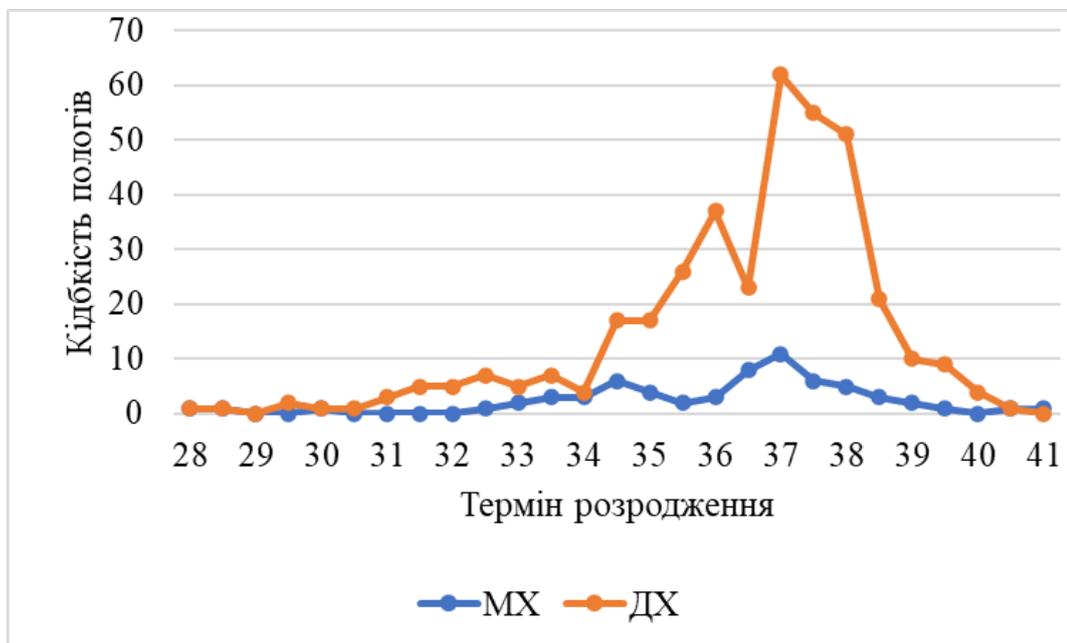


Рис. 2.2. Термін розродження в залежності від хоріальності

Розподіл за терміном пологів одностатевих та різностатевих двієнь представлений на рисунку 2.3.

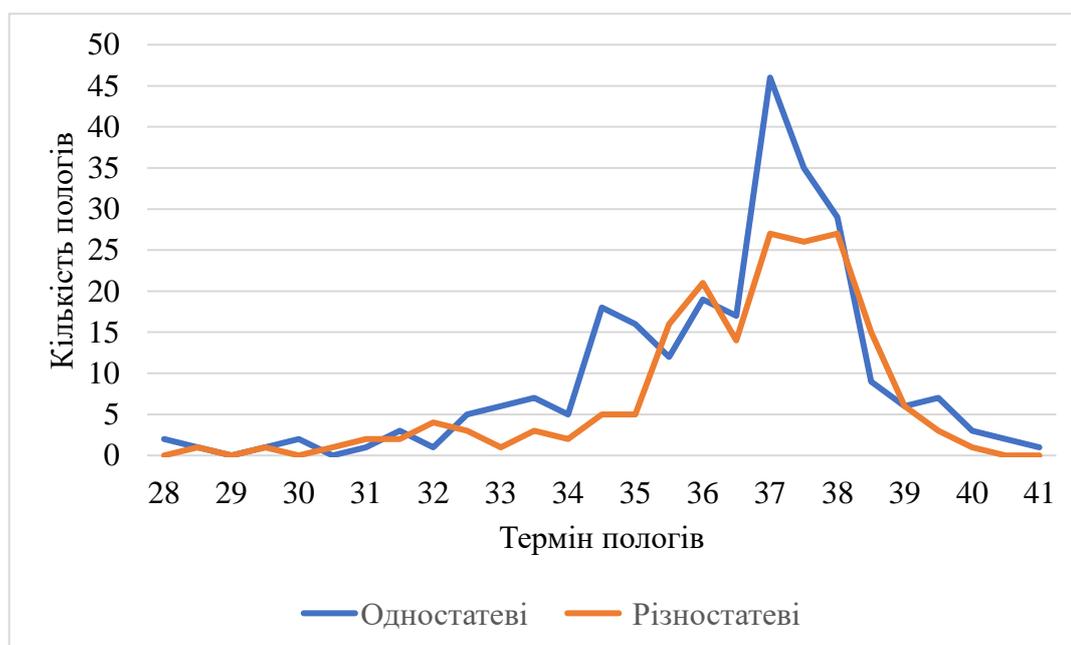


Рис. 2.3. Розподіл одностатевих та різностатевих двієнь за терміном пологів

Найчастіше одностатеві та різностатеві двійні народжувались у терміні між 36 та 38 тижнями гестації.

У 133 жінок в анамнезі вагітностей не було, а у 307 жінок було від 1 до 8 вагітностей (рис. 2.4).

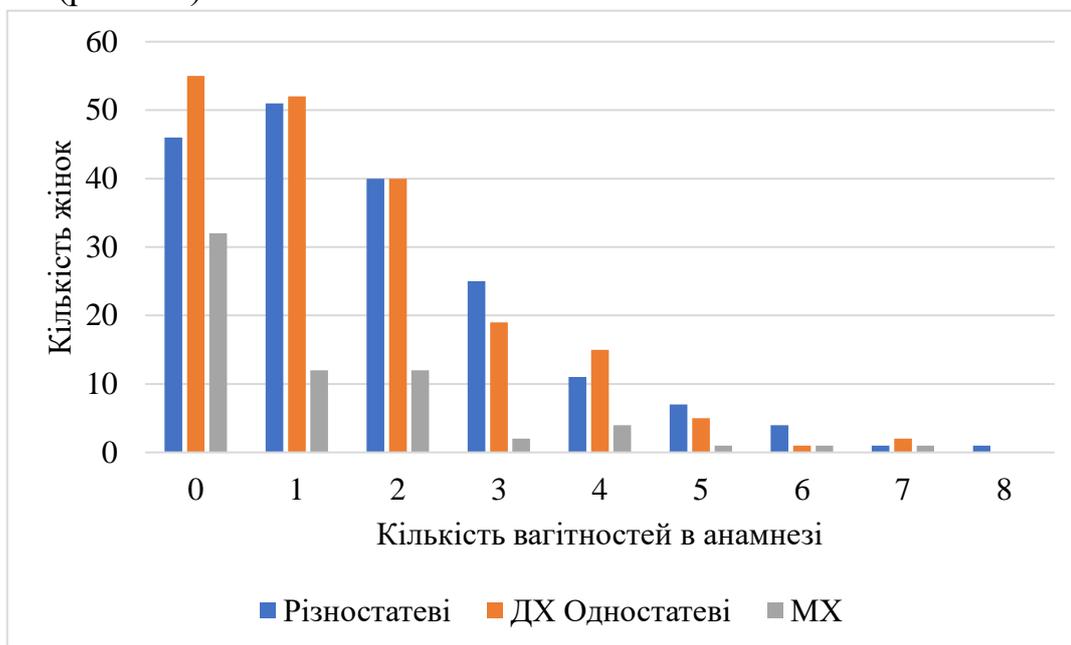


Рис. 2.4. Кількість вагітностей у обстежених пацієнток в анамнезі

Розподіл в залежності від типу двійні та кількості вагітностей в анамнезі наведений на рис. 2.5.

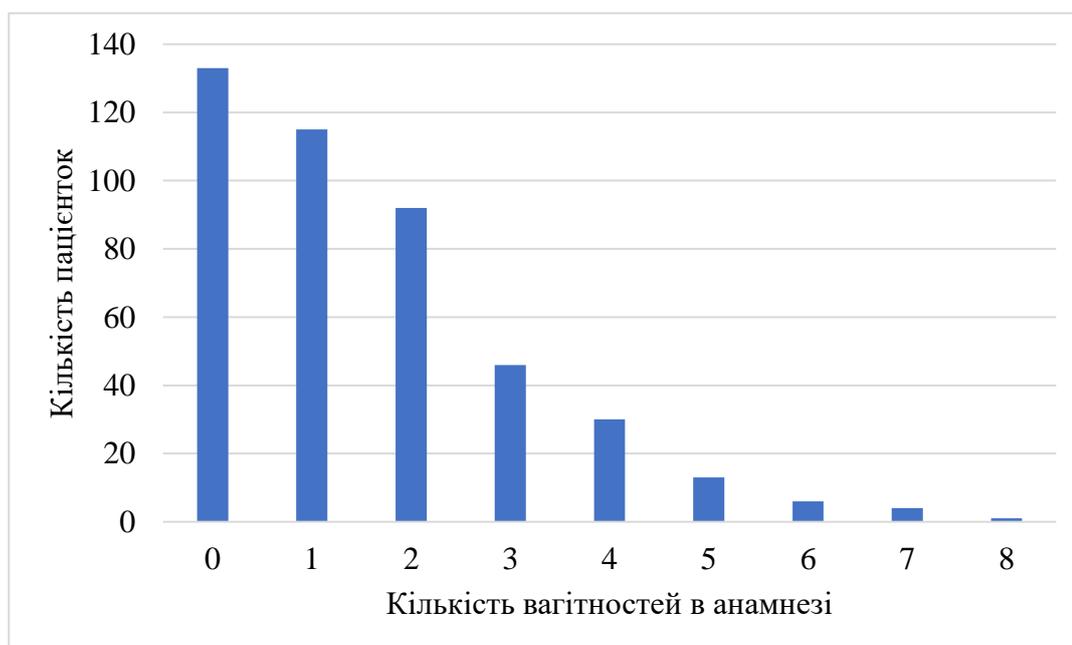


Рис. 2.5. Розподіл пацієнток в залежності від типу двійні та кількості вагітностей в анамнезі

Як видно з діаграм, у 307 обстежених жінок (що складає 69,8% від всієї когорти) вагітність двійнятами була не першою вагітністю. Наведені групи не відрізнялись структурно за відсотком жінок з певною кількістю вагітностей (медіанний критерій $p = 0,8621$, тест Критерій Kruskal-Wallis $p = 0,9198$,) [8].

У 173 (39,3% від загальної кількості) вагітних двійнею не було пологів в анамнезі. У 147 (33,4%) вагітних були одні пологи в анамнезі, у 81 (18,4%) пацієнтки – двоє пологів, у 31 (7,0%) – троє пологів і у 8 (1,8%) – четверо пологів [8].

Представлена на рисунку 2.6 кількість пологів в анамнезі у жінок з різним типом двієнь демонструє однакову тенденцію у всіх трьох групах – частіше за все в анамнезі були лише одні пологи. У жінок з МХ двійнями спостерігалось максимум троє пологів в минулому, у 7 жінок з різностатевими двійнями було аж четверо пологів раніше і одна пацієнтка, що народила двох хлопчиків, теж попередньо народжувала чотири рази.

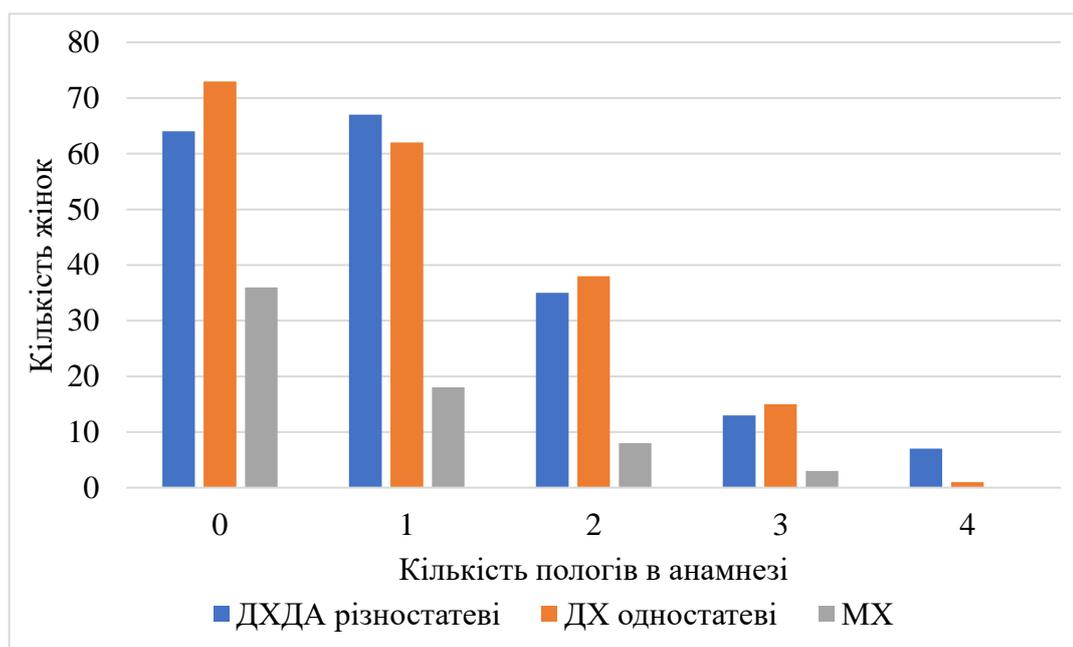


Рис. 2.6. Кількість пологів в анамнезі в залежності від типу двієнь

Серед обстежених жінок багатоплідна вагітність в анамнезі мала місце в 5 (1,1%) випадках.

Сто сімдесят сім (40,2%) жінок розроджено через природні пологові шляхи, кесарів розтин виконано у 254 (57,7%) пацієнток, а комбіновані пологи проведені у 9 (2,0%) жінок. В обстеженій когорті найбільшим відсоток кесаревих розтинів був в

групі ДХДА дівчат – 67% (61 випадок), потім йдуть ДХДА хлопчики – 57,1% (56 жінок), ДХДА різностатеві двійні – 55,4% (103 пацієнтки) і, нарешті, МХ двійні – 52,3% (34 жінки). Комбіновані пологи найчастіше проведені в групі ДХДА двієнь чоловічої статі – 5 (5,1%), на другому місці були різностатеві ДХДА двійні – 3 випадки (1,6%) і на третьому ДХДА двійні жіночої статі – 1 раз (1,1%). У МХ двієнь вони взагалі не зустрічалися.

Крововтрати при розродженні коливалася від 250 до 1500 мл в середньому склала $498,3 \pm 185,61$ мл, при пологах через природні пологові шляхи – в середньому $328,5 \pm 98,79$ мл, оперативна крововтрата дорівнювала $609,3 \pm 135,87$ мл, при комбінованих пологах вона склала $706,7 \pm 119,48$ мл.

При пологах через природні пологові шляхи у жінок, вагітних різностатевими малюками, двічі використані акушерські щипці. Вакуум-екстрактор застосований у однієї жінки з МХ двійнею чоловічої статі. Ручна ревізія порожнини матки через її атонію в ранньому післяпологовому періоді проведена при розродженні трьох ДХДА різностатевих двієнь. Одна надпихова ампутація матки виконана під час кесарева розтину при розродженні ДХДА двійні жіночої статі. Після кесарева розтину для розродження однієї ДХДА різностатевої двійні для зупинки атонічної кровотечі виконана релапаротомія та перев'язка здухвинних та яєчникових артерій. Стерилізація за Мадленнером проведена після розродження однієї ДХДА різностатевої двійні шляхом кесарева розтину.

Обстежено всього 880 малюків: 458 хлопчиків (52,0%) та 422 дівчинки (48,0%). Середня маса тіла всіх малюків при народженні склала $2535,1 \pm 522,32$ г. Середня різниця мас важчого та легшого близнюків в межах пар була $338,6 \pm 280,13$ г. При цьому суттєво не відрізнялася кількість пар, з більшою масою першого плода (226 випадок, 51,4%) та більшою масою другого малюка (214 випадків, 48,6%, $p > 0,1$). Середня маса плодів чоловічої статі ($2589,6 \pm 554,61$ г) була статистично достовірно вищою за масу плодів жіночої статі ($2475,9 \pm 478,52$ г, $p = 0,0012$).

Антропометричні показники дітей в залежності від виду двієнь наведені в таблиці 2.3. Як видно з таблиці, відсутня статистично достовірна різниця в антропометричних показниках між першим та другим плодом в обстежених групах.

Антропометричні показники дітей в залежності від виду двієнь

Види двієнь			n	I плід		II плід		p	
				Маса тіла M ± σ	Довжина M ± σ	Маса тіла M ± σ	Довжина M ± σ	Маса тіла	Дов- жина
Одно- статеві	МХ	Хлоп- чики	38	2347,8 ± 675,72	46,8 ± 5,24	2344,6 ± 589,90	46,3 ± 4,19	0,9827	0,6822
		Дів- чата	27	2344,2 ± 431,18	46,6 ± 3,31	2286,5 ± 512,46	46,5 ± 4,23	0,6560	0,8865
	ДХ	Хлоп- чики	98	2592,7 ± 503,90	48,0 ± 3,93	2614,9 ± 562,08	49,0 ± 3,51	0,7707	0,0569
		Дів- чата	91	2534,2 ± 487,61	47,9 ± 3,46	2428,5 ± 515,34	47,0 ± 4,22	0,1569	0,1260
Різно- статеві	ДХ		186	2605,4 ± 489,10	48,4 ± 3,19	2585,9 ± 492,37	48,4 ± 3,90	0,7016	0,977

Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє наявність статистично достовірної відмінності маси першого плода при різних типах двієнь (рис. 2.7).

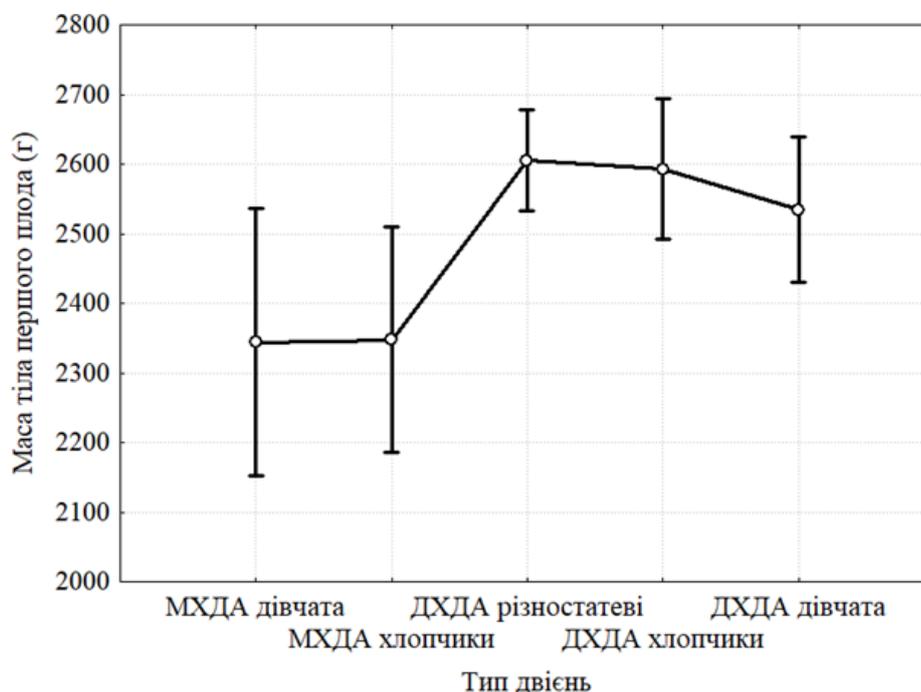


Рис. 2.7. Середні значення маси першого плода при різних типах двієнь.

Вертикальні лінії позначають 0,95 довірчий інтервал.

Поточний ефект: $F(4, 435) = 3,3697$, $p = 0,0099$

Звертає на себе увагу більша маса тіла плодів ДХДА двієнь порівняно з МХ. Аналогічною є ситуація і з масою другого плода (рис. 2.8.)

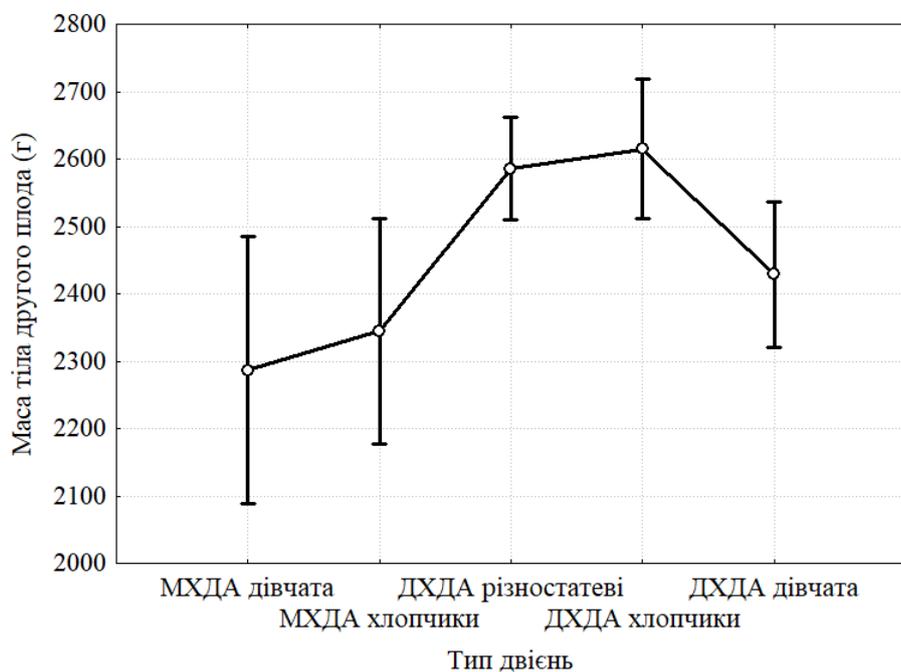


Рис. 2.8. Середні значення маси другого плода при різних типах двієнь
Вертикальні лінії позначають 0,95 довірчий інтервал.

Поточний ефект: $F(4, 435) = 4,6502, p = 0,0011$

Достовірна відмінність виявлена і в зрості першого плода (рис. 2.9).

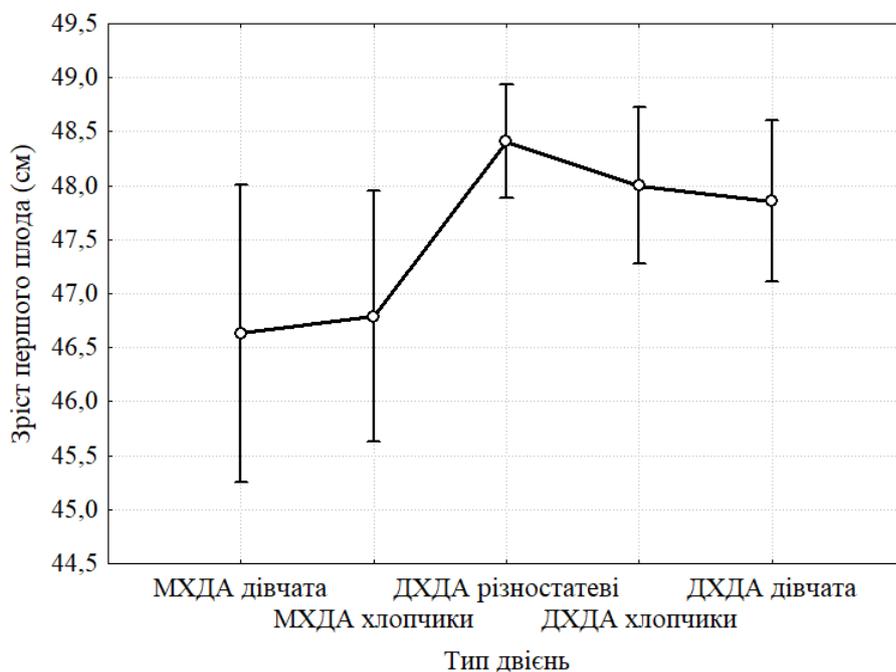


Рис. 2.9. Довжина першого плода при різних типах двієнь.

Вертикальні лінії позначають 0,95 довірчий інтервал.

Поточний ефект: $F(4, 435) = 2,6150, p = 0,0349$

Аналогічно масі він був найбільшим у ДХДА різностатевих двієнь. Довжина другого плода була найбільшою в групі ДХДА хлопчиків (рис. 2.10).

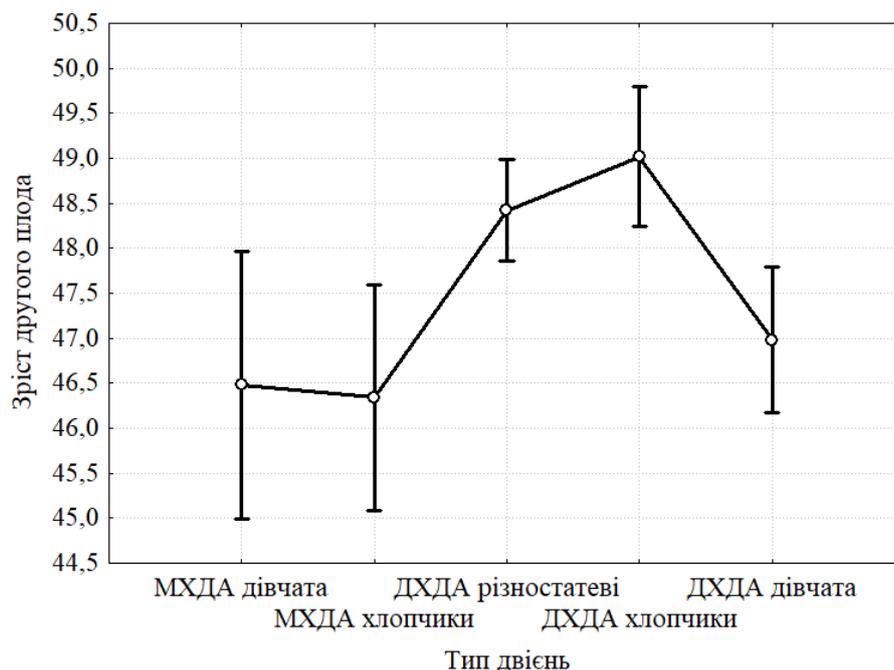


Рис. 2.10. Довжина другого плода в двійні.

Вертикальні лінії позначають 0,95 довірчий інтервал.

Поточний ефект: $F(4, 435) = 6,3933$, $p = 0,0001$.

В обстеженому контингенті городянок було 239, селянок – 201. Представниць розумової праці – 249, фізичної – 89, студенток – 37, непрацюючих на момент пологів – 65. Середня тривалість перебування породіль в стаціонарі склала $15,1 \pm 8,62$ ліжко-днів, коливалася від 3 до 56 ліжко-днів.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Клінічні методи дослідження

При госпіталізації в стаціонар всім пацієнткам обов'язково проводили стандартне клінічне обстеження. При зборі акушерського анамнезу фіксували увагу на наявності сімейного багатопліддя. Детально з'ясовували генез багатопліддя у конкретної пацієнтки. Якщо були використані ДРТ, уточнювали кількість перенесених ембріонів та чи проводилась ембріоредукція. Уточнювали терміни, коли був встановлений факт вагітності двійнею та з'ясована хоріальність. Уточнювали як

при УЗД виглядали плаценти у першому триместрі вагітності. Фіксували всі подробиці протікання вагітностей та ускладнення, що мали місце.

Обов'язкові вимірювання включали масу тіла пацієнток та їх зріст. За формулою, яка рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я, розраховували індекс маси тіла: $ІМТ = (\text{маса тіла, кг})/(\text{довжина тіла, м})^2$.

Вимірювали висоту стояння дна матки та окружність живота.

Проводили рутинне акушерське вагінальне дослідження, а також зовнішнє акушерське дослідження за допомогою прийомів Леопольда.

Оцінку стану плодів на першій та п'ятій хвилині було проведено за шкалою Апгар, представлений в додатку А [30]. Останню вважають ефективним методом прогнозування неонатальної летальності недоношених дітей [68].

2.2.2. Лабораторні дослідження

Визначали групу крові. Виконували загальні аналізи крові та сечі, стандартне біохімічне дослідження крові, включаючи рівень глюкози. Стан системи гемостазу оцінювали на основі часу згортання крові, кількості тромбоцитів, протромбінового індексу, рівня фібриногену. Дослідження крові на трансмісивні інфекції. Бактеріологічне дослідження вагінального та ректального мазків на стрептокок групи В. Дослідження рівня тиреотропного гормону у пацієнток з гіпотиреозом в анамнезі. Імуногематологічне дослідження з метою встановлення можливого імунного конфлікту між матір'ю і дитиною, визначення ризику виникнення гемолітичної хвороби, а, також, з метою проведення профілактики резус-сенсibiliзації.

В пуповинній крові різностатевих близнюків та венозній крові їх матерів проведено визначення рівня прогестерону, естрадіолу, тестостерону за методикою імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми Хема (Хема, Україна).

Основним метаболітом вітаміну D є 25-гідроксівітамін-D (25(OH)D), який відображає сумарну концентрацію вітаміну D в формах D3 (холекальциферол) і D2 (ергокальциферол). Рівень 25(OH)D вважається кращим індикатором вітаміну D в організмі. Його визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням наборів фірми Diagnostic biochem (Канада).

2.2.3. Інструментальні методи дослідження

Всім пацієнткам виконували ЕКГ.

Ультразвукове дослідження робили на апараті Imagio Angile. Обладнання настраювали таким чином, щоб дотримуватися принципів ALARA (As Low As Reasonably Achievable), тобто зменшуючи ультразвукове випромінювання до найменш можливого рівня. Американська FDA обмежує просторово-пікову тимчасову середню потужність ультразвукових датчиків 720 мВт/см^2 . При цій потужності теоретично можливим є підвищення температури плода на 2^0 С . Проте, малоймовірно, що якесь стійке підвищення температури відбудеться в будь-якому окремому анатомічному місці плода. Найменшим ризик підвищення температури є при використанні В-режиму, трошки вищим – при застосуванні кольорового Допплерівського картування та спектрального режиму [12].

Відповідно до рекомендацій International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), хоріонічність оцінювали на основі УЗД, виконаного в строки 11+0 – 13+6 тижнів гестації, оцінюючи товщину мембрани в місці її входження в плаценту. ідентифікували Т або λ -симптоми, а також кількість плацентарних мас. При виконанні першого дослідження пізніше 14 тижнів гестації визначити хоріонічність допомагали підрахунок кількості шарів оболонки та визначення різностатевих близнюків [134].

У пацієнок з ДХДА вагітністю, які знаходилися під наглядом клініки в період вагітності, при відсутності ускладнень УЗД повторювали кожні 4 тижні. При неускладнених МХДА вагітностях – кожні 2 тижні.

Стандартне УЗД у третьому триместрі відповідно до рекомендацій Комітету клінічних стандартів American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) передбачало визначення кількості плодів, оцінку серцевої активності, оцінку кількості амніотичної рідини, розташування плацент/плаценти, біометрію плодів та їх анатомічний розвиток (голова та шия, обличчя, груди, живіт, хребет, геніталії та кінцівки). Одночасно обстежуються матка, її шийка та яєчники матері [15].

Показами для детального анатомічного обстеження плода були відомі або підозрювані анатомічні аномалії плодів, відомий розлад розвитку плодів, генетичні

аномалії або підвищений ризик фетальних анатомічних або генетичних аномалій [15].

Оцінка очікуваної маси плода розраховувалась на основі формули Hadlock, яка включає вимірювання біпаріетального діаметра, окружності голови, окружності живота, довжини стегна [215].

Відповідно до міжнародного консенсусу Delphi в якості самостійного граничного значення затримки розвитку плода приймали очікувану масу плода нижче 3^{го} перцентилю. У випадку, коли окружність живота або очікувана маса плода були нижче 10^{го} перцентилю, про затримку розвитку плода слід думати тільки при наявності інших параметрів (додаток Б).

Починаючи з 20 тижня, проводили Допплерівське дослідження умбілікальних артерій та розраховували дискордантність очікуваної фетальної маси плодів. При МХ вагітностях досліджування пікової систолічної швидкості кровотоку у обох плодів дозволяло рано виявити наявність анемії-поліцитемії близнюків.

Для контролю стану плодів, виявлення ознак їх гіпоксії проводили кардіотокографію. Її результати оцінювали наступним чином: 8-10 балів – стан плода не порушено, 6-7 балів – сумнівний результат, нижче 5 балів – стан плода порушено.

2.2.4. Морфометричне дослідження плодів та плацент

Отримати об'єктивні результати, які можна порівнювати з даними інших дослідників можливо лише за умови, якщо всі будуть дотримуватися певних стандартів вимірювання [136]. Тому при проведенні дослідження керувалися рекомендаціями по оптимізації збору матеріалу при дослідженні плацент, розробленими Amsterdam Placental Workshop Group [56, 149].

Серйозна математична обробка морфометричних показників має сенс лише при проведенні точних вимірювань. Останні займають достатньо багато часу. Проведення розрахунків потребує залучення обчислювальної техніки. Тому ми розробили свій алгоритм обстеження плацент [8, 271, 273]:

1. Плаценти розташовували на рівній горизонтальній поверхні вверх фетальною стороною і фотографували їх цифровою камерою Panasonic DMX LC 15. Стежили за розташуванням камери вертикально над центром об'єкту. Камера мала

бути паралельно до нього. Для калібрування камери зверху плацентарного диска розташовували лінійку або сантиметрову стрічку.

2. Фотографічні зображення використовували для проведення непрямої планіметрії [273]. Усі вимірювання та розрахунки виконували у програмі ImageJ/Fiji 1.46r (NIH Image), яка розробляється та удосконалюється різними спеціалістами на добровільних засадах, тому є у вільному доступі і розповсюджується публічним доменом NIH Image (<http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide>). Зазвичай, реальна плацента має неправильну форму. Порівняння її з колом або еліпсом одразу вносить певну похибку у розрахунки. Тому на знімках обводили контури плаценти (рис. 2.11).

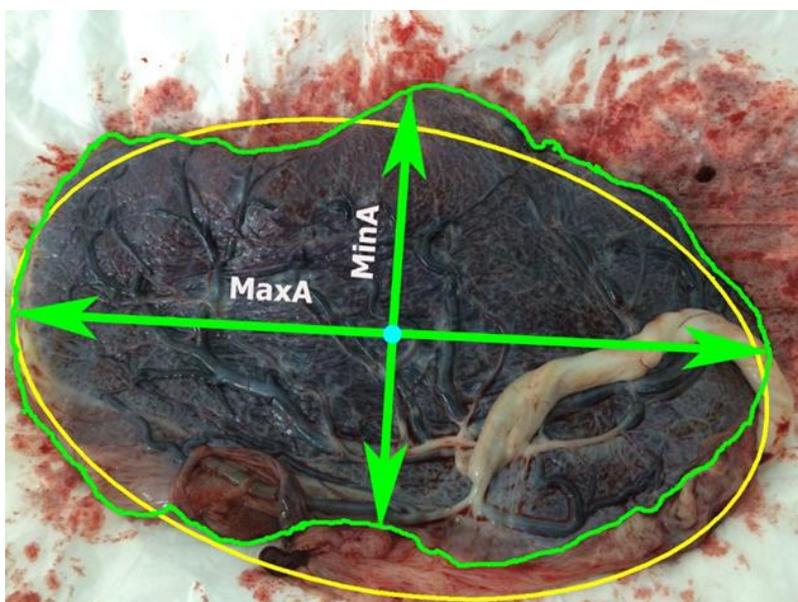


Рис. 2.11. Обведення контуру плаценти та визначення її максимального та мінімального діаметрів

Зелена лінія – зовнішній контур плаценти

● – центроїд плацентарного диску

MaxA – максимальний діаметр плацентарного диску

MinA – мінімальний діаметр плацентарного диску

Жовта лінія – апроксимація форми плаценти до еліпсу

3. Програма розраховувала координати центральної точки фігури, яку називають центроїд. Вона є середнім значенням X та Y координат всіх пікселів у виділенні. Центроїд помічали в ручну великою крапкою.

4. Визначали максимальний діаметр плаценти (MaxA) як відстань між

найвіддаленішими точками її контуру за допомогою опції «діаметр Feret». Він слугував координатною віссю X.

5. Мінімальний діаметр плаценти (MinA) або її ширину вимірювали як найбільший діаметр на осі, перпендикулярній до MaxA. Він виконував роль Y осі координат.

6. Розраховували співвідношення максимального та мінімального діаметрів (AR) за формулою:

$$AR = \frac{MaxA}{MinA} \quad (2.1)$$

Даний показник демонструє відносну асиметрію хоріального диску та може вказувати на внутрішньоматкову рестрикцію його росту. Далі програма розраховувала:

7. Площу плацентарного диску (S) з фетальної сторони в см²;
8. Периметр (Perim) в см;
9. Циркулярність диску плаценти (Circ) за формулою:

$$Circ = 4\pi \times \frac{S}{Perim^2} \quad (2.2)$$

Чим ближче даний показник до 1, тим більше форма об'єкта наближається до кола.

10. Округлість (Round) за формулою:

$$Round = \frac{S}{\pi \times MaxA^2} \quad (2.3)$$

11. Ретельно оцінювали особливості відходження пуповини, наявність кальцинатів. Абсолютне зміщення точки вrostання пупкового канатика (ACD) визначали як відстань від цього місця до центроїду (рис. 2.12) [271].



Рис. 2.12. Вимірювання абсолютного зміщення точки вrostання пупкового канатика

↔ – абсолютне зміщення точки фіксації пуповини від центроїду

Жовта лінія – контур плаценти

12. Центроїд не завжди збігається з діаметрами плаценти, так само як і діаметри не обов'язково перехрещуються на рівні своїх центрів. Вектор зміщення точки фіксації від центроїда визначали як різницю їх координат на осі X та Y (рис. 2.13). Вимірювали його в сантиметрах і представляли як відсоток від половини відповідного діаметра:

$$XCD (\%) = \frac{X_{ц} - X_{п}}{0,5 \times MaxA} \times 100 \quad 2.4$$

$$YCD (\%) = \frac{Y_{ц} - Y_{п}}{0,5 \times MinA} \times 100 \quad 2.5$$

Де: $X_{ц}$ – проекція центроїда на вісь X

$X_{п}$ – проекція точки фіксації пуповини на вісь X

$Y_{ц}$ – проекція центроїда на вісь Y

$Y_{п}$ – проекція точки фіксації пуповини на вісь Y

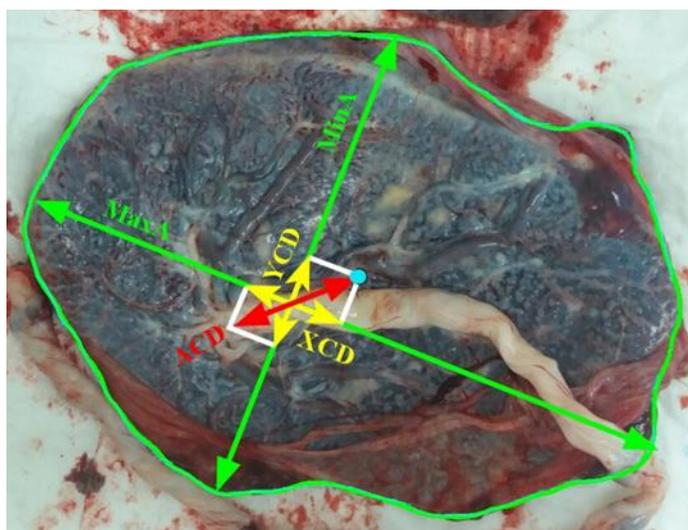


Рис. 2.13. Вимірювання морфометричних показників на цифровій фотографії плаценти

Зелена лінія – зовнішній контур плаценти

● – центроїд плацентарного диску

ACD – абсолютне зміщення точки вrostання пупкового канатика

MaxA – максимальний діаметр плацентарного диску

MinA – мінімальний діаметр плацентарного диску

XCD – проекція зміщення точки фіксації пуповини на вісь X

YCD – проекція точки фіксації пуповини на вісь Y

13. Рахували оболонки між плацентами, виявляли їх «окремі дольки».

14. Товщу плаценти (Н) вимірювали в найтовщому місці, вертикально проколюючи плаценту наскрізь голкою або дерев'яною паличкою. Потім вимірювали довжину заглиблення голки (рис. 2.14).

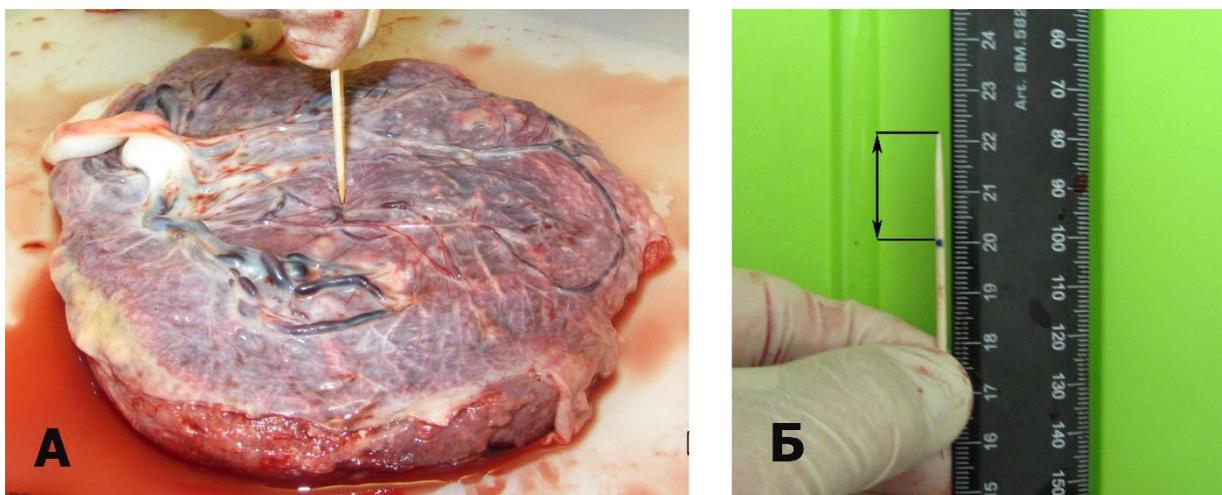


Рис. 2.14. Вимірювання товщини плаценти

А – проколювання на всю товщу дерев'яною паличкою,

Б – вимірювання довжини заглиблення палички

15. Об'єм плаценти (V) визначали, занурюючи її в прозору мірну посудину з рідиною (рис. 2.15).

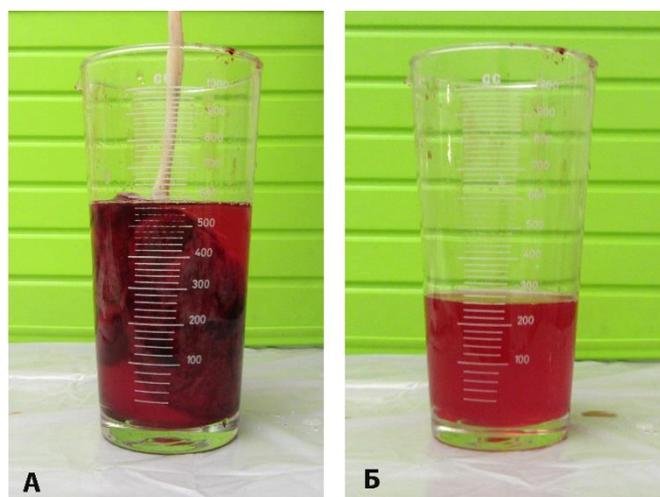


Рис. 2.15. Вимірювання об'єму плаценти

А – плацента в мірній колбі з розчином,

Б – залишок розчину після виймання плаценти

16. Тричі проводили зважування на каліброваних вагах з точністю до грама. Розраховували середнє значення, яке використовували для подальших розрахунків.

Масу плацент визначали протягом однієї години після пологів. Перед зважуванням для отримання точних результатів плаценти готували за методикою, описаною R.A. Molteni et al [191]. Акуратно видаляли оболонки плода, відрізали пуповину на відстані 1 см від місця її фіксації до плацентарного диску. Видаляли всю кров з поверхневих фетальних судин та згортки крові на материнській поверхні.

При зрощених плацентах перед проведенням вимірювань їх попередньо обережно розділяли вздовж лінії зрощення.

Дані про передлежання плодів були взяті з історій хвороби. Фіксувалися всі ускладнення в пологах, їх тривалість та інтервал між народженням першого та другого дітей. Вимірювали параметри новонароджених (вага, зріст). Малюки були оцінені за шкалою Апгар на 1 хв та 5 хв.

Кількісну оцінку крововтрати під час вагінальних пологів та кесарева розтину проводили з урахуванням рекомендацій Американського коледжу акушерів та гінекологів [71]. Вона передбачає використання прямого вимірювання акушерської крововтрати (кількісна крововтрата) та протоколи збору та оцінки сумарної втрати крові після пологів.

Оцінку адекватності «харчування» плодів проводили за допомогою фето-плацентарного індексу (ФПІ) [274]:

$$\text{ФПІ} = \frac{m_{\text{дит}}}{m_{\text{пл}}} \quad (2.5)$$

Де: $m_{\text{дит}}$ – маса дитини при народженні

$M_{\text{пл}}$ – маса плаценти

Відповідно до міжнародних стандартів була проведена оцінка маси тіла новонароджених [262] (додаток В). Автори міжнародного проекту INTERGROWTH-21st пропонують застосовувати розроблені ними стандарти, які є аналогічними до стандартів ВООЗ, так як застосування місцевих карт у країнах із недостатньо розвиненою медичною системою призводить до надання неоптимальної медичної допомоги [205]. Дискордантність маси тіл плодів (ДМТП) при народженні розраховували за формулою [52]:

$$\text{ДМТП} = \frac{\text{маса тіла більшого близнюка} - \text{маса тіла меншого близнюка}}{\text{маса тіла більшого близнюка}} \times 100$$

Ступінь різниці мас тіл близнюків оцінювали наступним чином [268]:

- 1) – 10% різниця в масі тіла – плоди конкордантні;
- 2) – 10-20% – фізіологічна невідповідність;
- 3) – більше 20% – патологічна невідповідність.

2.2.5. Методи статистичної обробки

Для статистичної обробки даних використовували програму Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). У монографії А.А. Халафяна [11] детально пояснено як працювати із статистичним пакетом Statistica. Вибір статистичних методів залежав від нормальності вибірки, яку оцінювали по частотним гістограмам та W тесту Shapiro-Wilk. Останній застосовують при невідомому середньому та стандартному відхиленні в вибірках середнього та малого розміру ($n \leq 2000$) [4, 252].

Нормально розподілені вибірки характеризували через середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Двобічний двовибірковий t-критерій Student (t) використовували для оцінки достовірності різниці між двома незалежними вибірками з нормальним розподілом. Порівняння декількох груп з нормальним розподілом проводили шляхом дисперсійного аналізу (ANOVA). Несиметричні вибірки характеризували через медіану (Me), нижній (Q_1) і верхній (Q_3) квантили і представляли як $Me (Q_1; Q_3)$.

Ступінь взаємозв'язку між кількісними змінними, що розподілені нормально, оцінювали шляхом обчислення коефіцієнта лінійної кореляції Pearson (r). Непараметричний тест Kolmogorov-Smirnov застосовували для порівняння двох незалежних групи, які не відповідали нормальному розподілу. Різницю між трьома та більше групами перевіряли шляхом рангового дисперсійного аналізу за Kruskal-Wallis. Останній є непараметричною альтернативою одномірному (міжгруповому) дисперсійному аналізу. Інтерпретація критерія Kruskal-Wallis подібна до параметричного одномірного дисперсійного аналізу, за виключенням того, що цей критерій заснований скоріше на рангах, ніж на середніх [253].

Відношення шансів (OR) розраховували за наступною формулою:

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a * d}{b * c}$$

Де: a/c – шанс виникнення події в обстеженій групі;

b/d – шанс виникнення події в контрольній групі.

Формула для розрахунку значення верхньої та нижньої межі 95% ДІ:

$$ДІ = \exp(\log(OR) \pm 1,96 \cdot \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d})$$

Якщо 95% ДІ включає 1, тобто верхнє значення більше 1, а нижнє менше 1, робили висновок про відсутність статистичної значущості між фактором та виходом при рівні значущості $p > 0,005$.

Відносний ризик (RR та його стандартну похибку (SE) розраховували за методикою [23]:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Де: a – кількість негативних ефектів в дослідженій групі;

b – кількість випадків без негативних ефектів в дослідженій групі;

c – кількість негативних ефектів в групі порівняння;

d – кількість випадків без негативних ефектів в групі порівняння.

$$SE \{ \ln(RR) \} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a+b} - \frac{1}{c+d}}$$

За методикою [79] розраховували 95% ДІ:

$$95\% \text{ ДІ} = \exp(\ln(RR) - 1,96 \times SE\{\ln(RR)\}) \text{ до } \exp(\ln(RR) + 1,96 \times SE\{\ln(RR)\})$$

Множинний лінійний регресійний аналіз проводили для дослідження впливу декількох незалежних змінних на залежну.

Задля уникнення мультиколінеарності проводили оцінку рівня парної кореляції між змінними ($r > 0,7$ – сильний зв'язок). Потім обчислювали дисперсійно-інфляційний фактор (VIF) для кожного з предикторів лінійної регресійної моделі за формулою:

$$VIF = \frac{1}{1 - R_j^2}$$

Де R_j^2 є коефіцієнт детермінації змінної j відносно інших незалежних змінних. Вважається, що змінні, VIF-фактор яких більший за 10, є мультиколінеарними [308].

Для побудови правила класифікації: встановлення залежності категорійної змінної від неперервних та категорійних ознак, – проводили дискримінантний аналіз. За критичний обирали рівень значущості $p \leq 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ РІЗНОСТАТЕВИХ
ДИХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЄНЬ

3.1. Порівняльний аналіз особливостей перебігу пологів дихоріальних діамніотичних різностатевих двієнь з дихоріальними одностатевими та монохоріальними двійнями

При багатоплідній вагітності завжди виникають два важливі запитання – в який термін та яким чином проводити розродження.

В багатьох протоколах розродження ДХДА вагітності рекомендоване в 38 тижнів, МХДА – 36 тижнів (для запобігання ускладнень), а МХМА – в 32-34 тижні [243]. Більш того, розродження ДХДА двієнь в термін 37-38 тижнів пов'язане не тільки з мінімальною вірогідністю перинатальної летальності (0,7%), а і найнижчою частотою спеціальних потреб при освіті, зумовлених розумовою відсталістю, дислексією, фізичними та руховими порушеннями, мовними розладами, аутизмом, соціальними, емоційними та поведінковими труднощами [194]. Американський коледж акушерів та гінекологів (ACOG) пропонує проводити пологи у ДХДА пар на 38 + 0 та 38 + 6 тижні гестації [70].

При наявності внутрішньоутробної затримки росту одного з ДХДА плодів оптимальним строком розродження вважають 35 тижнів. В цей термін спостерігається найкращий баланс між ризиком внутрішньоутробної смерті та ускладненнями передчасних пологів [83]. При ускладненні вагітності легкою ПЕ оптимальним вважають термін 36 тижнів .

Частота планових та вимушених невідкладних КР при багатоплідній вагітності вища, ніж при одноплідній. Проте є дані стосовно високої вірогідності вдалих вагінальних пологів при ДХДА двійнях та низькій частоті невідкладних КР в процесі розродження [233].

Тому було вирішено дослідити в які терміни, зазвичай, проходять спонтанні вагінальні пологи та які фактори вимушують провести КР. Проведене порівняння терміну розродження в залежності від статі плодів різних варіантів ДХДА двієнь та

МХДА близнюків. Було порівняно п'ять груп: з різностатевими ДХДА близнюками, одностатевими ДХДА близнюками жіночої статі, одностатевими ДХДА близнюками чоловічої статі, МХДА близнюками жіночої статі та МХДА близнюками чоловічої статі. Строки спонтанного вагінального розродження представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Строки спонтанного вагінального розродження двієнь в залежності від статі та хоріонічності

№	Варіанти двієнь	Стать плодів	n	Термін розродження (тижні)			p
				Міні-мальний	Макси-мальний	М ± σ	
1	ДХДА	д+х	45	30,5	39,0	35,7±2,23	p ₁₋₂ =0,1055 p ₁₋₃ =0,9035 p ₂₋₃ =0,1779 p ₄₋₅ =0,1570 p ₁₋₄ =0,0788 p ₁₋₅ =0,9423 p ₂₋₄ =0,7231 p ₂₋₅ =0,2180 p ₃₋₄ =0,1418 p ₃₋₅ =0,8794
2		д+д	28	28,0	39,5	36,7 ± 2,74	
3		х+х	37	27,0	38,5	35,8 ± 2,55	
4	МХДА	д+д	11	34,0	39,5	37,0 ± 1,52	p ₃₋₄ =0,1418 p ₃₋₅ =0,8794
5		х+х	20	28,5	41,0	35,7 ± 2,79	
	Всього		141	27,0	41,0	36,0 ± 2,48	

Як видно з таблиці, достовірної різниці в терміні народження між групами не виявлено. Середній термін спонтанного вагінального розродження всіх МХДА становить $36,1 \pm 2,47$ тижнів, тобто відповідає міжнародним рекомендаціям. В той же час середня тривалість гестації ДХДА двієнь менше за оптимальну ($36,0 \pm 2,49$ тижнів), при чому при всіх варіантах за статтю плодів.

Пологи в термін до 37 тижнів мали місце у 68 (48,2%) двієнь, а в термін до 32 тижнів – у 20 (14,2%) пар (табл. 3.2). Не виявлено різниці в частоті передчасних пологів (до 37 тижнів) між ДХДА та МХДА двійнями (OR 0,84; 95% ДІ: 0,38-1,87, $p > 0,05$). В той же час шанси на передчасні пологи всередині групи ДХДА двієнь були вищими серед різностатевих пар. По відношенню до дівчачих одностатевих двієнь – трохи більше як в 4 рази (OR 4,12; 95% ДІ: 1,49-11,39, $p < 0,05$). Порівняно з чоловічими одностатевими двійнями – приблизно в 2 рази (OR 2,16; 95% ДІ: 0,89-5,25, $p > 0,05$), проте в останньому випадку різниця не була статистично достовірною.

Кількість передчасних спонтанних вагінальних пологів у різних двієнь

Варіанти двієнь	Стать плодів	n	Термін розродження (тижні)			
			До 37		До 32	
			n	%	n	%
ДХДА	д+х	45	28	62,2	3	6,7
	д+д	28	8	28,6	4	14,3
	х+х	37	16	43,2	2	5,4
	Разом	110	52	47,3	9	8,2
МХДА	д+д	11	3	27,3	0	0
	х+х	20	13	65,0	1	5
	Разом	31	16	51,6	1	3,2
Всього		141	68	48,2	20	14,2

До теперішнього дня дебатуються доцільність рутинного скринінгу довжини шийки матки при двійнях. Його проведення може допомогти визначити групу пацієнок, яким доцільно призначити прогестерон та песарій.

3.2. Біохімічне дослідження пуповинної крові різностатевих ДХДА близнюків та їх матерів

Беручи до уваги, що вагітні жінки відносяться до групи ризику виникнення дефіциту вітаміну D, вивчена його концентрація в сироватці венозної крові 45 жінок, що виношували різностатеві двійні, та пуповинній крові їх малюків в кінці спонтанних вагінальних пологів. У 15 (33,3%) з них виявлений достатній рівень вітаміну D. З'ясовано, що концентрація 25(OH)D у 28 породіль, які народили в термін < 37 тижнів, була статистично меншою ($p = 0,0330$) за рівень цього вітаміну у 17 жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів (табл. 3.3).

В групі передчасних пологів більшим був відсоток пацієнок з недостатністю/дефіцитом вітаміну D (78,6%) порівняно з групою пологів в терміні (47,0%, $p < 0,05$).

Концентрація вітаміну D у вагітних та виношуваних ними різностатевих близнюків

Показник		< 37 тижнів	≥ 37 тижнів	p
Матері		n = 28	n = 17	
25(OH)D M ± σ (нг/мл)		22,5 ± 12,90	32,9 ± 18,81	0,0330 ^a
Відповідно класифікації стану n (%)	Достатній (30-100 нг/мл)	6 (21,4%)	9 (52,9%)	< 0,05 ^b
	Недостатність (10-29 нг/мл)	12 (42,9%)	3 (17,6%)	
	Дефіцит (< 10 нг/мл)	10 (35,7%)	5 (29,4%)	
Пуповинна кров		56	34	
25(OH)D M ± σ (нг/мл)		24,6 ± 12,41	35,6 ± 17,16	0,0007 ^a
Відповідно класифікації стану n (%)	Достатній (30-100 нг/мл)	19 (33,9%)	19 (55,9%)	< 0,05 ^b
	Недостатність (10-29 нг/мл)	16 (28,6%)	9 (26,5%)	
	Дефіцит (< 10 нг/мл)	21 (37,5%)	6 (17,6%)	

Примітки: а – тест Student, б – Chi-square тест

Рівень 25(OH)D в пуповинній крові передчасно народжених близнюків (< 37 тижнів) теж був нижчим за відповідний показник у дітей, народжених в термін (p = 0,0007). В обох групах концентрація вітаміну D в пуповинній крові перевищувала останню у венозній крові матерів, проте різниця не була статистично достовірною (p = 0,4747 та p = 0,6211, відповідно). Як і у матерів, відсоток дітей з недостатністю/дефіцитом вітаміну D превалював в групі, народженій до 37 тижня (66,1%) порівняно з народженими на 37 тижні та пізніше (44,1%, p < 0,05). В обох

групах виявлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D у матерів та їх дітей (при дострокових пологах $r = 0,55$, $p = 0,0024$), при пологах в термін – $r = 0,84$, $p < 0,0001$). Сильнішою вона була в групі жінок, які народили дітей в строки ≥ 37 тижнів. Не виявлено кореляції між рівнем 25(OH)D у матерів та ПЕ, ГД і тютюнопалінням. В крові породіль, які виношували різні види дихоріальних двієнь, та пуповинній крові народжених ними близнюків дослідили концентрацію прогестерону, естрадіолу та тестостерону (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вміст прогестерону, естрадіолу та тестостерону в венозній крові породіль та пуповинній крові, народжених ними близнюків

Тип двійні	Об'єкт дослідження	Прогестерон нмоль/л	Естрадіол нмоль/л	Тестостерон нмоль/л
ДХДА різностатеві n = 34	Матір	459,1 ± 61,30	18,4 ± 4,08	2,5 ± 1,60
	Хлопчик	528,3 ± 26,76	20,6 ± 3,03	5,0 ± 2,05
	Дівчинка	537,9 ± 25,37	19,0 ± 4,33	3,6 ± 1,60
ДХДА Одностатеві чоловічої статі n = 18	Матір	475,8 ± 74,95	16,4 ± 6,86	2,3 ± 1,57
	I плід	518,9 ± 37,21	21,6 ± 3,20	4,5 ± 2,36
	II плід	506,8 ± 40,92	22,3 ± 3,28	4,4 ± 2,03
ДХДА Одностатеві жіночої статі n = 18	Матір	453,3 ± 26,04	15,7 ± 6,27	1,5 ± 1,27
	I плід	534,5 ± 38,91	20,3 ± 0,56	2,0 ± 0,70
	II плід	548,1 ± 19,53	24,4 ± 2,04	2,3 ± 0,24

В цілому, рівень всіх досліджених гормонів був вищим в пуповинній крові порівняно з венозною кров'ю матерів (p від $< 0,0001$ до $0,0006$).

Однофакторний дисперсійний аналіз не виявив достовірної різниці в концентрації статевих гормонів в крові породіль, які виношували різні варіанти дихоріальних двієнь (прогестерон – $p = 0,7847$, естрадіол – $p = 0,5480$, тестостерон – $p = 0,5809$). В групі різностатевих двієнь рівень прогестерону у матерів трохи перевищував референтні значення (422,5 нг/мл). В пуповинній крові обох плодів він був статистично вище ($p < 0,0001$) за концентрацію в венозній крові їх матерів (рис.

3.1). Дещо вищий рівень у дівчат порівняно з хлопчиками не досягав статистичної значущості ($p = 0,7947$).

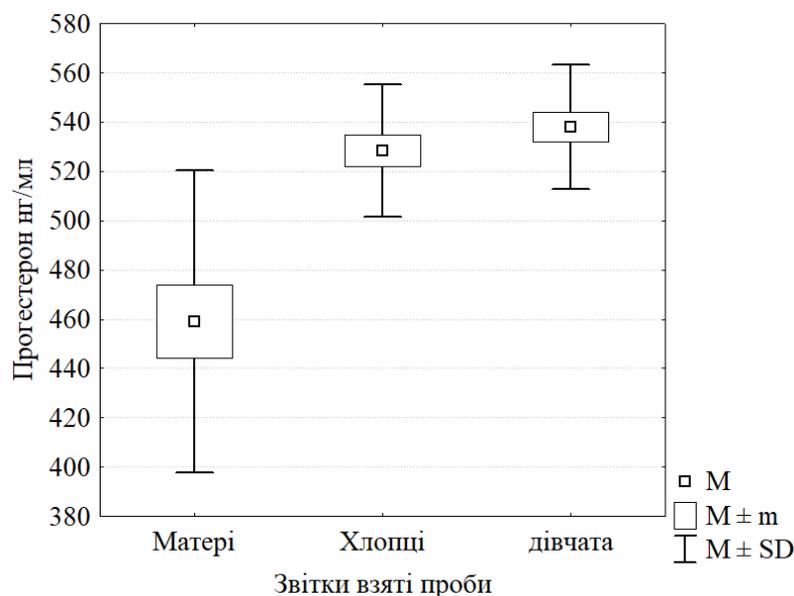


Рис. 3.1. Рівень прогестерону в материнській та пуповинній крові різностатевих дихоріальних двієнь

В різностатевих парах рівень естрадіолу був трохи більшим в пуповинній крові хлопчиків, проте статистично не відрізнявся від показників у матерів ($p = 0,2554$) та дівчат ($p = 0,8264$). У плодів чоловічої статі тестостерон достовірно перевищував концентрацію у матерів ($p = 0,0004$) та у дівчат ($p = 0,0379$).

Не знайдено достовірної відмінності в концентрації прогестерону та естрадіолу у плодів різних груп. А от тестостерон був меншим у дівчат з одностатевих пар порівняно з одностатевими чоловічими та різностатевими двійнями ($p = 0,0283$ та $p = 0,0285$, відповідно), а також хлопчиками з різностатевих пар ($p = 0,0094$). Практично на однаковому рівні була концентрація цього гормону у хлопчиків з одностатевих ДХ ($4,4 \pm 2,12$ нмоль/л) та різностатевих двієнь ($5,0 \pm 2,05$ нмоль/л, $p = 0,7300$). У матерів різностатевих двієнь виявлена помірна позитивна кореляція між рівнями естрадіолу та прогестерону ($r = 0,6215$, $p = 0,0077$). У матерів одностатевих двієнь кореляції рівня статевих гормонів не виявлено. Знайдена пряма сильна кореляція рівня тестостерону в пуповинній крові хлопчиків з різностатевих двієнь з їх масою при народженні ($r = 0,6795$, $p = 0,0027$) та об'ємом їх плацент ($r = 0,7001$, $p = 0,0018$). Виявлений також

середньої сили негативний зв'язок між естрадіолом та масою новонароджених чоловічої статі та об'ємом їх плацент ($r = -0,5133$, $p = 0,0351$ та $r = -0,5126$, $p = 0,0354$ відповідно). Аналогічної залежності з концентрацією гормонів в материнській крові не було. Концентрація прогестерону в пуповинній крові дівчат з різностатевих пар знаходиться в помірному позитивному зв'язку з об'ємом плацент та масою новонароджених ($r = 0,5073$, $p = 0,0377$ та $r = 0,4905$, $p = 0,0456$). Також виявлена позитивна залежність між масою дівчат з різностатевих двієнь та рівнем тестостерону в крові матерів.

В пуповинній крові одностатевих чоловічих пар концентрація тестостерону знаходилася в позитивній залежності від маси тіла дітей при народженні ($r = 0,6598$, $p = 0,0029$), маси плацент ($r = 0,7179$, $p = 0,008$) та їх об'єму ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$).

Дещо інша залежність вмісту гормонів в пуповинній крові спостерігалася в одностатевих жіночих двійнях. Мав місце позитивний зв'язок маси плодів та концентрації прогестерону ($r = 0,6962$, $p = 0,0013$). Паралельно з вітаміном D проведено вивчення рівня вказаних гормонів в крові 28 жінок, які народили двійні в термін < 37 тижнів та 17 жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів, та пуповинній крові їх дітей (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Концентрація статевих гормонів в крові матерів дихоріальних двієнь в залежності від терміну гестації

Показник	< 37 тижнів n = 28 M \pm σ	≥ 37 тижнів n = 17 M \pm σ	p
Прогестерон нмоль/л	420,7 \pm 53,93	504,6 \pm 24,94	$< 0,0001^*$
Естрадіол нмоль/л	15,9 \pm 4,38051	20,3 \pm 2,74	0,0003*
Тестостерон нмоль/л	2,1 \pm 1,56	2,3 \pm 1,51	0,5600

Примітка: * – статистично достовірна різниця.

Як видно з таблиці 3.5, у матерів, які народили в термін ≥ 37 тижнів, достовірно вищими були концентрації прогестерону та естрадіолу, що може вказувати на важливість підтримання достатнього рівня цих гормонів для виношування вагітності.

Беручи до уваги вище наведені рекомендації стосовно найбільш безпечних строків розродження різностатевих ДХДА двієнь, а також результати біохімічного дослідження пуповинної крові різностатевих ДХДА близнюків, нами запропонована методика, направлена на продовження терміну вагітності, яка випробувана на 35 пацієнтках.

На початку третього триместру проводили визначення рівня вітаміну D у венозній крові жінок, вагітних двійнями. В залежності від рівня забезпеченості пацієнток вітаміном D призначали його профілактичну або лікувальну дозу. При достатньому рівні вітаміну D в венозній крові жінок, призначали його в профілактичній дозі 600 МО/добу, при недостатності дозу підвищували до 1000 МО/доба, при дефіциті – 4000 МО/доба. Одночасно призначали прогестерон в дозі 200 мг. Проведення запропонованих заходів дозволило дещо відтермінувати дату спонтанних вагінальних пологів (рис. 3.1).

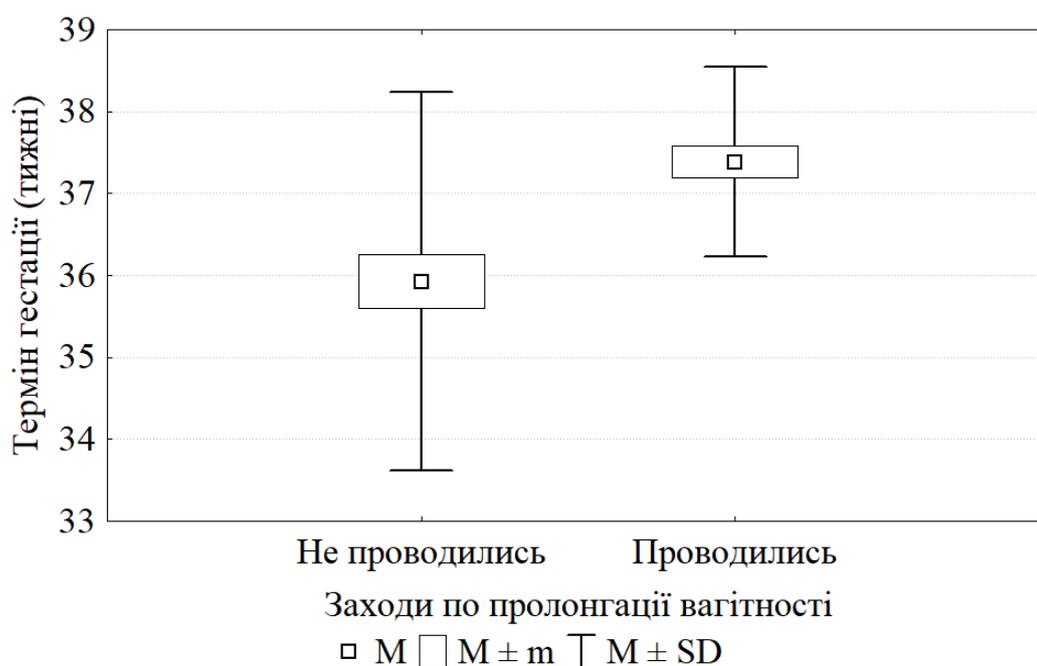


Рис. 3.2. Строки спонтанного вагінального розродження різностатевих ДХДА двієнь в залежності від використання заходів для пролонгації вагітності

Різниця між групами, що не отримували зазначену терапію ($n = 45$) та отримували її ($n = 35$) була статистично достовірною ($35,9 \pm 2,31$ та $37,4 \pm 1,16$ тижнів, $p = 0,001$). У 21 (60%) обстеженого з групи, що отримувала терапію для пролонгації вагітності, термін пологів точно збігався з бажаним строком.

Середнє значення концентрації вітаміну D в венозній крові матерів на фоні проведеної терапії показало $32,9 \pm 11,06$ нг/мл, що відповідає достатньому рівню. Відповідно до класифікації стану достатній рівень був у 19 (54,3%) жінок, недостатність – у 12 (34,3%) та дефіцит – у 4 (11,4%) породіль.

3.3. Способи розродження різностатевих двієнь та порівняльний аналіз маси плодів

При різностатевих ДХДА вагітностях загалом вагінальні пологи відбулися в 80 (43,0%) випадках, шляхом кесарева розтину – в 103 (55,4%) та комбіновані – у 3 (1,6%) жінок. Спонтанні вагінальні пологи обох плодів були успішними у 74 жінок, інструментальні вагінальні пологи – в 6 (7,5%) випадках.

Вибір способу розродження проводили з урахуванням наступних факторів: передлежання плодів, особливо першого; маса плодів; розрахункова різниця їх мас за даними УЗД; маса тіла та загальний стан матері; наявність пологів в анамнезі. Останній критерій зумовлений тим, що, за літературними даними, жінки, що народжують вперше, менш вірогідно зможуть народити двійню вагінально [247].

Безумовно, в першу чергу, спиралися на передлежання плодів. В обстеженій групі ДХДА різностатевих двієнь на момент пологів головне передлежання обох близнюків мало місце в 87 (46,8%) випадках, потиличне передлежання першого плода та неголовне другого – в 31 (16,7%), не головне першого з плодів та головне другого – у 43 (23,1%) жінок. В 25 (13,4%) випадках обидва плоди були в неголовному передлежанні. Таким чином, 56 (30,1%) других плодів були у неголовному передлежанні на початку пологів, а 130 (69,9%) – у головному передлежанні.

При головному передлежанні обох різностатевих плодів в незалежності від їх ваги та відсутності інших протипоказань питання вирішували на користь вагінальних

пологів (57 випадків), які успішно проведені у 56 жінок (98,2% від 57 та 64,4% від всіх жінок з таким передлежанням плодів).

З літератури відомо, що приблизно в 20% випадків другий плід може змінити своє положення після народження першого [43]. Тому при неголовному передлежанні тільки другого плода у 18 (58,1%) з 31 ДХДА різностатевої двійні проведена спроба вагінального розродження, яка виявилася успішною в 16 (88,9%) випадках. Після природного народження першої дитини в 5 випадках проведений зовнішній акушерський поворот другого близнюка і його народження в головному передлежанні, в 11 випадках – екстракція за ніжки.

Неголовне передлежання першого близнюка, відповідно до стандартів лікування, було показанням для планового КР, який успішно виконаний у 37 (86,0%) жінок з неголовним передлежанням тільки першого близнюка і 23 (92,0%) жінок, що мали неголовне передлежання обох плодів. Проте в групі з 43 жінок з неголовним передлежанням першого близнюка і головним другого у 6 (14,0%), виконане успішне вагінальне розродження обох плодів. У двох (8,0%) з 25 жінок з неголовним передлежанням обох плодів також успішно проведене розродження через природні родові шляхи. Необхідність в комбінованих пологах – невідкладному КР для народження другої дитини виникла у трьох жінок (2 плода в неголовному та 1 в головному передлежанні). Показаннями для нього були в одному спостереженні фетальний дистрес другого близнюка, в двох – неправильне положення другого плода. Загалом в групі з головним передлежанням обох плодів, яку планували розродити вагінально, необхідність в КР для народження другого плода виникла в одному випадку (1,6%). Необхідність в комбінованому розродженні у жінок з головним розташуванням першого та неголовним передлежанням другого плода, виникла в двох випадках (11,1%).

Крім передлежання плодів при вирішенні питання стосовно розродження жінок з ДХДА двійнями брали до уваги наявність КР в анамнезі та стану рубця на матці після них, розміри тазу породіль, виявлене при УЗД оболонкове прикріплення пуповини, наявність та важкість супутніх захворювань у жінок, передлежання плаценти та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти,

невідкладні стани з боку плодів та відмову жінок народжувати вагінально. Протипоказанням для вагінальних пологів вважали наявність на матці рубців після лапароскопічних консервативних міомектомій, реконструктивних операцій на матці, попередніх корпоральних та Т-подібних КР та двох та більше КР в анамнезі.

Плановий КР проведений у 82 жінок. Показами до нього були:

- Неголовне передлежання першого плода – 33
- Неголовне передлежання обох плодів – 19
- Неспроможність рубця на матці після КР – 7
- Рубець після лапароскопічної консервативної міомектомії – 3
- Неголовне передлежання другого плода – 2
- Відмова пацієнтки від вагінальних пологів – 6
- Оболонкова фіксація пуповини – 4
- Супутні захворювання матерів – 6, в тому числі прееклампсія – 2, гестаційний діабет – 3, гестаційний тиреотоксикоз – 1
- Дискордантність маси плодів $> 40\%$ – 1
- Розрив матки в анамнезі – 1

Екстрений КР проведений у 21 породіль через:

- Дистрес другого плода 5 – в 4 випадках внаслідок оболонкового прикріплення пуповини;
- Дистрес першого плода – 2
- Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 6
- Передлежання плаценти – 1
- Клінічно вузький таз – 4
- Прееклампсія – 3.

При головному передлежанні першого та обох плодів не вважали протипоказанням для вагінального розродження наявність рубця після одного попереднього КР в нижньому сегменті матки без УЗД ознак його неспроможності (ехопозитивні включення, не чіткі контури, знижене кровопостачання стінки матки в цьому місці, зменшення товщини ендометрію) та фіксації плацент поза рубцем (рис.

3.3). Слідкували за тим, щоб попередній КР розтин був щонайменше за три роки до даних пологів.

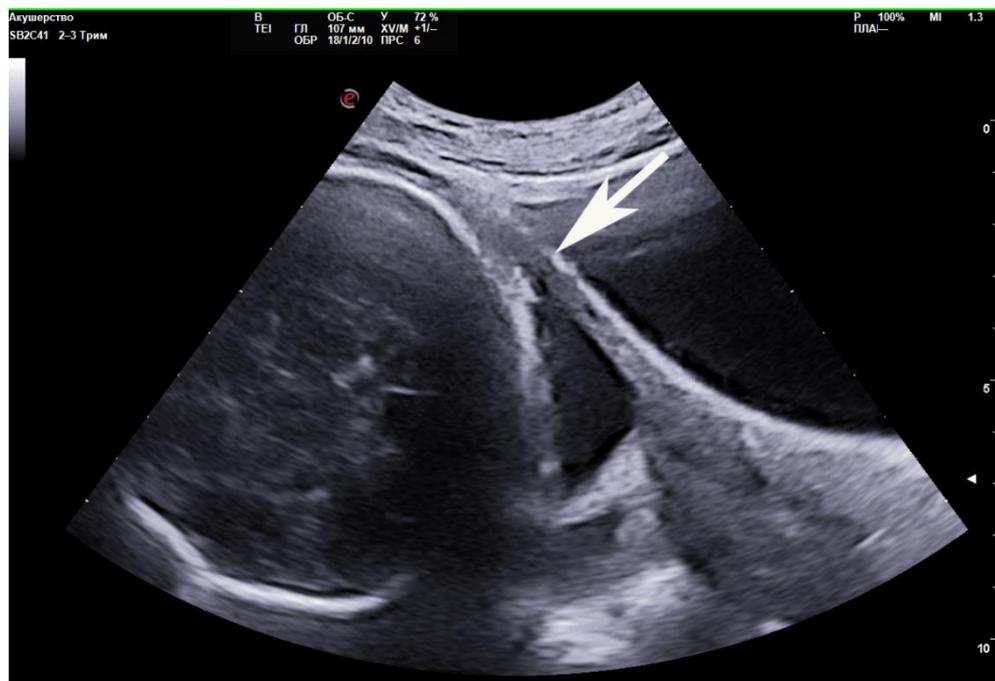


Рис. 3.3. Ледь помітний рубець в нижньому полюсі передньої стінки матки
 ← Місце вимірювання товщини стінки матки та товщини міометрію

При ультразвуковому дослідженні в третьому триместрі вагітності у 7 пацієток, що мали в анамнезі КР, товщина міометрію в нижньому полюсі передньої стінки матки була меншою за 2,1 мм, що розглядають в якості підвищеного ризику розриву матки при вагінальному розродженні [112]. У трьох жінок виявлені рубці на задній стінці тіла матки. З анамнезу з'ясовано, що за декілька років до вагітності їм виконані лапароскопічні міомектомії інтрамурально розташованих вузлів. Наявність анамнестичних даних стосовно розриву матки при попередніх пологах у однієї жінки теж суттєво підвищує ризик повторного розриву при спробі розродження через природні родові шляхи. Всім цим пацієткам проведений плановий КР.

Оцінка маси тіла малюків на момент народження привертає до себе увагу дослідників не тільки через намагання з'ясувати особливості протікання раннього післяпологового періоду, а і з метою оцінки перспектив подальшого розвитку організму та вірогідності розвитку різних захворювань в майбутньому. Малий для гестаційного віку плід є основною причиною неонатальної летальності та морбідності [270, 105]. В 75% випадків низька маса виявляється лише після зважування в

постнатальному періоді [42, 192, 242]. В багатьох дослідженнях виявлена схильність до більш швидкого росту чоловічих плодів порівняно з жіночими [187].

Порівняння середнього гестаційного віку в групах з різними комбінаціями статі ДХДА двієнь не виявило статистичної відмінності між ними (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

**Порівняння середнього гестаційного віку при різній комбінації статі
близнюків в ДХДА двійнях**

Варіанти ДХДА двієнь	Кількість двієнь n	Середній гестаційний вік (тижнів) M ± σ	p
1 Хлопчик-хлопчик	98	36,4 ± 1,95	p ₁₋₂ = 0,8757
2 Хлопчик-дівчинка	186	36,5 ± 1,98	
3 Дівчинка-дівчинка	91	36,4 ± 2,14	p ₂₋₃ = 0,5405

Середня маса всіх 750 плодів з 375 ДХДА пар дорівнювала $2570,0 \pm 506,43$ г, а всіх 130 плодів з 65 МХДА пар становила $2333,4 \pm 567,24$ г. Різниця була статистично достовірною ($p < 0,0001$). В таблиці 3.7 представлено порівняння середньої маси тіла новонароджених в різних групах двієнь. Найбільша середня маса плодів спостерігалась у ДХДА двійнят чоловічої статі, а на другому місці – у різностатевих ДХДА двійнят, проте різниця між вказаними двома типами двієнь статистично не достовірна. Дихоріальні двійнята чоловічої статі та різностатеві двійнята статистично достовірно переважають у масі інші групи близнюків [8]. Середня маса плодів чоловічої статі з усіх варіантів ДХДА двієнь статистично достовірно перевищувала масу тіла хлопчиків з МХДА пар ($2638,1 \pm 525,96$ г та $2346,2 \pm 630,02$ г відповідно, $p < 0,0001$). Аналогічною була ситуація стосовно близнюків жіночої статі ($2499,4 \pm 475,84$ г та $2315,4 \pm 469,98$ г відповідно, $p = 0,0081$) [8]. Загалом в групі ДХДА двієнь маса хлопчиків достовірно перевищувала масу дівчат ($2638,1 \pm 525,96$ г проти $2499,4 \pm 475,84$ г, $p = 0,0002$). При чому така закономірність спостерігалася як в середині різностатевих пар ($2674,2 \pm 518,17$ г проти $2517,1 \pm 448,24$ г, $p = 0,0019$), так і

одностатевих пар хлопчиків порівняно з одностатевими парами дівчат ($2603,8 \pm 532,29$ г та $2481,4 \pm 503,08$ г відповідно, $p = 0,0224$).

Таблиця 3.7

Середня маса плодів в залежності від типу двійні

N	Тип двійні	Середня маса плодів (г) $M \pm \sigma$	p
1	ДХДА чоловічої статі	$2603,8 \pm 532,29$	$p_{1-2} = 0,8554$ $p_{1-3} = 0,0224^*$
2	ДХДА різностатеві	$2595,6 \pm 490,17$	$p_{1-4} = 0,0008^*$ $p_{1-5} = 0,0004^*$
3	ДХДА жіночої статі	$2481,4 \pm 503,08$	$p_{2-3} = 0,0109^*$ $p_{2-4} = 0,0001^*$
4	МХДА чоловічої статі	$2346,2 \pm 630,02$	$p_{2-5} = 0,0001^*$ $p_{3-4} = 0,0697$
5	МХДА жіночої статі	$2315,4 \pm 469,98$	$p_{3-5} = 0,0317^*$ $p_{4-5} = 0,7614$

* – статистично достовірна різниця

В МХДА парах маса плодів чоловічої та жіночої статі суттєво не відрізнялася ($2346,2 \pm 630,02$ г проти $2315,4 \pm 469,98$ г, $p = 0,7614$). Маса дівчат з різностатевих ДХДА двієнь ($2517,1 \pm 448,24$ г) статистично незначуще перевищувала масу тіла дівчат з одностатевих ДХДА пар ($2481,4 \pm 503,08$ г, $p = 0,4726$) [8].

Порівняння мас тіла плодів при народженні показало, що повна конкордантність частіше спостерігалася при ДХДА двійнях (хлопчики 53,1%, різностатеві 48,4%, дівчата 42,9%). Найбільшим відсоток вираженої ДМТП зустрічався в групі МХДА хлопчиків – 23,7% (табл. 3.8), через невеликий відсоток фізіологічної невідповідності друге місце займали ДХДА одностатеві пари чоловічої статі (20,4%). Дещо несподіваним було те, що найменшим він був в групі МХДА одностатевих двієнь жіночої статі (14,8%). Проте в останній групі найчастіше (44,4%) фіксували фізіологічну невідповідність мас тіла близнюків в межах однієї пари [8].

Для визначення МГВП, як правило, використовують 10 перцентиль [42]. Нами були порівняно масу тіла новонароджених із міжнародними стандартами [262].

Співвідношення мас плодів в парах двієнь в залежності від хоріальності та статі

Ступінь різниці мас тіл близнюків	МХДА дівчата		МХДА хлопчики		ДХДА різностатеві		ДХДА дівчата		ДХДА хлопчики		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<10	11	40,7	15	39,5	90	48,4	39	42,9	52	53,1	207	47,0
10-20	12	44,4	14	36,8	66	35,5	35	38,5	26	26,5	153	34,8
>20	4	14,8	9	23,7	30	16,1	17	18,7	20	20,4	80	18,2
Всього	27	100	38	100	186	100	91	100	98	100	440	100

Примітка – в усіх випадках різниця не є достовірною

У групі МХДА двійнят жіночої статі та у різностатевих ДХДА двійнят найчастіше зустрічались плоди з внутрішньоутробною затримкою росту [8] (табл. 3.9). Великі для гестаційного віку плоди (маса більша за 90 перцентиль) народжувались помітно рідше [8].

Існує точка зору, що недоцільно оцінювати ризики пов'язані з двійнею базуючись на стандартах, розроблених для одноплідних вагітностей [129]. В Україні немає розроблених стандартів маси тіла при народженні для двійня. В Аргентині, Австралії, Норвегії, Канаді, Китаї, Тайвані та Японії є власні стандарти маси тіла новонароджених близнюків [32, 78, 108, 302].

Відхилення маси тіла плодів різних типів двієнь від міжнародних стандартів зростання плодів відповідно до гестаційного віку

Кількість плодів		МХДА дівчата	МХДА хлопці	ДХДА різностатеві	ДХДА дівчата	ДХДА хлопці
		1	2	3	4	5
В групі		54	76	186	182	196
Маса < 10 вагової перцентилі	n	23	23	67	46	31
	%	42,6	30,3	36,0	25,3	15,8
		$p_{1-2} > 0,1; p_{1-3} > 0,1; p_{1-4} < 0,02^*; p_{1-5} < 0,001^*; p_{2-3} > 0,1;$ $p_{2-4} > 0,1; p_{2-5} < 0,05^*; p_{3-4} < 0,05^*; p_{3-5} < 0,001^*; p_{4-5} < 0,05^*$				
Маса > 90 вагової перцентилі	n	0	1	4	1	6
	%	0	1,3	2,2	0,5	3,1
		$p_{1-2} > 0,1; p_{1-3} < 0,05^*; p_{1-4} > 0,1; p_{1-5} < 0,05^*; p_{2-3} > 0,1;$ $p_{2-4} > 0,1; p_{2-5} > 0,1; p_{3-4} > 0,05; p_{3-5} > 0,1; p_{4-5} > 0,05$				

Примітка: * – статистично достовірна різниця

В наших розрахунках ми використали Австралійські стандарти маси тіла двійнят відповідно до гестаційного віку [169] (табл. 3.10).

Порівняння стандартів, розроблених міжнародними експертами для одноплідних вагітностей, та австралійських стандартів для близнюків продемонструвало меншу середню масу тіла при багатоплідній вагітності, відповідно меншими є 10 та 90 перцентилі. Тому при оцінці маси тіла двієнь за стандартами для близнюків меншим були відсотки МГВП в усіх обстежених групах. Проте статистичної достовірності різниця досягла тільки в групах ДХДА різностатевих та одностатевих пар жіночої статі ($p < 0,01$). В той же час суттєво збільшилася кількість ВГВП, особливо серед різностатевих ДХДА ($p < 0,001$) та одностатевих ДХДА жіночої статі ($p < 0,01$) [7].

Відхилення маси тіла плодів різних типів двієнь від стандартів маси на момент народження двієнь відповідно до гестаційного віку та статі

Кількість плодів		МХДА	МХДА	ДХДА	ДХДА	ДХДА
		дівчата	хлопці	різностатеві	дівчата	хлопці
		1	2	3	4	5
В групі		54	76	186	182	196
Маса < 10 вагової перцентилі	n	17	17	42	24	28
	%	31,5	22,4	22,7	13,2	14,3
p		$p_{1-2} > 0,1$; $p_{1-3} > 0,1$; $p_{1-4} < 0,01^*$; $p_{1-5} < 0,02^*$; $p_{2-3} > 0,1$; $p_{2-4} > 0,05$; $p_{2-5} > 0,1$; $p_{3-4} < 0,02^*$; $p_{3-5} < 0,05^*$; $p_{4-5} > 0,1$				
Маса > 90 вагової перцентилі	n	0	1	22	11	8
	%	0	1,3	11,8	6,0	4,1
p		$p_{1-2} > 0,1$; $p_{1-3} < 0,001^*$; $p_{1-4} < 0,001^*$; $p_{1-5} < 0,01^*$; $p_{2-3} < 0,001^*$; $p_{2-4} < 0,05^*$; $p_{2-5} > 0,1$; $p_{3-4} < 0,05^*$; $p_{3-5} < 0,01^*$; $p_{4-5} > 0,1$				

Примітка: * – статистично достовірна різниця

Маса тіла на момент пологів ДХДА різностатевих двієнь зростає при збільшенні гестаційного віку (рис. 3.4) [8].

В терміні вагітності 33-34 тижні та 36-38 тижнів відповідно до кривої графіку зауважуємо найбільший приріст маси плодів. У плодів жіночої (рис. 3.5) та чоловічої (рис. 3.6) статі з групи різностатевих ДХДА двійнят темпи зростання маси тіла майже однакові. Через те що в наступних групах розподіл не є нормальним, застосований критерій Kruskal-Wallis [8].

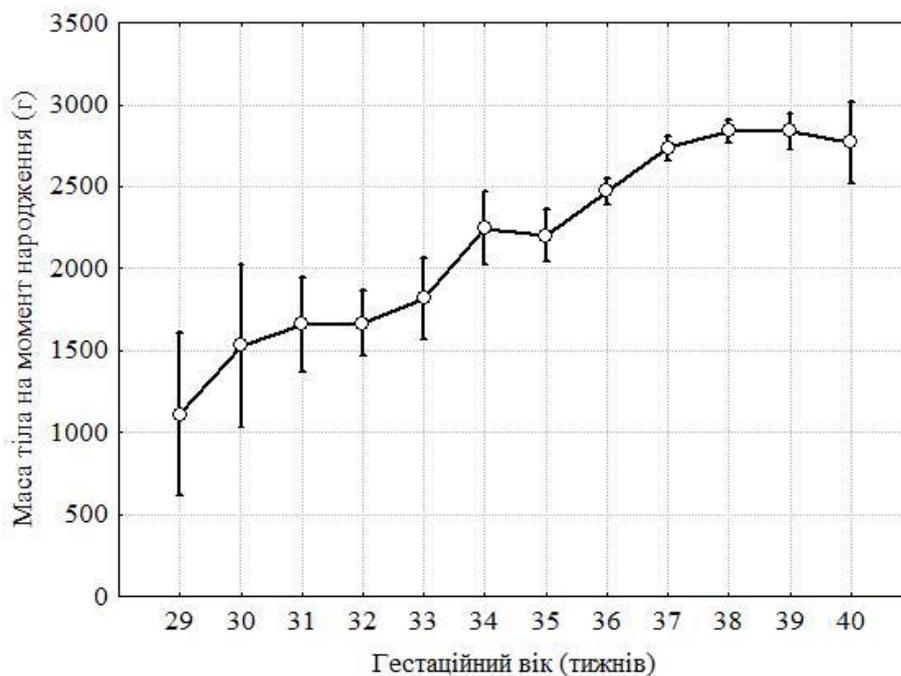


Рис. 3.4. Маса тіла плодів різностатевих двієнь в залежності від гестаційного віку

Вертикальні лінії позначають 0,95 довірчий інтервал.

Поточний ефект: $F(11, 360)=30,786, p < 0,0001$

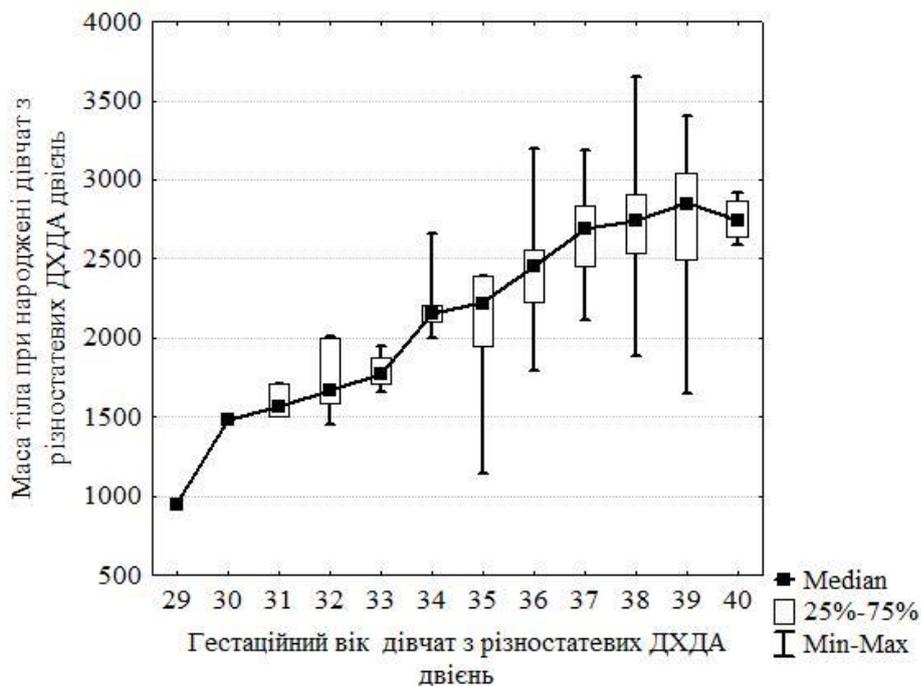


Рис. 3.5. Динаміка маси тіла при народженні дівчат з ДХДА різностатевих пар

Kruskal-Wallis тест: $H(11, N = 186) = 77,85493, p < 0,0001$

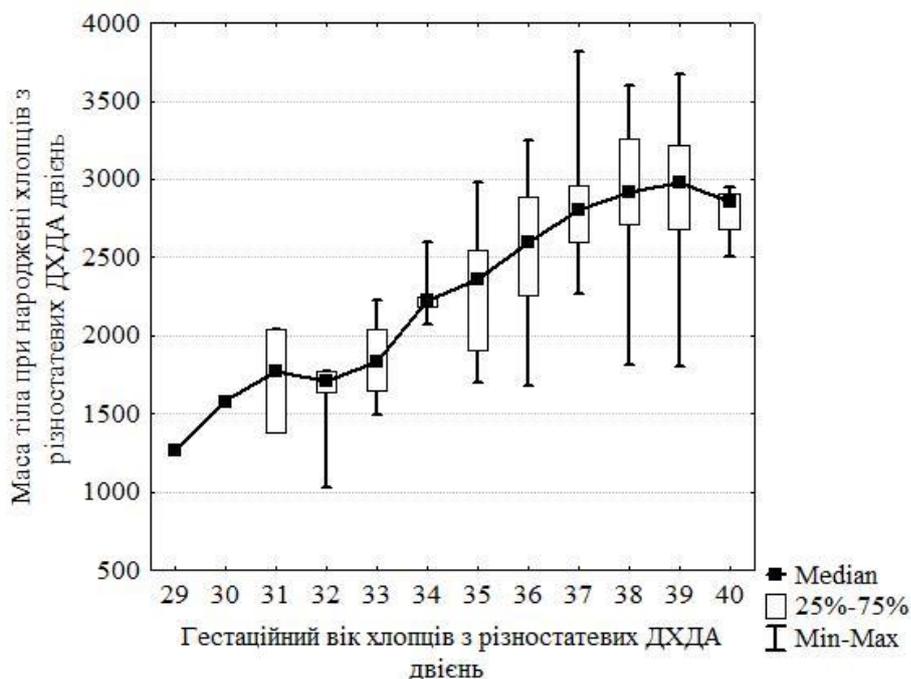


Рис. 3.6. Динаміка маси тіла при народженні хлопців з ДХДА різностатевих пар

Kruskal-Wallis test: $H(11, N = 186) = 72,05545$ $p < 0,0001$

Так само спостерігаємо достовірне збільшення маси тіла плодів жіночої статі в двійнях із обома плодами жіночої статі (рис. 3.7).

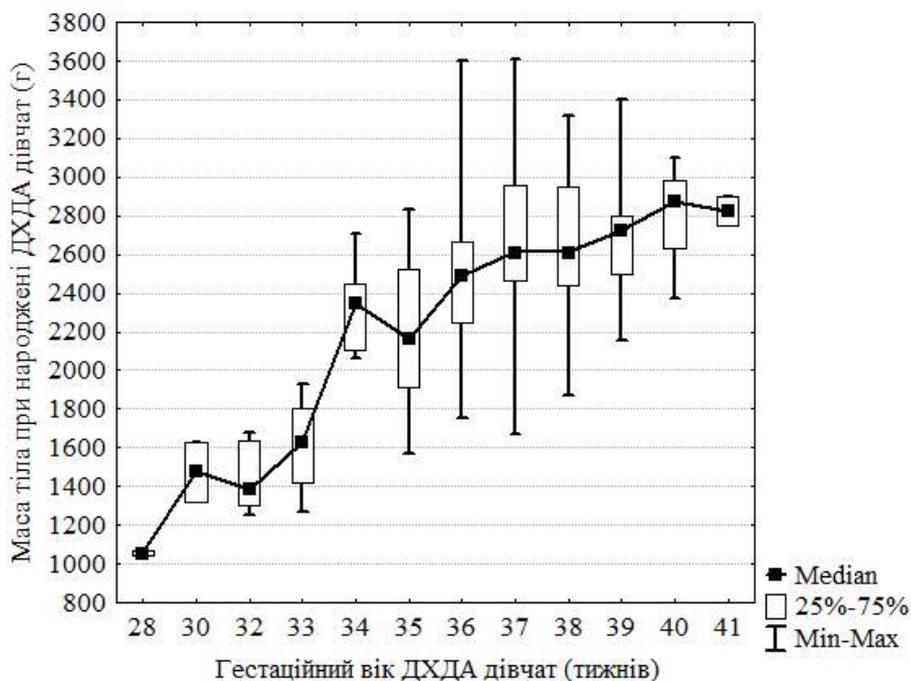


Рис. 3.7. Залежність маси тіла при народженні одностатевих ДХДА двійнят жіночої статі від гестаційного віку, Kruskal-Wallis test: $H(11, N = 182) = 65,54827$, $p < 0,0001$

В групі ДХДА двійнят із обома плодами чоловічої статі також спостерігається

достовірне збільшення маси тіла новонароджених при зростанні гестаційного віку (рис 3.8). Критерій Kruskal-Wallis: $H(10, N = 196) = 87,82587$ $p < 0,0001$ [8].

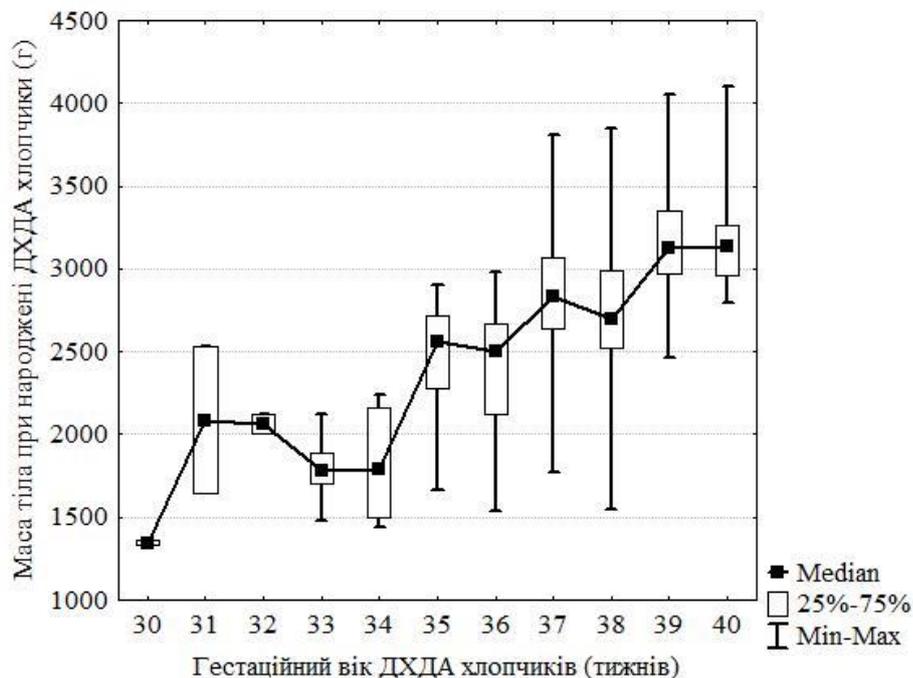


Рис. 3.8. Залежність маси тіла при народженні одностатевих ДХДА двієнь чоловічої статі від гестаційного віку

При збільшенні гестаційного віку МХДА двійнят чоловічої статі значно зростають маси тіла новонароджених (рис. 3.9).

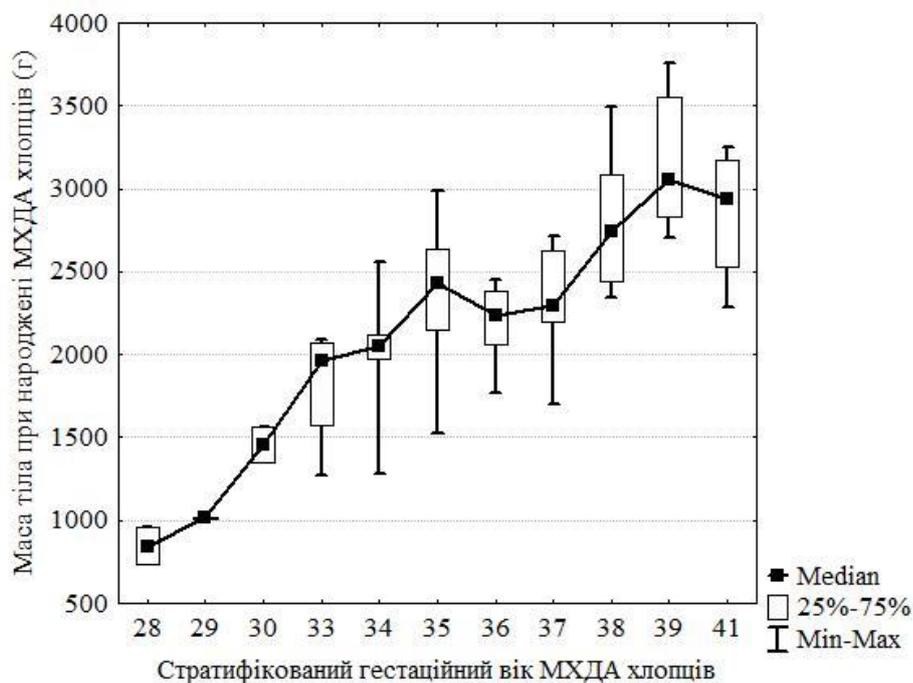


Рис. 3.9. Динаміка маси тіла МХДА двієнь чоловічої статі при збільшенні гестаційного віку, Тест Kruskal-Wallis test: $H(10, N = 76) = 50,56835$ $p < 0,0001$ [7].

Прибавка маси тіла у двійнятах, де обидва плоди жіночої статі була не такою значною, проте статистично достовірною (рис. 3.10). Тест Kruskal-Wallis: $H(7, N = 54) = 15,25761$ $p = 0,0328$, давав позитивний результат [7].

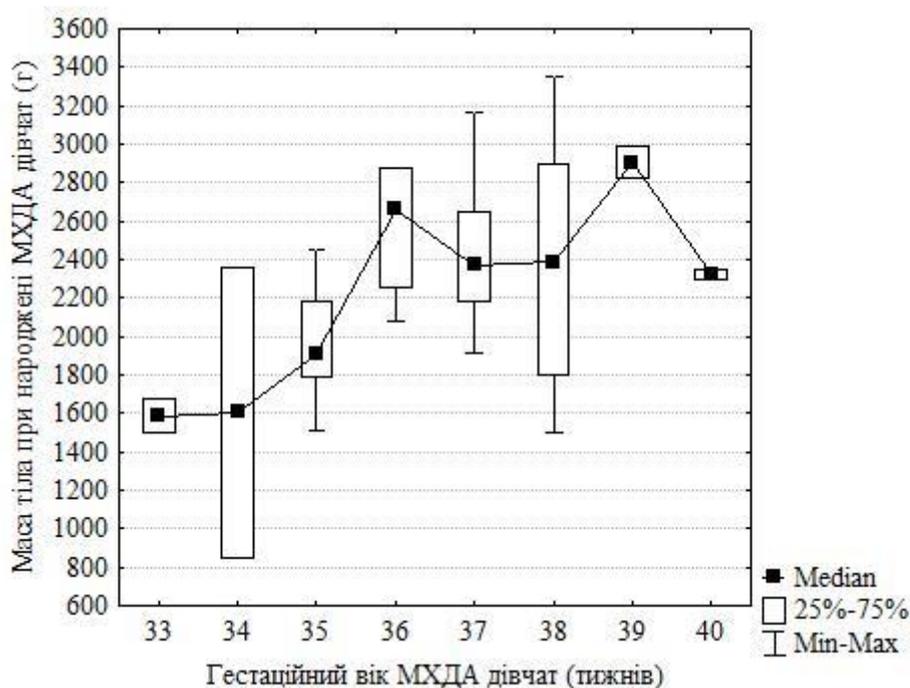


Рис. 3.10. Динаміка маси тіла МХДА двієнь жіночої статі при збільшенні гестаційного віку

Порівняння маси тіла на момент народження в залежності від того чи була використана ДРТ продемонструвало відсутність достовірної різниці практично в усіх групах, окрім МХДА хлопчиків (табл. 3.11). В невеликій групі МХ чоловічих двієнь після ДРТ маса тіла перевищувала масу тіла дітей, зачатих природнім шляхом. Серед обстеженої групи було 85 сурогатних матерів. Звертає на себе увагу факт, що середня маса тіла народжених ними дітей ($2607,4 \pm 475,61$ г) перевищує середню масу дітей, народжених несурогатними матерями ($2518,7 \pm 531,68$ г, $p = 0,0466$). Це може бут пояснене тим, що в якості сурогатних матерів обирають жінок, що вже народжували та не мають серйозних супутніх захворювань та шкідливих звичок.

Як вже вказувалось в розділі 2, не було різниці між різними групами двієнь у відсотку пацієток з певною кількістю вагітностей в анамнезі. При повторних вагітностях середня маса новонароджених ($2584,9 \pm 521,39$ г), була вищою ($p < 0,0001$) у порівнянні із вперше вагітними жінками ($2422,6 \pm 507,32$ г).

**Середня маса тіла плодів на момент народження при різних типах двієнь
в залежності від генезу вагітності**

Варіанти двієнь	Генез вагітності					р
	Природним шляхом		З використанням ДРТ		Всього плодів	
	п	Маса плодів на момент народження $M \pm \sigma$ (г)	п	Маса плодів на момент народження $M \pm \sigma$ (г)		
ДХДА різностатеві	182	2600,0 ± 507,89	190	2591,5 ± 473,90	372	0,8664
ДХДА хлопці	124	2553,0 ± 530,40	72	2691,3 ± 527,77	196	0,0795
ДХДА дівчата	108	2510,6 ± 552,78	74	2447,4 ± 420,82	182	0,4065
МХДА хлопці	72	2290,3 ± 593,16	4	3352,5 ± 413,71	76	0,0007*
МХДА дівчата	48	2287,3 ± 475,66	6	2539,8 ± 382,83	54	0,2178
Всього	534	2501,2 ± 542,94	346	2589,3 ± 484,48	880	0,0143*

Примітка: * – статистично достовірна різниця

Так само маса плодів при наявності пологів в анамнезі ($2607,3 \pm 504,50$ г) перевищувала масу новонароджених ($p < 0,0001$) у жінок, що народжували вперше ($2421,9 \pm 527,89$ г.) [8].

Висновки

1. У пуповинній крові різностатевих двієнь, народжених в термін до 37 тижнів та їх матерів, рівень вітаміну D був меншим, ніж у народжених в термін ≥ 37 тижнів ($p = 0,0007$ та $p = 0,0330$); виявлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D у

матерів та їх дітей (до 37 тижнів $r = 0,55$, $p = 0,0024$, при пологах в термін ≥ 37 тижнів $r = 0,84$, $p = 0,0001$).

2. Концентрація прогестерону, естрадіолу та тестостерону в крові матерів не залежала від типу двійні, які вони виношували, і була достовірно меншою ніж в пуповинній крові плодів; у жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів, достовірно вищими були концентрації прогестерону та естрадіолу, що може вказувати на важливість підтримання достатнього рівня цих гормонів для виношування вагітності.

3. В одностатевих дихоріальних жіночих двійнях маса при народженні корелювала з рівнем прогестерону дівчат, а рівень тестостерону був меншим за рівень гормону у хлопчиків з одностатевих чоловічих ($p=0,0283$) та різностатевих пар ($p=0,0094$); виявлений прямий зв'язок між рівнем тестостерону пуповинної крові та масою одностатевих чоловічих близнюків ($r = 0,6598$, $p = 0,0029$), масою їх плацент ($r = 0,7179$, $p = 0,008$) та об'ємом останніх ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$); знайдений прямий зв'язок цього гормону з масою хлопчиків з різностатевих пар ($r=0,6795$, $p=0,0027$), а також об'ємом їх плацент ($r=0,7001$, $p=0,0018$). Маса новонароджених хлопчиків з різностатевих пар та об'єм їх плацент знаходилися в негативній кореляції з рівнем естрадіолу ($r=-0,5133$, $p=0,0351$ та $r=-0,5126$, $p=0,0354$ відповідно).

4. Спонтанні вагінальні пологи при різностатевих ДХДА двійнях починалися раніше ($35,9 \pm 2,31$ тижні) за загально визнаний оптимальний термін, а МХДА – точно в оптимальний термін ($36,1 \pm 2,47$ тижнів); застосування запропонованого комплексу заходів дозволило наблизити термін розродження різностатевих дихоріальних пар до рекомендованого ($37,4 \pm 1,16$ тижнів). Шанси на передчасні пологи всередині групи ДХДА двієнь були вищими серед різностатевих пар. Гарними кандидатами для вагінального розродження є жінки з ДХДА різностатевими двійнями з головним передлежанням першого плода не залежно від передлежання другого плода за відсутності інших акушерських протипоказань.

5. Середня маса плодів різностатевих ДХДА двієнь ($2595,6 \pm 490,17$ г) переважала масу плодів МХДА пар ($2333,4 \pm 567,24$ г, $p < 0,0001$), що може бути результатом кращої функціональної здатності двох плацент в першій групі порівняно з однією плацентою в другій. Відбитком статевої відмінності в метаболічній активності

плацент є більша маса плодів чоловічої статі в дихоріальних парах. Не виявлено суттєвої різниці в масі різностатевих ДХДА двієнь при заплідненні жінок природним шляхом ($2600,0 \pm 507,89$ г) та з використанням допоміжних репродуктивних технологій ($2591,5 \pm 473,90$ г, $p = 0,8664$). Результатом ретельного підбору жінок для сурогатного материнства є більша маса народжених ними двійнят ($2607,4 \pm 475,61$ г проти $2518,7 \pm 531,68$ г, $p=0,0466$).

б. Внутрішньоутробна затримка росту плодів частіше зустрічалася при різностатевих двійнях (36,0%), порівняно з одностатевими дихоріальними (25,3% жіночі пари та 15,8% чоловічі пари, $p < 0,05$) та практично з такою же частотою, як при МХДА двійнях (42,6% дівчачих та 30,3% хлопчачих, $p > 0,05$); повна конкордантність маси плодів при народженні частіше спостерігалася при ДХДА двійнях (хлопчики 53,1%, різностатеві 48,4%, дівчата 42,9%) порівняно з МХДА (40,7% у дівчачих пар та 39,5% у чоловічих, $p > 0,05$); в дискордантних різностатевих парах частіше (63,3%, $p < 0,05$) важчим був плід чоловічої статі.

Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 3:

1. Тепла ІВ. Порівняльний аналіз маси плодів при народженні при різних типах двієнь. Медична наука України. 2021;17,(1):35-46. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2021.05>
2. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новонароджених при двійнях з різними формами плацентазії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; Випуск 1(41):152-9.
3. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021:147–58.
4. Tkachenko A, Tepla I, Zhaloba G. Estimation of the term of delivery of twins depending from gender of the fetus (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:e114.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТАЦІЇ ПРИ ДИХОРІАЛЬНИХ ДІАМНІОТИЧНИХ ДВІЙНЯХ

Макроскопічне дослідження плацент привертає увагу дослідників протягом тривалого часу. Вважається, що здатність плода до росту всередині матки є результатом функціонування плаценти [137]. Остання в значному ступені віддзеркалює сприйняття плодом материнського середовища. Зростання плаценти напряму пов'язано з її функціональною ефективністю по забезпеченню плода поживними речовинами та киснем. Розміри плаценти можна охарактеризувати через її масу, лінійні розміри, площу поверхні та об'єм [80, 147]. Площа плаценти показує зростання хоріального диску в латеральному напрямку. Товщина плацентального диску відображає розгалуження ворсинок хоріону та судин, тобто характеризує розвиток площі обміну поживними речовинами [110].

Не зважаючи на те, що вже більше 100 років міряють та зважують плаценти, шукають кореляцію між різними їх морфометричними показниками та масою дитини при народженні, не вирішеними залишаються декілька принципових питань:

1. Чи реально існує детермінована статтю різниця в масах плаценти ДХДА двієнь?
2. Яким чином маса плаценти впливає на термін пологів?
3. Існує або ні залежність морфометричних показників плацент та маси плодів від генезу виникнення двієнь (природним шляхом або з використанням ДРТ)?

Враховуючи вище зазначене, проведене дослідження морфометричних параметрів плацент та впливу їх форми та локалізації місця вrostання пуповини на вагу при народженні дітей з ДХДА двієнь.

4.1. Порівняльна характеристика морфометричних показників плацент при різних типах двієнь.

Макроскопічні особливості 135 пар плацент дихоріальних двійнят були оцінені та проаналізовані. Серед них 68 пар плацент належали різностатевим двійням, 32-одностатевим жіночої статі та 35 – чоловічої статі [7, 273].

Середній гестаційний вік становив $36,4 \pm 1,74$ тижнів та коливався в межах від 29 до 39,5 тижнів. Середній вік обстежених жінок становив $30,1 \pm 5,52$ років та був в межах 19-46 років. Антропометричні показники вагітних із різними видами двієнь статистично не відрізнялись (зріст, маса тіла та ІМТ), також не було знайдено статистичних відмінностей у наявності супутніх захворювань, таких як цукровий діабет, артеріальна гіпертензія чи ПЕ. Так само не було знайдено відмінностей способами розродження між різними групами вагітних двійнями [7] (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Характеристика породіль при різних варіантах ДХДА двієнь

Показники		Варіанти ДХДА двієнь			
		Різностатеві n = 68	Одностатеві жіночої статі n = 32	Одностатеві чоловічої статі n = 35	ANOVA p
Вік (років)	Середній (M ± σ)	30,2 ± 5,73	30,1 ± 5,92	29,9 ± 4,84	0,2304
	Мінімальний	19,0	20	22	
	Максимальний	46,0	42	39	
ІМТ кг/м ² (M ± σ)		30,1 ± 4,48	27,9 ± 4,87	29,6 ± 3,88	0,2304
Первородящі n (%)		14 (20,6%)	9 (28,1%)	12 (34,3%)	0,4814**
Паління під час вагітності n (%)		9 (13,2%)	4 (12,5%)	5 (14,3%)	0,9768**
ГД n (%)		4 (5,9%)	2 (6,3%)	2 (5,7%)	0,9955**
Гіпертонічна хвороба під час вагітності n (%)		5 (7,4%)	2 (6,3%)	3 (8,6%)	0,9366**
ПЕ n (%)		6 (8,8%)	3 (9,4%)	3 (8,6%)	0,9931**
ТР n (%)	28-32 тижнів	3 (4,4%)	2 (6,3%)	1 (2,9%)	0,7115**
	>32-<37 тижнів	32 (47,1%)	14 (43,8%)	13 (37,1%)	

Продовж. табл.4.1.

	≥ 37 тижнів	33 (48,5%)	16 (50,0%)	21 (60,0%)	
	Me (Q ₁ ; Q ₃) (днів)	256 (251; 263)	257 (247; 261)	259 (245; 263)	0,6901**
Спосіб родороз- рішення n (%)	Вагінально	26 (38,2%)	13 (40,6%)	10 (28,6%)	0,2920**
	Кесарів розтин	41 (60,3%)	19 (59,4%)	22 (62,9%)	
	Комбіновані пологи	1 (1,5%)	0,0	3 (8,6%)	
Використання ДРТ %		49 (72,1%)	14 (43,8%)	17 (48,6%)	0,0083*

Примітки: * – статистично достовірна різниця

** – Kruskal-Wallis ANOVA

Маса тіла первородящих (Me = 78,0; Q₁ = 72,0; Q₃ = 94,0 кг) статистично не відрізнялася від маси тіла повторнородящих жінок (Me = 78,0; Q₁ = 72,5; Q₃ = 86,5 кг, тест Kolmogorov-Smirnov $p > 0,10$). Те ж саме мало місце і з ІМТ. У первородящих він був $29,7 \pm 5,17$ кг/м², у повторнородящих – $29,3 \pm 4,25$ кг/м² ($p = 0,6592$) [7].

В групі одностатевих дихоріальних двійнят майже половина вагітностей з'явилась у результаті запліднення із використанням ДРТ, а у різностатевих пар це було в 1,5 рази частіше [7].

Все вище вказане демонструє відсутність різниці між жінками різних груп.

Середня маса всіх малюків при народженні дорівнювала $2579,1 \pm 490,17$ г. Порівняння з міжнародними стандартами зростання плода виявило 39 (14,4%) малих для гестаційного віку плодів (МГВП). Двадцять два (16,2%) серед них були в групі різностатевих двінь, 7 (10,9%) – в групі дівчат, а 10 (14,3%) серед одностатевих хлопчачих пар. В одностатевих дівчачих двійнях, плаценти яких обстежені, затримки росту плодів не було. Великих для гестаційного віку малюків було менше: в групі різностатевих – 4 (2,9%), одностатевих жіночої статі – 2 (3,1%), чоловічої статі – 1 (1,4%) [7].

Зазвичай, площу плаценти розраховують за формулою площі еліпсу:

$$A = \frac{MaxA \times MinA \times \pi}{4} \quad (4.1)$$

Оскільки в реальності форма плацентарного диску відрізняється від еліпсу (рис. 4.1), при двійнях часто зустрічаються плаценти з додатковими дольками (рис. 4.2), представлена формула не дозволяє отримати правильний результат.

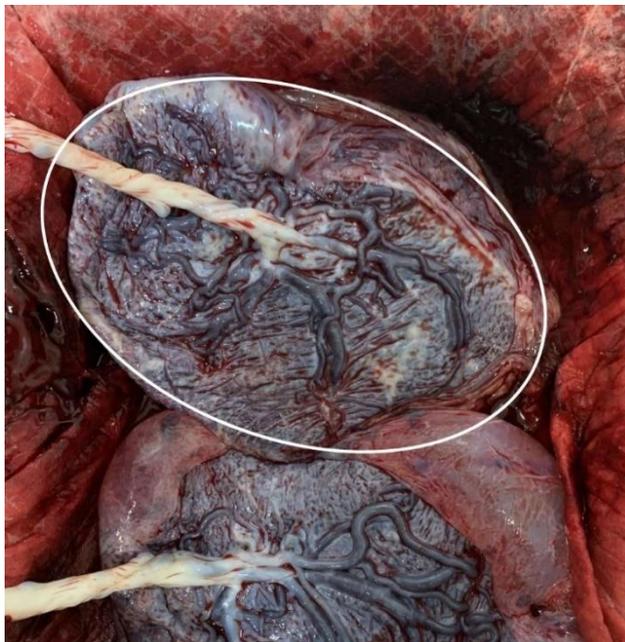


Рис. 4.1. Форма плаценти приблизно відповідає еліпсу



Рис. 4.2. Плацента з додатковою долькою

Тому був використаний планіметричний метод визначення площі плацент з використання програми ImageJ/Fiji.

Серед всієї вибірки середні морфометричні показники плацент були наступними: маса – $482,4 \pm 114,17$ г (мінімальна – 240 г, максимальна – 770 г), товщина – $2,5 \pm 0,66$ см, площа поверхні – $210,2 \pm 55,66$ см², MaxA – $19,1 \pm 2,63$ см,

MinA – $13,8 \pm 2,48$ см, AR – $1,5 \pm 0,39$, об'єм – $358,5 \pm 143,78$ мл, периметр $57,6 \pm 6,83$ см [7]. За даними дисперсійного аналізу не знайдено відмінності маси плацент та плодів при народженні в середині пар і між групами (табл. 4.2) [7].

Таблиця 4.2

Маса плацент та маса тіла при народженні в залежності від виду ДХДА двієнь

Стать близнюків	Кількість пар	Порядковий номер близнюка I/II	Маса плацент	Маса тіла при народженні
			$M \pm \sigma$ (г)	$M \pm \sigma$ (г)
д+д	32	I	$486,3 \pm 109,29$	$2566,7 \pm 510,55$
		II	$485,8 \pm 143,81$	$2427,7 \pm 620,20$
х+х	35	I	$483,0 \pm 99,59$	$2624,7 \pm 392,43$
		II	$485,6 \pm 113,27$	$2595,1 \pm 492,52$
д+х	68	I	$477,2 \pm 109,60$	$2588,4 \pm 471,87$
		II	$482,0 \pm 116,66$	$2615,4 \pm 478,02$
Всього	135		$482,4 \pm 114,17$	$2579,2 \pm 490,17$
ANOVA	F (5, 264)		0,0463	0,7591
	p		0,9987	0,5801

Виявлена сильна кореляція між масою плацент та вагою новонароджених в ДХДА двійнях (рис. 4.3).

Найбільш сильною вона була в одностатевих жіночих двійнях (рис. 4.4), потім у різностатевих (рис. 4.5), трохи слабшою – в одностатевих чоловічих парах (рис. 4.6).

Ознакою суттєвої відмінності функціональної спроможності плацент може бути коливання їх маси в межах групи при однаковій вазі новонароджених. Наприклад, при вазі дітей приблизно 2500 г спостерігалися коливання маси плацент в межах 250-600 г [7].

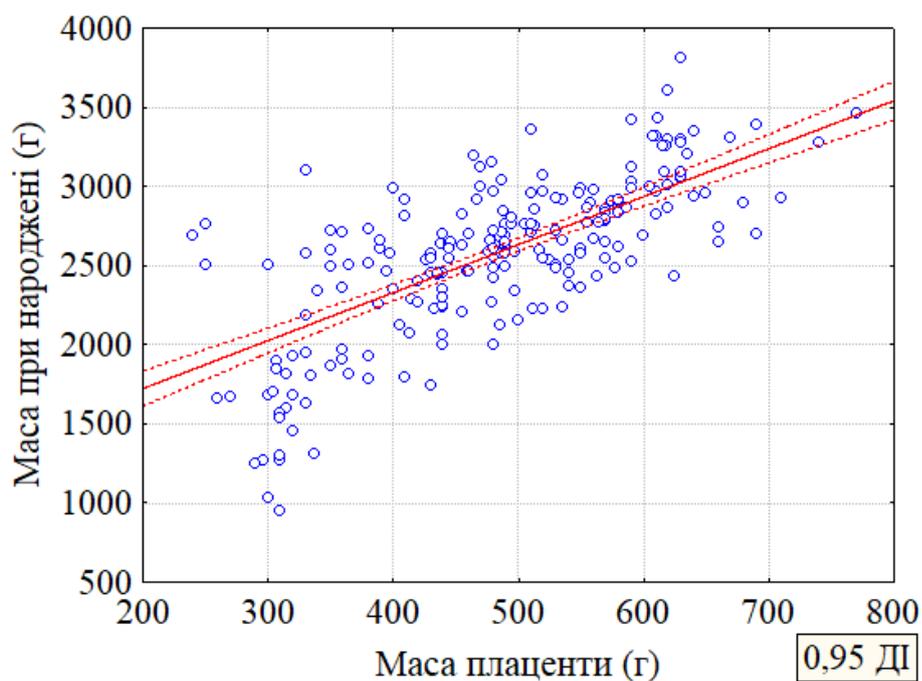


Рис. 4.3. Кореляція між масою плацент та масою новонароджених в дихоріальних діамніотичних парах

$$\text{Маса при народжені} = 1117,3 + 3,0306 * \text{Маса плаценти}$$

$$r = 0,7059, p < 0,0001$$

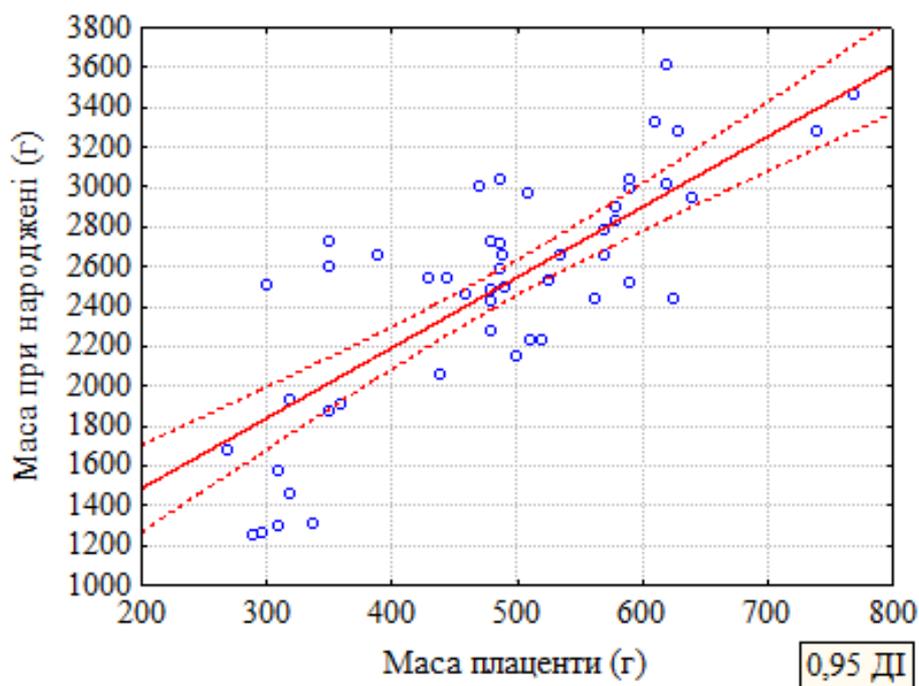


Рис. 4.4. Кореляція між масою плацент та масою новонароджених в одностатевих дихоріальних діамніотичних парах жіночої статі

$$\text{Маса при народжені} = 779,29 + 3,5343 * \text{Маса плаценти}$$

$$r = 0,7886, p < 0,0001$$

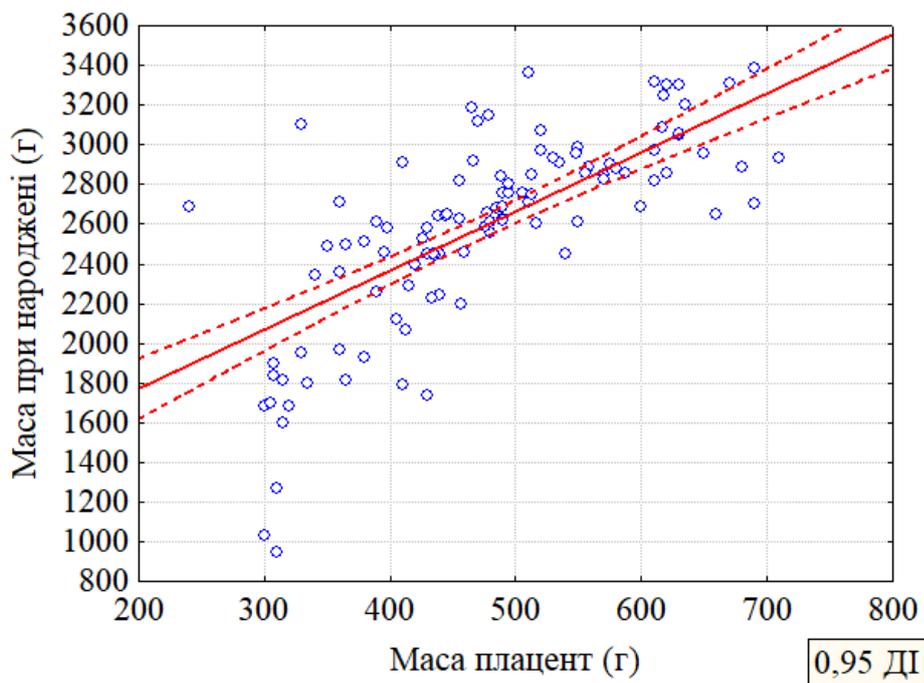


Рис. 4.5. Кореляція між масою плацент та масою новонароджених в різностатевих дихоріальних парах

$$\text{Маса новонародженого} = 1174,8 + 2,9755 * \text{Маса плаценти}$$

$$r = 0,7093, p < 0,0001$$

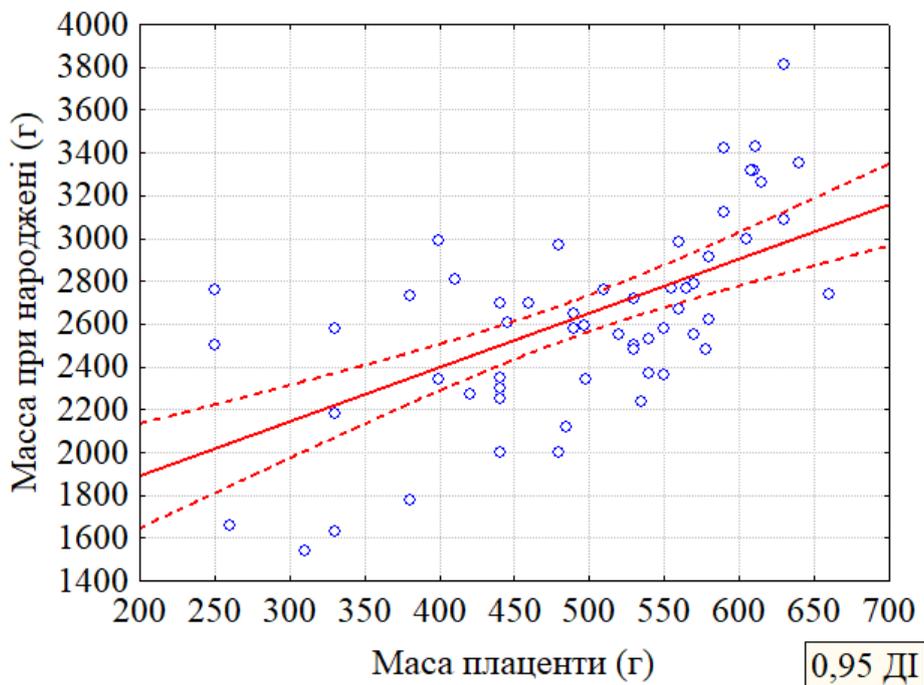


Рис. 4.6. Кореляція між масою плацент та масою новонароджених в одностатевих дихоріальних діамніотичних парах чоловічої статі

$$\text{Маса новонародженого} = 1382,8 + 2,5338 * \text{Маса плаценти}$$

$$r = 0,6065, p < 0,0001$$

Показники, які характеризують геометричну форму плацент, представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

**Геометричні параметри плацентарних дисків в залежності від типу
дихоріальної діамніотичної двійні**

Показник	Тип двійні					
	д + х M ± σ		д + д M ± σ		х + х M ± σ	
Кількість пар	68		32		35	
Порядок плодів	I	II	I	II	I	II
MaxA (см)	18,6 ± 3,29	19,0 ± 1,73	19,5 ± 2,86	19,4 ± 3,19	19,3 ± 2,14	19,6 ± 2,32
MinA (см)	13,2±2,45	13,7±2,30	14,3±2,36	14,2±2,34	13,8±2,66	14,5±2,74
AR	1,8±0,53	1,4±0,27	1,4±0,20	1,4±0,19	1,4±0,23	1,4±0,35
S (см ²)	196,0±57,86	206,3±43,46	221,3±57,42	220,2±67,69	212,4±57,51	223,8±53,53
Perim (см)	55,9±9,21	56,5±5,19	60,3±6,18	58,5±6,22	58,9±5,89	58,8±5,07
Circ	0,787±0,1308	0,804±0,0843	0,751±0,0952	0,790±0,0932	0,758±0,1193	0,802±0,0832
Round	0,734±0,1353	0,725±0,1239	0,740±0,1058	0,737±0,0999	0,713±0,1097	0,748±0,1506
S*Round	144,7±53,15	152,6±48,95	164,6±51,95	162,4±52,46	155,0±57,87	170,9±63,11
S*Circ	155,5±55,03	167,8±46,14	170,0±58,12	178,8±73,24	165,3±62,19	182,8±59,90
H (см)	2,7±0,59	2,8±0,77	2,6±0,78	2,4±0,71	2,6±0,66	2,4±0,64
V (мл)	349,2±125,45	376,5±84,45	372,7±157,78	350,7±129,40	376,0±151,36	373,6±161,34

Не знайдено статистичної відмінності більшості показників, які характеризують геометричну форму плацент як в межах окремих пар, так і між різними варіантами дихоріальних двієнь (табл. 4.4) [7, 273].

Таблиця 4.4

Дослідження відмінності форми плацент в різних групах дихоріальних діамніотичних двієнь

Показники	ANOVA	
	F (5, 264)	p
MaxA	0,9308	0,4615
MinA	1,9349	0,0889
AR	14,2870	< 0,0001*
S (см ²)	1,8663	0,1005
Perim (см)	2,7979	0,0176*
Circ	1,8422	0,1049
Round	0,3572	0,8774
S*Round	1,4986	0,1906
S*Circ	1,3615	0,2392
H (см)	2,8806	0,0150*
V (мл)	0,4831	0,7887

Примітка: * – статистично достовірна різниця

Спостерігалася міжгрупова відмінність тільки AR ($p < 0,0001$), Perim ($p = 0,0176$) та H плацентарного диску ($p = 0,0150$) [7].

Так само як лінійні вимірювання та площі поверхні плацент, їх об'єми суттєво не відрізнялися в різних групах.

Маса плацент та вага новонароджених корелювали практично зі всіма показниками, що характеризують форму, за виключенням AR (табл. 4.5).

Взаємозв'язок між показниками, які характеризують форму плаценти, та її масою і вагою новонароджених

Показники	Маса плацент		Вага новонароджених	
	r	p	r	p
MaxA	0,47	< 0,0001	0,41	< 0,0001
MinA	0,47	< 0,0001	0,38	< 0,0001
S	0,57	< 0,0001	0,49	< 0,0001
AR	-0,02	0,6954	0,02	0,7990
Perim	0,42	< 0,0001	0,26	< 0,0001
Circ	0,39	< 0,0001	0,51	< 0,0001
Round	0,13	0,0286	0,12	0,0489
S*Round	0,50	< 0,0001	0,47	< 0,0001
S*Circ	0,62	< 0,0001	0,64	< 0,0001
H	0,19	0,0017	0,37	< 0,0001
V	0,59	< 0,0001	0,66	< 0,0001

Найбільшим був позитивний зв'язок з об'ємом плацент (рис. 4.7) та S*Circ, середньої сили – з площею плацент та іншим запропонованим нами показником – S*Round.

Це наводить на думку, що об'єм плаценти найбільш ефективно віддзеркалює її функціональну спроможність. В залежності від площі поверхні контакту плаценти з маткою буде задіяна різна кількість спіральних артерій, які постачають кров'ю плаценту.

Не виявлено достовірного зв'язку між співвідношенням діаметрів плацентарного диску з масою плодів. В той же час виявлено, що такий показник як циркулярність досить сильно впливає на масу плоду. Чим ближче він до одиниці, тим більше форма диска наближається до кола. Як маси плацент, так і маси новонароджених мали найсильніший кореляційний зв'язок з циркулярністю помноженою на площу плацентарного диску. Звертає на себе увагу те, що сама по

собі Round мала слабку кореляцію з масою плацент та новонароджених, проте з урахуванням площі плацент ($S * Round$) зв'язок піднімався до рівня середнього.

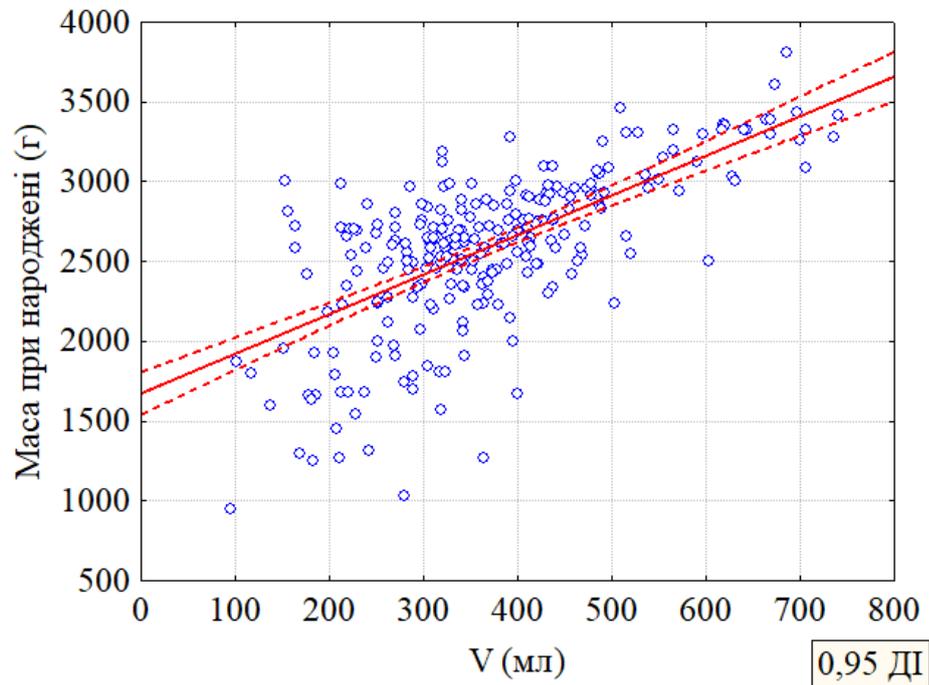


Рис. 4.7. Взаємовідношення між масою дитини при народженні та об'ємом її плаценти

$$\text{Маса при народженні} = 1671,9 + 2,4810 * V$$

$$r = 0,6567, p < 0,0001$$

Пряма кореляція між $Circ$ та S плацент ($r = 0,4671, p < 0,0001$) означає, що чим більше форма плаценти наближається до кола, тим площа її більша [7].

Наведені вище дані свідчать про важливий вплив геометричної форми плаценти на її функціональні можливості. У плодів із формою плаценти, наближеною до кола, спостерігається більша маса самої плаценти та новонароджених [7, 273]. У повторнородящих маса плацент була більшою ніж при перших пологах (рис. 4.8).

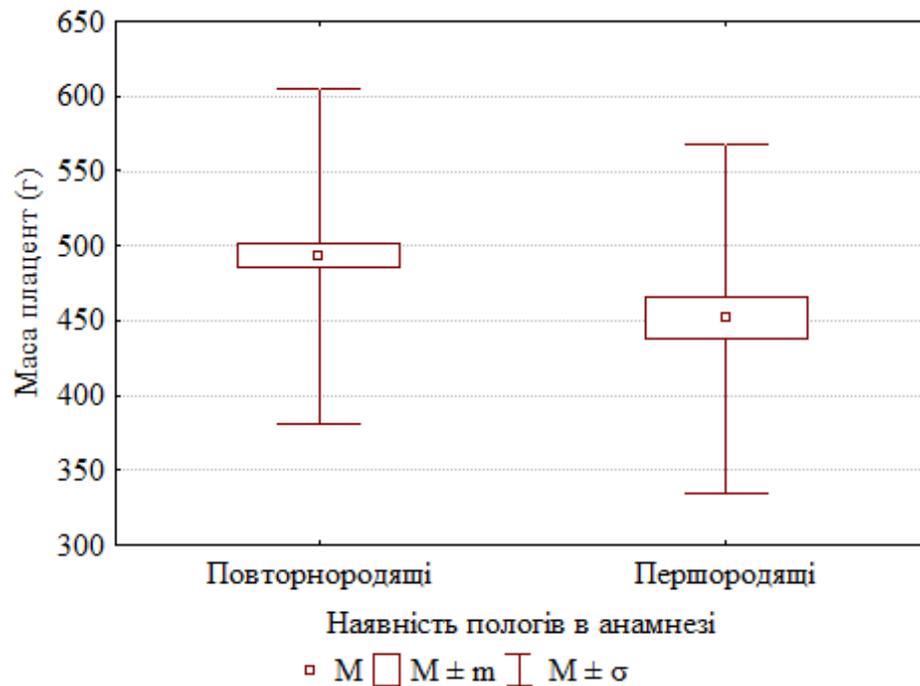


Рис. 4.8. Маса плацент у первородящих та повторнородящих
 $p = 0,0081$

Маса плацент поступово збільшувалася в інтервалі між 29 та 37-38 тижнями гестації, потім приріст її припинявся (рис. 4.9).

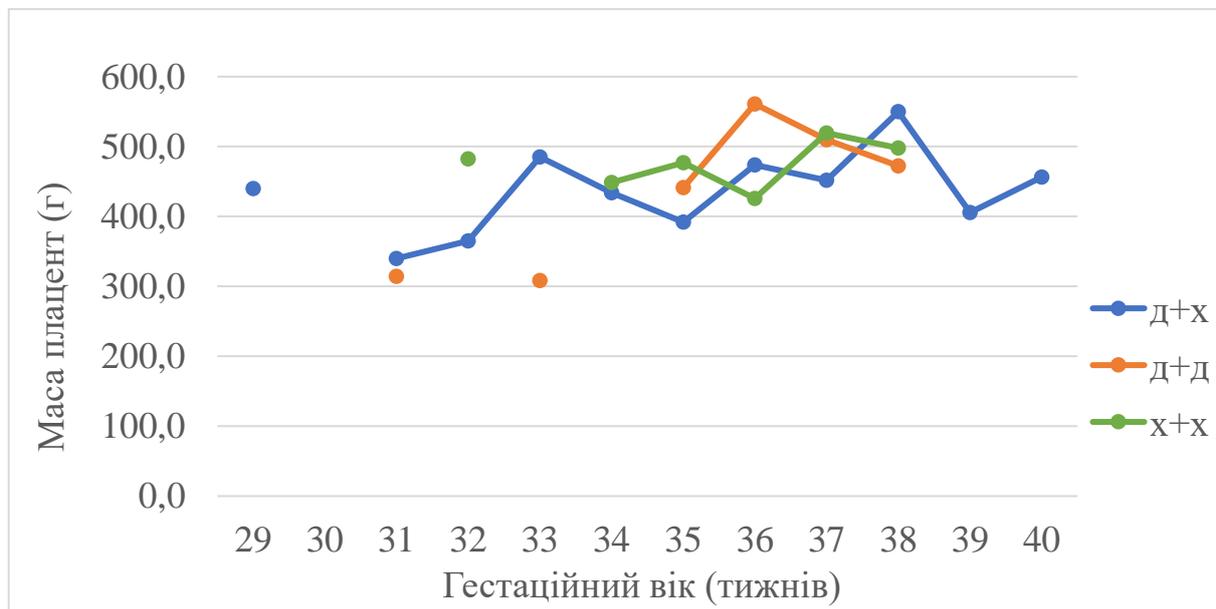


Рис. 4.9. Динаміка зміни маси плацент в залежності від гестаційного віку

При чому спостерігалися суттєві коливання маси плацент різностатевих пар. Найбільші піки були на 33 та 38 тижнях гестації. В терміни від 29 до 40 тижнів маса плацент всіх ДХДА двієнь позитивно корелювала з гестаційним віком ($r = 0,2643$, $p < 0,0001$). Проте достовірною зі статистичної точки зору була лише кореляція у

різностатевих пара ($r = 0,2922$, $p = 0,0001$). У одностатевих двієнь як жіночої ($r = 0,3455$, $p = 0,0528$), так і чоловічої статі ($r = 0,1439$, $p = 0,2345$). показник не досягнув статистичної значущості. Можливо, це зумовлене тим, що хоча гестаційний вік корелював з масою плацент, відмічались виражені коливання останньої в межах конкретного віку.

Зі 135 ДХДА пар з обстеженими плацентами, у 29 (21,5%) зафіксована ДМТП. Середня маса плацент легших дітей дискордантних ДХДА пар ($397,6 \pm 99,83$ г) була статистично меншою ($p = 0,0078$) порівняно з масою плацент більших плодів ($484,9 \pm 138,14$), та масою плацент недискордантних двієнь ($496,1 \pm 108,16$, $p < 0,0001$). В 21 випадку (72,4%), більшому плоду відповідала і більша за масою плацента. Отримані дані дозволяють вважати, що різниця в масі плацент може грати провідну роль у розвитку ДМТП при ДХДА двійнях. В 20 (69,0%) випадків важчим був перший плід. Така ситуація була у 8 з 12 різностатевих пар (66,7%), у 7 з 9 дівчачих одностатевих (77,8%) та у 5 з 8 хлопчачих (62,5%).

Виявлена різна залежність між морфометричними показниками плацент та масою при народженні в різних групах ДХДА двієнь (табл. 4.6). Так, в одностатевих кореляція спостерігалася практично зі всіма показниками, за виключенням AR та Round. В різностатевих двійнях такий зв'язок був менш вираженим. Якщо у дівчат з різностатевих пар крім двох вище зазначених показників була відсутня кореляція з Circ, то у хлопчиків лише MaxA та Circ корелювали з масою при народженні. Це можна розцінювати як те, що в різностатевих двійнях плоди чоловічої статі є менш залежними від геометрії плацент. Данні, наведені в таблиці 4.6. свідчать, що в різностатевих ДХДА двійнях маса плодів чоловічої статі більше залежить від об'єму плацент, ніж від їх форми, а маса плодів жіночої статі – також від геометрії плацент. Такої різниці не виявлено між одностатевими двійнями.

Кореляція між морфометричними показниками плацент та вагою дітей при народженні в залежності від їх статі

Показники	Вага новонароджених							
	Одностатеві пари жіночої статі n = 64		Одностатеві пари чоловічої статі n = 70		Дівчата з різностатевих пар n = 68		Хлопці з різностатевих пар n = 68	
	r	p	r	p	r	p	r	p
MaxA	0,60	<0,0001	0,57	<0,0001	0,53	<0,0001	0,31	0,0097
MinA	0,60	<0,0001	0,54	<0,0001	0,40	0,0008	-0,003*	0,9790
S	0,66	<0,0001	0,6656	<0,0001	0,5472	<0,0001	0,19*	0,1297
AR	-0,09*	0,4744	-0,19*	0,1155	0,06*	0,6250	0,21*	0,0785
Perim	0,49	<0,0001	0,49	<0,0001	0,46	<0,0001	-0,01*	0,9461
Circ	0,72	<0,0001	0,56	<0,0001	0,23*	0,0585	0,32	0,0074
Round	0,06*	0,6441	0,20*	0,0924	0,01*	0,9038	-0,12*	0,3253
S*Round	0,59	<0,0001	0,54	<0,0001	0,42	0,0004	0,06*	0,6266
S*Circ	0,71	<0,0001	0,69	<0,0001	0,55	<0,0001	0,23*	0,0579
H (см)	0,18*	0,1451	0,31	0,0099	0,24*	0,0524	0,61	<0,0001
V(мл)	0,62	<0,0001	0,64	<0,0001	0,63	<0,0001	0,81	<0,0001

Примітка: * – статистично не значущі показники

4.2. Особливості плацент та фіксації пуповини при ДХДА двійнях

У ДХДА двієнь плаценти були представлені в двох принципових виглядах – як дві окремі плаценти та у вигляді єдиної «плацентарної маси», коли диски зрослися. В обстеженій групі зрощення плацент мало місце в 59 (43,7%) випадках: у 29 (42,6%) різностатевих пар, у 13 (40,6%) одностатевих дівчачих двієнь та у 17 (48,6%) хлопчачих пар. Сумарна маса двох окремих плацент ($547,5 \pm 86,74$ г) перевищувала сумарну масу плацент, що зрослися ($398,4 \pm 87,34$ г, $p < 0,0001$). Це вказує на те, що

при близькій імплантації хоріальних дисків виникає їх раннє зростання, яке призводить до серйозного обмеження розвитку. При розділені плацент, яке, переважно, можна було провести без проблем тупим шляхом, макроскопічно не виявлено судинних анастомозів між ними (рис. 4.10).



Рис. 4.10. Часткове зрощення плацент при дихоріальній вагітності, судинних анастомозів між плацентами не виявлено

У чотирьох випадках (1,5%) плаценти неможливо було чітко відділити одна від іншої. Із материнської сторони плаценти мали вигляд однієї «плацентарної маси» (рис. 4.11), що може вказувати на межовий термін поділу бластоцисти у разі монозиготної двійні або занадто близьку імплантацію бластоцист при різностатевих двійнях.

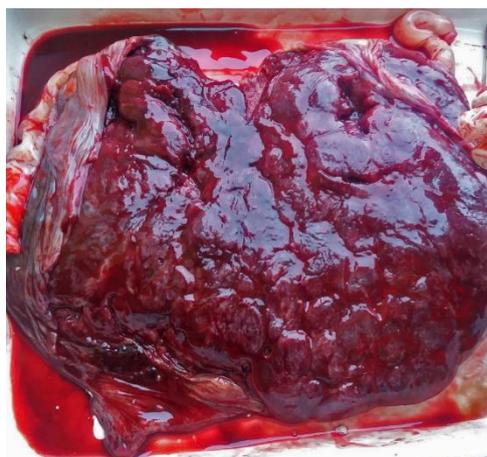


Рис. 4.11. Зрощені плаценти різностатєвої дихоріальної діамніотичної двійні, які виглядають як одна плацентарна маса

В усіх випадках при виявленні єдиної «плацентарної маси» потрібно

диференціювати «єдину плаценту» (МХ двійня) від двох, що злились (ДХ двійня). Під час обстеження цих чотирьох плацентарних мас, що на рисунку 4.3, було чітко виявлено 4-шарові оболонки (рис. 4.12).



Рис. 4.12. Оболонки плацент, що зрослися

Оскільки в нашому спостереженні народилися різностатеві двійні, зрозуміло, що вони були дизиготними, а отже дихоріальними. Плаценти можна було відокремити одна від одної тільки з зусиллями тупим та гострим шляхом (рис. 4.13).



Рис. 4.13. Єдина «плацентарна маса», яку можна розділити на 2 плаценти тільки тупим та гострим шляхом

Зрощення плацент може стати причиною їх асиметричного росту. Ми розглядаємо це як один із факторів фіксації пуповини не в центральній частині плацентарного диску. Несиметричне зрощення зумовлює те, що плаценти займають різну територію, внаслідок чого виникає дискордантність росту плодів.

Слід сказати декілька слів стосовно класифікації місця фіксації пуповини до

плацентарного диску [271]. Популярна на сьогоднішній день класифікація, розглядає чотири варіанти: центральний, ексцентричний, крайовий або маргінальний та оболонковий [133]. На нашу думку, ця класифікація містить декілька неточностей. Дуже рідко пуповина вростає безпосередньо в центр плацентарного диску (рис. 4.14). В обстеженій групі абсолютно центральна фіксація спостерігалася лише в 3 випадках (1,1%). Доцільно визначити певну ділянку в центрі плаценти, в межах якої фіксація канатика буде вважатися центральною. В більшості публікацій ця зона не визначена [133, 223]. Серед доступних нам публікацій, тільки [55] вказують, що до центральної фіксації вони відносять зону в межах 3 см від центру диску. Існує неоднозначність і стосовно визначення зони крайової фіксації. До останньої [133] відносять стрічку шириною в 2 см вздовж краю плаценти, а [223] – 1 см. В когорті обстежених нами плацент деякі мали ширину в районі 9 см, тобто половина ширини становила 4,5 см. Простий арифметичний розрахунок показує, що 3 см від центру плюс 2 см від краю буде більше половини ширини плаценти. Тобто для ексцентричної фіксації взагалі не залишається місця. Тому при наших розрахунках ми обрали відстань ≤ 1 см від центроїду диску для центральної фіксації та ≤ 2 см – для маргінальної [271].



Рис. 4.14. Точка прикріплення пуповини співпадає з центроїдом диску

● – центроїд плацентарного диску

В більшості випадків пуповина фіксується ексцентрично [271]. За допомогою програмного забезпечення ImageJ/Fiji 1.46r на знімках визначали відстань між місцем її прикріплення та центром плаценти (рис. 4 15).

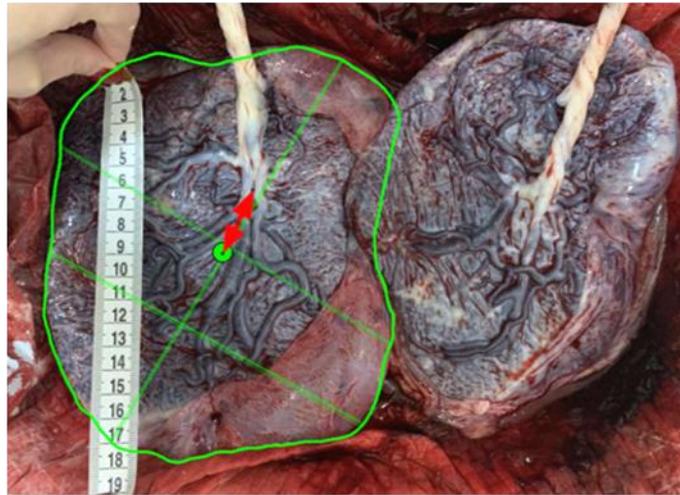


Рис. 4.15. Вимірювання дистанції від місця фіксації пуповини та центроїдом плаценти. Зеленим кольором обведений контур плаценти,

● – центроїд плацентарного диску,

↔ – абсолютне зміщення точки фіксації пуповини від центроїду

Загалом з 270 обстежених плацент центральна фіксація пуповини виявлена в 6 (2,2%) випадках, ексцентрична – в 224 (83,0%), маргінальна – в 31 (11,5%) та оболонкова – в 9 (3,3%) плацентах. Перші два варіанти ми розглядали як нормальну фіксацію. В групу з аномальною фіксацією пуповини (АФП) до плаценти включили всі випадки оболонкової та маргінальної (≤ 2 см від краю) фіксації – 40 плацент в 32 парах, що склало 23,7% від 135 обстежених ДХДА двієнь.

У 24 парах ДХДА двієнь одна плацента мала АФП (рис. 4.16), в інших 8 парах обидві плаценти мали АФП (рис. 4.17).

З усієї групи з АФП різностатевих було 16 (23,5%) пар, одностатевих жіночої статі – 8 (25,0%) пар та одностатевих чоловічої статі – теж 8 (22,9%) пар. Різниця в частоті між групами була статистично не достовірною ($p > 0,1$). Цей показник перевищує частоту АФП при одноплідній вагітності [133].

Серед всіх дихоріальних двієнь гарантовано дизиготними є тільки різностатеві, оскільки ми не мали можливості з'ясувати зиготність одностатевих ДХДА близнюків. Звертає на себе увагу те, що в гарантовано дизиготних парах виявлено 19 плацент з

АФП (14,0% від 136). Серед всіх дихоріальних пар – 40 (14,8% від 270) плацент. Різниця не є достовірною.



Рис. 4.16. Крайове прикріплення пуповини до лівої плаценти



Рис.4.17. Крайове прикріплення пуповини в обох плацентах

У 9 (6,7%) випадках (7 двієнь) спостерігалось оболонкове прикріплення пуповини (рис. 4.18). Одна з пуповин фіксувалася до оболонки на відстані 5-7 см від плаценти. Звертає на себе увагу, що судини діляться ще до впадіння в плаценту і мають більший діаметр. В двох випадках дана особливість не була виявлена при УЗД під час вагітності. Всі 7 жінок були розродженні шляхом операції КР: три в плановому порядку, чотири ургентно.

Добре відомим є факт, що пуповина містить так званий вартоневий холодець – особливу тканину, що захищає пупкові судини від травми. Як видно на вище наведеній фотографії, при оболонковій фіксації значний відрізок судин між пуповиною та плацентою позбавлений цього захисту. Очевидно, що такі судини

більш схильні до стиснення та розриву.



Рис. 4.18. Оболонкове прикріплення пуповини

Відсутня кореляція між віком жінок та ступенем ексцентричності фіксації пуповини, представленим ACD ($r = -0,0342$, $p = 0,6933$). Не виявлено зв'язку між місцем вrostання пуповини відповідно до класифікації та кількістю вагітностей в анамнезі, збільшенням маси тіла жінок під час вагітності, тютюнопалінням та статтю близнюків.

Плаценти зі зміщеною від центру точкою фіксації пуповини мали дещо меншу поверхню (табл. 4.7), виявлена слабка негативна кореляція між їх площею та ACD і XCD ($r = -0,2068$, $p = 0,0006$ та $r = -0,2471$, $p = 0,00004$ відповідно).

Таблиця 4.7.

Локалізація місця фіксації пуповини до плацентарного диску при різних варіантах дихоріальних діамніотичних двієнь

Показник	Тип двійні					
	д + х М ± σ		д + д М ± σ		х + х М ± σ	
Кількість пар	68		32		35	
Порядок новонароджених	I	II	I	II	I	II
ACD (см)	4,9 ± 2,28	5,7 ± 2,13	5,5 ± 2,96	5,4 ± 2,25	4,7 ± 2,09	5,3 ± 1,77
ANOVA	F (5, 264) = 1,3688. p = 0,2363					

XCD	44,4 ±	44,6 ±	43,9 ±	46,3 ±	41,5 ±	40,8 ±
(%)	28,86	21,20	29,94	29,28	26,28	21,68
ANOVA	F (5, 264) = 0,2297, p = 0,9494					
YCD	34,5 ±	50,4 ±	46,4 ±	46,4 ±	31,8 ±	51,0 ±
(%)	23,10	26,50	23,91	21,10	20,76	19,94
ANOVA	F (5, 264) = 5,9361, p = 0,00003*					
S	196,0 ±	206,3 ±	221,3 ±	220,2 ±	212,4 ±	223,8 ±
(см ²)	57,86	43,46	57,42	67,69	57,51	53,53
ANOVA	F (5, 264) = 1,8663, p = 0,1005					

Примітка: * – статистично достовірна різниця

Помірна зворотна кореляція мала місце між абсолютним зміщенням місця вrostання пуповини та масою плацент (рис. 4.19). Це означає, що чим більшою є ексцентричність фіксації канатика, тим меншою буде маса плаценти. Пояснити останнє можна погіршенням кровопостачання плаценти, особливо при маргінальній та оболонковій фіксації [271, 273].

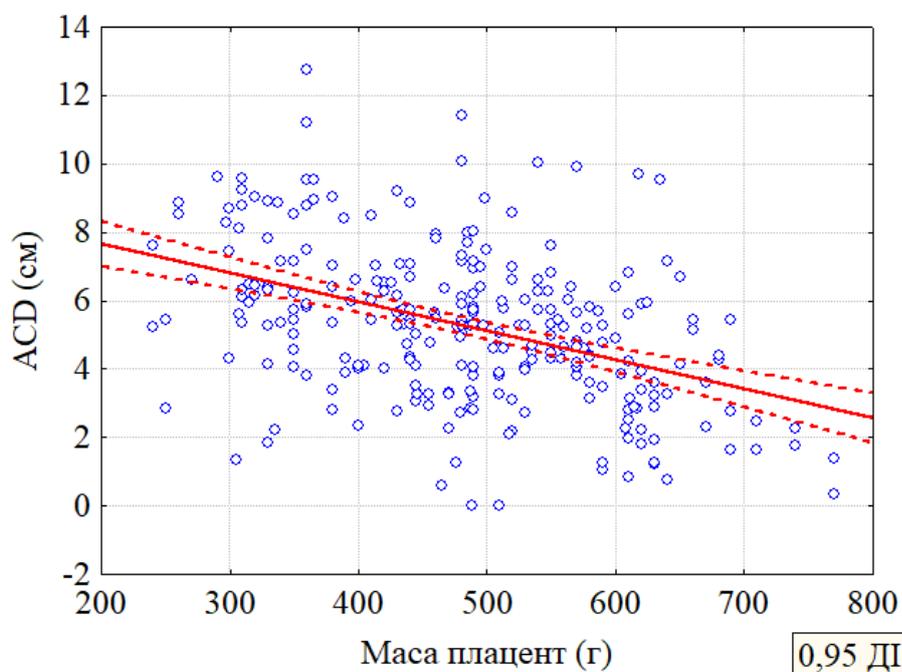


Рис. 4.19. Кореляція між масою плацент та абсолютним зміщенням точки фіксації пуповини (ACD) від центру диску

$$ACD = 9,3 - 0,0085 * \text{Маса плаценти}, r = -0,4284, p < 0,0001$$

Маса при народженні сильніше зворотно корелювала з абсолютним зміщенням місця фіксації пуповини від центру плаценти (рис. 4.20).

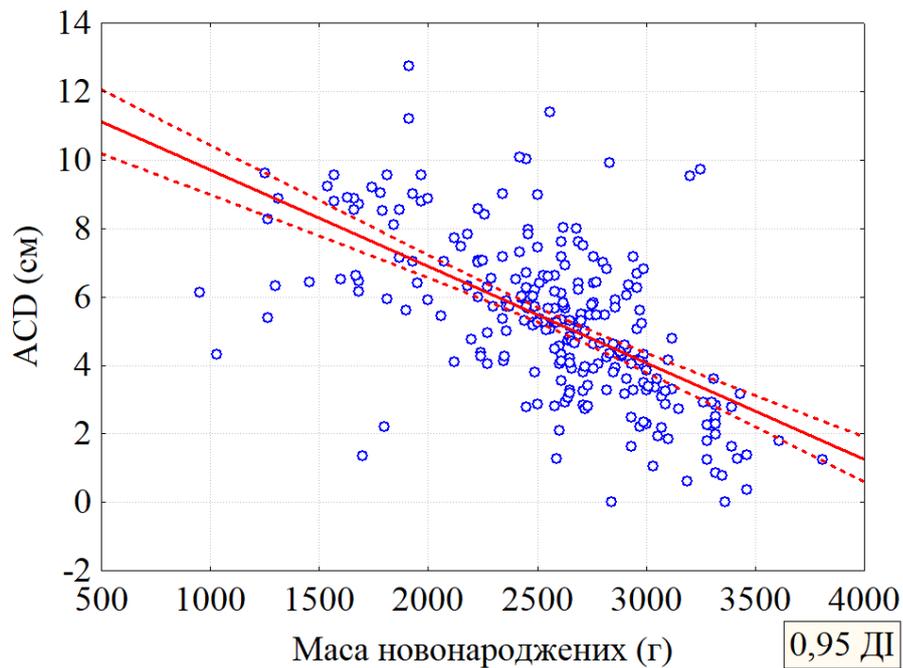


Рис. 4.20. Кореляція між масою новонароджених та абсолютним зміщенням точки фіксації пуповини (ACD) від центру диску

$$ACD = 12,5 - 0,0028 * \text{Маса новонародженого}, r = -0,6115, p < 0,0001$$

Дослідження впливу вектору зміщення точки фіксації на масу новонароджених [271, 273] продемонструвало, що переміщення вздовж більшої осі плацентарного диску (рис. 4.21) має значно більше значення порівняно з переміщенням відносно короткої осі диску (рис. 4.22).

Аналогічна ситуація спостерігалася і стосовно маси плацент. На неї теж сильніше впливало переміщення вздовж більшої осі диска (рис. 4.23) порівняно зі зміщенням вздовж короткої осі (рис. 4.24). Правда, сила зв'язку була меншою ніж з масою новонароджених.

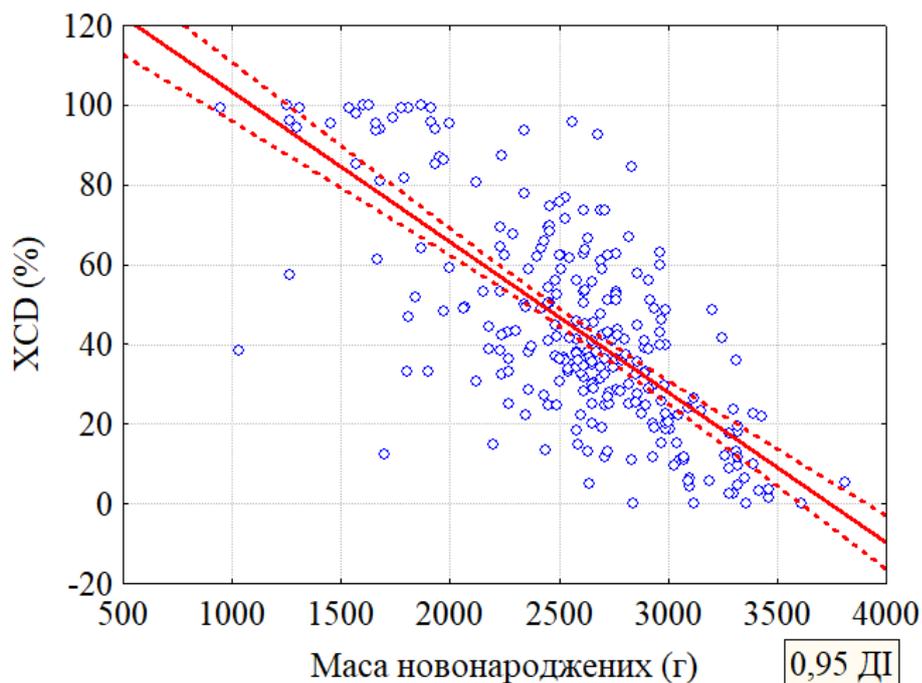


Рис. 4.21. Кореляція між масою новонароджених та зміщенням точки фіксації пупкового канатика вздовж більшої осі плаценти (XCD)

$$XCD = 141,0 - 0,0377 * \text{Маса новонародженого}, r = -0,7131, p < 0,0001$$

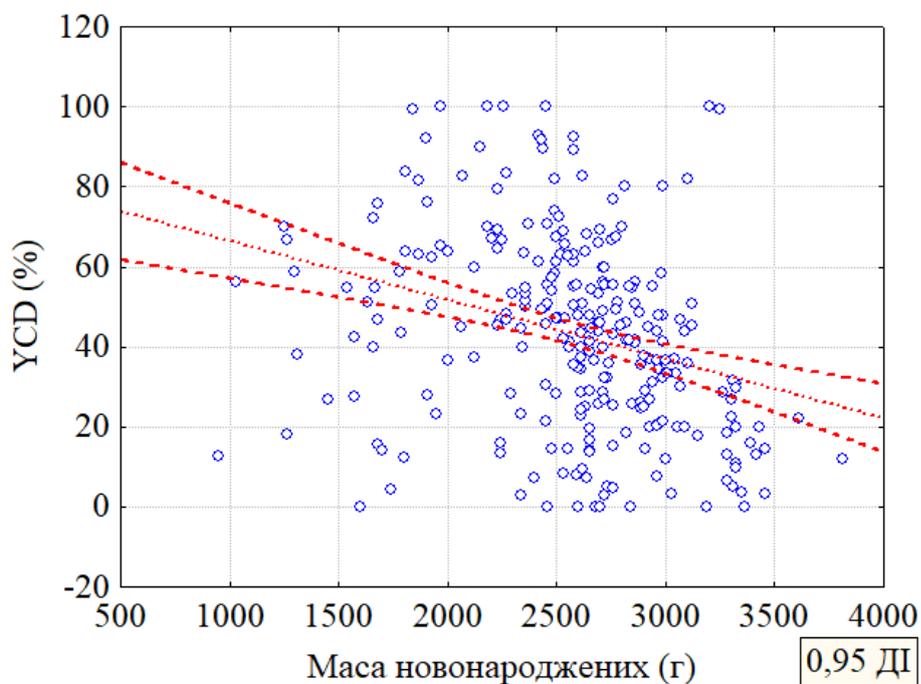


Рис. 4.22. Кореляція між масою новонароджених та зміщенням точки фіксації пупкового канатика вздовж меншої осі плаценти (YCD)

$$YCD = 81,196 - 0,0148 * \text{Маса новонародженого}, r = -0,2981, p < 0,0001$$

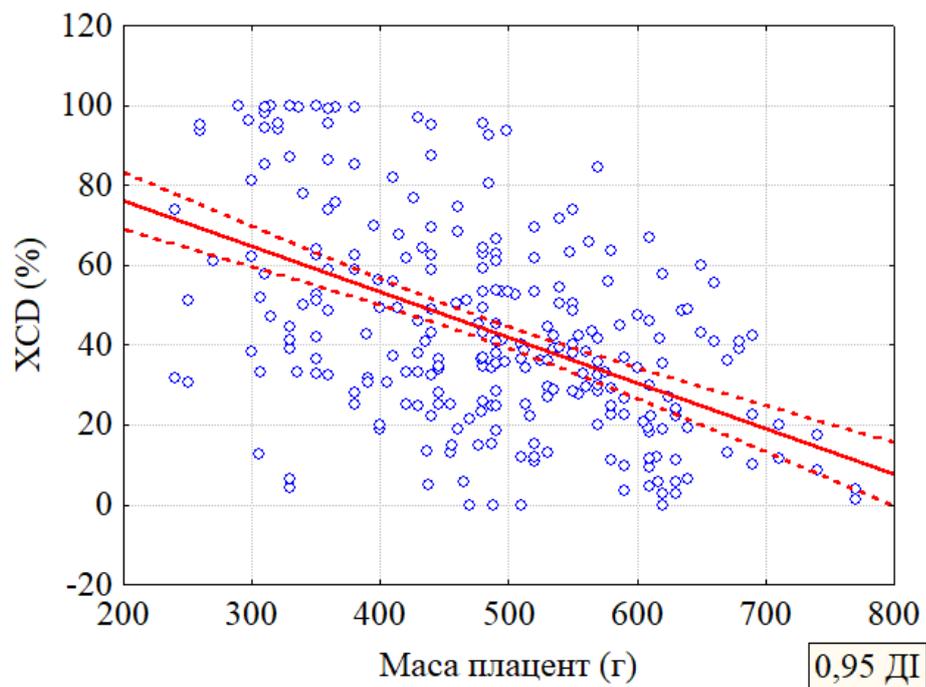


Рис. 4.23. Кореляція між масою плацент та переміщенням вздовж довгої осі плаценти (XCD)

$$\text{XCD (\%)} = 98,811 - 0,1141 * \text{Маса плаценти}, r = -0,5027, p < 0,0001$$

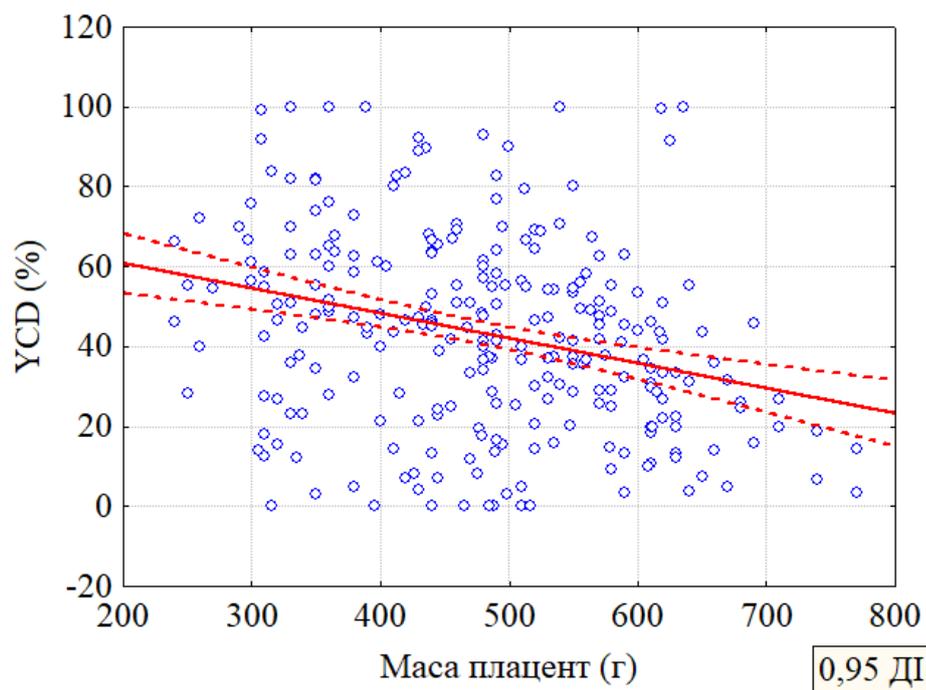


Рис. 4.24. Кореляція між масою плацент та переміщенням вздовж короткої осі плаценти (YCD)

$$\text{YCD (\%)} = 73,293 - 0,0626 * \text{Маса плаценти}, r = -0,2942, p < 0,0001$$

Маса плацент з нормальною фіксацією пуповини (центральна та ексцентрична) та маса відповідних їм новонароджених перевищували відповідні показники в групі з АФП (табл. 4.8). Оскільки вибірки не мають нормального розподілу, застосована непараметрична статистика.

Таблиця 4.8

Порівняння маси тіла при народженні та маси плацент в групах з нормальною та аномальною фіксацією пуповини

Показники	Маса тіла при народженні Me (Q ₁ ; Q ₃) (г)	Маса плацент Me (Q ₁ ; Q ₃) (г)
Нормальна фіксація пуповини, n = 230	2690,0 (2500,0; 2930,0)	490,0 (433,0; 580,0)
АФП, n = 40	1810,0 (1615,0; 2165,0)	333,5 (310,0; 433,0)
p (тест Kolmogorov-Smirnov)	p < 0,001	p < 0,001

Серед 135 ДХДА двієнь (270 плодів), плаценти яких були макроскопічно обстежені, 32 (11,9%) малюки класифіковані як МГВП, 7 (2,6%) – великі для гестаційного віку плоди (ВГВП). В цілому, вага 13 (32,5%) новонароджених в групі АФП була меншою 10^{го} перцентилю: троє з 9 плодів з оболонковим прикріпленням пуповини (33,3%) та 10 (32,3%) з 31 з крайовою фіксацією. Статистично достовірно меншою була затримка розвитку в групі з нормальною фіксацією пуповини – 19 (8,3%) випадків.

Відносний ризик невідкладних КР при АФП перевищував відповідний показник у пацієнтів з нормальною фіксацією пуповини (RR = 1,55; 95% ДІ 1,25-1,93, p = 0,0001). Тобто при АФП ризик КР збільшувався на 55%.

Цікавим є факт виявлення у 9 (6,7%) дихоріальних двієнь додаткової дольки однієї з плацент. При розрахунку площі сумували площу плаценти з площею її

дольки. Чітко видні судини, які йдуть від плаценти до додаткової дольки. В одному спостереженні розмір додаткової дольки складав 11 см x 11 см x 2 см (рис. 4.25). Дана категорія двієнь була без ускладнень розроджена через природні пологові шляхи.



Рис. 4.25 Плацента з додатковою долькою 11 см x 11 см x 2 см

Зважаючи на розміри додаткової дольки можна запідозрити, що один з плодів дихоріальної двійні почав формуватися як монохоріальна двійня, яка з якихось причин повністю не сформувалася.

У групі жінок, які завагітніли в результаті ДРТ не було знайдено жодного випадку вросання плаценти в стінку матки або передлежання плаценти. Можна висунути гіпотезу, що жінки із даної групи мали більш високий рівень прогестерону у I триместрі за рахунок прийому екзогенного прогестерону, і це сприяло правильній плацентації [7].

4.3. Фето-плацентарний індекс

При обстеженні всіх 135 пар плацент розраховували ФПІ, який розглядають в якості індикатора функціональної ефективності плаценти [80]. Аналіз динаміки змін ФПІ в залежності від гестаційного віку демонструє його збільшення в усіх групах ДХДА двієнь (рис. 4.26). Плаценти ростуть швидше плодів. Тому на ранніх термінах вагітності перші важчі останніх. В другому триместрі збільшується швидкість зростання близнюків, що пригнічує ріст плацент. Після 20 тижня маса плаценти становить приблизно половину маси плода. Поступово ця різниця зростає.



Рис. 4.26. Динаміка зміни ФПІ в залежності від гестаційного віку

Відомо, що після 31 тижня гестації дещо гальмується швидкість збільшення плаценти, а швидкість росту плодів зберігається [291]. На діаграмі це представлено збільшенням ФПІ. Вважаємо, що в останні тижні збільшення цього показника зумовлене уповільненням росту плацент. Порівняння ФПІ при різних варіантах ДХДА вагітності не виявило статистичної значущості різниці між першим та другим плодом в кожній групі (табл. 4.9). Статистично достовірно більшим він був у перших плодів чоловічої статі порівняно з плодами жіночої статі в одностатевих двійнях що і не дивно, оскільки маса хлопців була більшою.

Таблиця 4.9

Фето-плацентарний індекс ДХДА двієнь

Типи двієнь		ФПІ		р
		I плід	II плід	
Стать	n	M ± σ	M ± σ	
д+д	32	5,4±1,02	5,1±0,93	0,2437
х+х	35	5,6±1,16	5,5±1,37	0,8243
д+х	68	5,6±1,25	5,6±1,05	0,9722
всього	135	5,5±1,17	5,4±1,12	0,5249

Фето-плацентарний індекс у ДХДА двієнь в обстеженій групі значно не відрізнявся від літературних даних щодо вагітностей одним плодом, та знаходився в межах 5,2-5,7 [179], дані наведені в таблиці 4.9.

Дисперсійний аналіз не виявив статистично значущої різниці ФПІ при різних варіантах ДХДА двієнь (рис. 4.27).

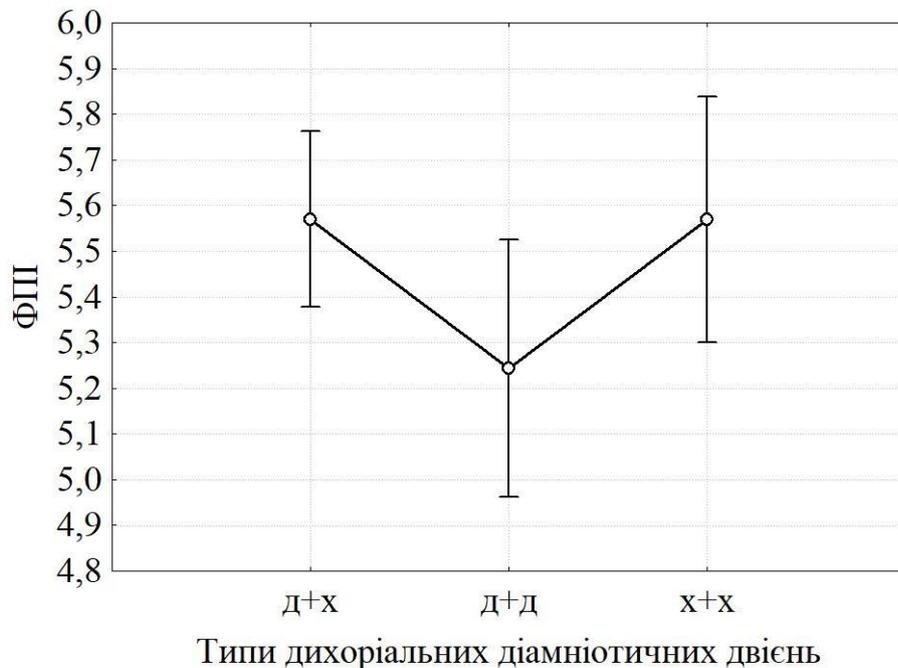


Рис. 4.27. Фето-плацентарні індекси різних варіантів за статтю дихоріальних діамніотичних двієнь

Вертикальні лінії демонструють 0,95 ДІ.

$$F(2, 267) = 1,9905, p = 0,1386$$

Не знайдено також відмінності ФПІ плодів, маса яких відповідає гестаційному віку менше або вище неї (рис. 4.28), що може бути пояснено кореляцією між масою плодів при народженні та плацент.

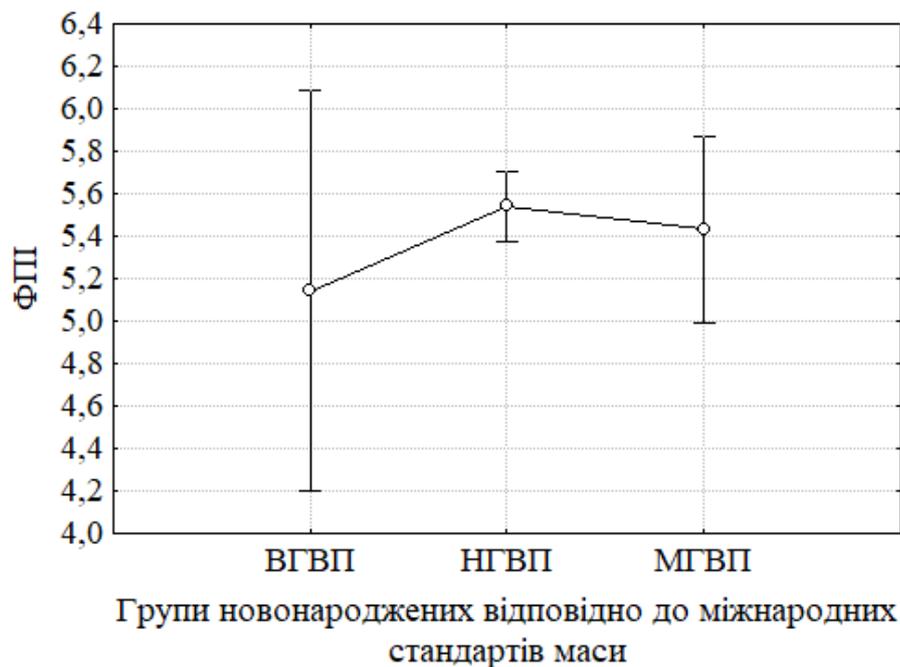


Рис. 4.28. Фето-плацентарний індекс в групах новонароджених класифікованих відповідно до міжнародних стандартів оцінки зростання плода
 $F(2, 267) = 0,42418$, $p = 0,6548$. Вертикальні лінії – 0,95 довірчий інтервал.

У дихоріальних двійнь загалом та у різностатевих пар виявлена слабка негативна кореляція між переважною кількістю показників форми плаценти та ФПІ (табл. 4.10) [7].

Таблиця 4.10

Зв'язок фето-плацентарного індексу з параметрами, що характеризують форму плаценти та місце фіксації до неї пуповини

Показник	Всі ДХДА двійні		Різностатеві ДХДА двійні	
	r	p	r	p
Max A	-0,2142	0,0004*	-0,2223	0,0093*
Min A	-0,2599	<0,0001*	-0,3710	0,00001*
AR	0,0938	0,1243	0,1179	0,1715
Товщина	-0,2048	0,0007*	-0,1901	0,0266*
S	-0,2793	<0,0001*	-0,3581	<0,0001*
V	-0,2547	<0,0001*	-0,2792	0,0010*

<i>Продовж. табл. 4.10.</i>				
Perim	-0,2978	<0,0001*	-0,3186	0,0002*
Circ	-0,0146	0,8119	-0,0510	0,5553
Round	-0,0775	0,2040	-0,1707	0,0469*
S*Round	-0,2079	0,00061*	-0,2656	0,0018*
S*Circ	-0,1953	0,0013*	-0,2377	0,0054*
ACD	-0,1808	0,0029*	-0,2097	0,0143*
XCD	-0,1523	0,0122*	-0,1841	0,0319*
YCD	0,0194	0,7514	0,0539	0,5328

* – статистично достовірна різниця

Як вже попередньо вказувалось на початку цього розділу, з 135 ДХДА двієнь дискордантність виявлена в 29 випадках (69,0%). Не виявлено достовірної різниці у ФПІ між дискордантною та конкордантною групами, а також між першим та другим близнюками в переважній більшості пар (табл. 4.11). Виключенням були дівчата з одностатевих ДХДА двієнь, у яких ФПІ І дівчинки був більшим [7]. Проте ФПІ більших малюків виявився достовірно вищим ($5,9 \pm 1,53$) за індекс легших новонароджених ($5,0 \pm 1,04$, $p = 0,0114$).

Таблиця 4.11

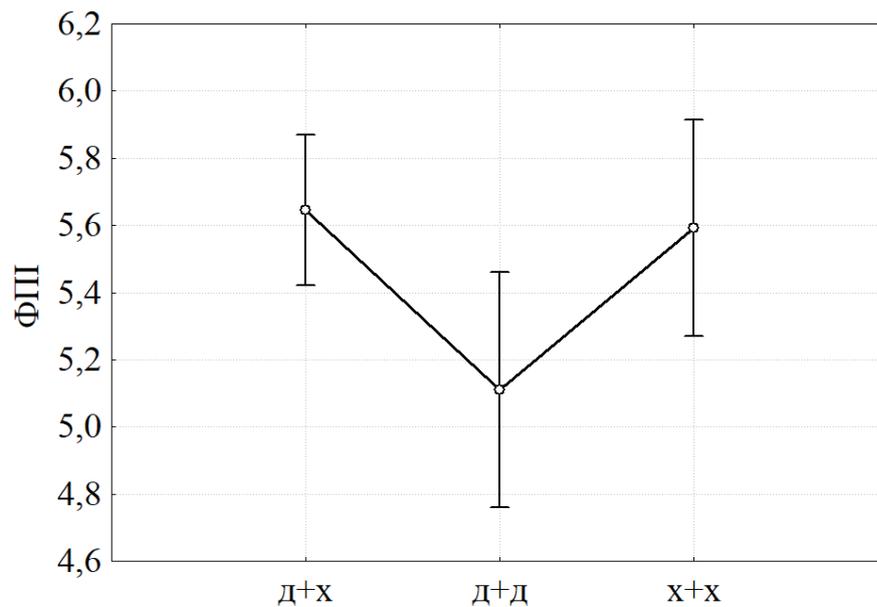
Фето-плацентарний індекс дискордантних та не дискордантних ДХДА двієнь

№ з/п	Тип двійні	Номер плода	Дискордантність маси плодів				p
			Дискордантні		Конкордантні		
			n	ФПІ	n	ФПІ	
1	д + х	I	12	$5,1 \pm 0,34$	56	$5,7 \pm 1,33$	0,1479
2		II	12	$5,4 \pm 2,37$	56	$5,6 \pm 1,15$	0,4487
3		Разом	24	$5,3 \pm 1,72$	112	$5,6 \pm 1,25$	0,6717
4	д + д	I	9	$6,2 \pm 1,22$	23	$5,1 \pm 0,74$	0,3685
5		II	9	$5,0 \pm 0,62$	23	$5,1 \pm 1,03$	0,7662
6		Разом	18	$5,6 \pm 1,13$	46	$5,1 \pm 0,89$	0,0782

<i>Продовж. табл. 4.11.</i>							
7	x + x	I	8	$6,0 \pm 1,19$	27	$5,5 \pm 1,15$	0,2972
8		II	8	$5,0 \pm 0,60$	27	$5,7 \pm 1,50$	0,2116
9		Разом	16	$5,5 \pm 1,04$	54	$5,6 \pm 1,33$	0,7896
10	Всього		58	$5,4 \pm 1,37$	212	$5,5 \pm 1,22$	0,9339
				$p_{1-4} = 0,0188^*$ $p_{4-5} = 0,0168^*$			$p_{1-4} = 0,0427^*$ $p_{3-6} = 0,0089^*$ $p_{6-9} = 0,0388^*$

Примітка: * – статистично достовірна різниця

Дисперсійний аналіз показав наявність різниці між ФПІ різних груп конкордатних двієнь ($p = 0,0356$) за рахунок менших значень в групі одностатевих жіночих двієнь (рис. 4.29).



Типи дихоріальних діамніотичних двієнь за статтю

Рис. 4.29. Фето-плацентарні індекси різних варіантів за статтю конкордантних дихоріальних діамніотичних двієнь

$$F(2, 209) = 3,3896, p = 0,03559.$$

Вертикальні лінії – 0,95 довірчий інтервал.

Потенційно фізіологічним може бути зв'язок між малою масою тіла при народженні та невеликою масою та розмірами плаценти. Тому доцільно дослідити

зв'язок між ФПІ та функціональними характеристиками новонароджених. Проведено порівняння маси близнюків при народженні, маси плацент, ФПІ та показниками, що характеризують форму плацент у народжених в терміні (≥ 37 тижнів гестації), які за шкалою Апгар оцінені на ≥ 7 (оптимальний або чудовий стан) з показниками недоношених дітей або оцінених на першій та п'ятій хвилинах на ≤ 6 балів. Множинний однофакторний регресійний аналіз (табл. 4.12) показав, що у термін народжених дітей, які отримали оцінку ≥ 7 достовірно більшими були як маса тіла, так і маса плаценти порівняно з дітьми, оціненими на ≤ 6 балів.

Таблиця 4.12

Порівняння маси плодів, маси плацент та їх морфометричних показників у доношених та недоношених ДХДА різностатевих близнюків в залежності від оцінки за Апгар

Хвилина оцінки	Апгар	Апгар/ТР		р
		$\geq 7 / \geq 37$ тижнів	$\leq 6 / \leq 36$ тижнів	
Перша	n	56	80	
	Маса близнюків M \pm σ (г)	2820,4 \pm 352,77	2449,0 \pm 488,66	< 0,0001
	Маса плацент M \pm σ (г)	517,3 \pm 120,93	453,24 \pm 99,34	0,0009
	ФПІ	5,7 \pm 1,51	5,5 \pm 0,80	0,1786
	Н	2,7 \pm 0,69	2,4 \pm 0,53	0,0062
	Circ	0,8338 \pm 0,08040	0,7693 \pm 0,12016	0,0006
П'ята	n	53	83	
	Маса близнюків M \pm σ (г)	2837,0 \pm 333,92	2451,8 \pm 489,58	< 0,0001
	Маса плацент	522,1 \pm 120,86	452,5 \pm 98,92	0,0004

Продовж. табл. 4.12.

	$M \pm \sigma$ (г)			
	ФП	$5,7 \pm 1,55$	$5,5 \pm 0,79$	0,2195
	Н	$2,7 \pm 0,71$	$2,5 \pm 0,53$	0,0137
	Circ	$0,8330 \pm 0,08177$	$0,7722 \pm 0,11923$	0,0014

Оскільки більша маса дітей при народженні супроводжувалась більшою масою плацент, ФП достовірно не відрізнявся. Як видно з таблиці, у доношених дітей з вищою оцінкою достовірно товщими були плаценти та вищим показник циркулярності плацентарного диску. Треба зауважити, що оцінка дітей на 5 хвилині достовірно покращилася порівняно з 1 хвилиною (парний критерій *Wicoxon*, $p < 0,0001$).

4.4. Регресійний аналіз факторів, що впливають на масу плода

В попередніх підрозділах була показано, що різні параметри, які характеризують розміри та форму плаценти, такі що вивчаються рутинно та запропоновані нами, вказують на різні аспекти функції плацент. Так, площа поверхні плацентарного диску, параметри, що характеризують його геометричну форму, відображують здатність плаценти до експансії певної території. Товща плаценти є непрямим маркером кількості вільозних розгалужень та площі обміну поживними речовинами.

Різні показники зростання плацент мають неоднаковий, а, часто, навіть протилежний вплив на масу дітей при народженні. Тому доцільно вивчити одночасний вплив різних факторів на масу новонароджених і виявити ті, що мають найбільше значення. При формуванні множинної лінійної регресійної моделі, яка дозволить передбачити масу дитини при народженні в усій групі ДХДА двієнь, спочатку були включені всі фактори, які потенційно могли б впливати на цей показник: маса плаценти, її максимальний та мінімальний діаметри, товщина, об'єм, периметр, S^*Circ , S^*Round , ACD , XCD та YCD . З метою усунення мультиколінеарності

проведена оцінка кореляційної матриці, яка виявила наявність достатньо сильної кореляції ($r > 0,7$) між деякими змінними. Поетапно з пар з високою кореляцією видаляли по одній змінній з меншим коефіцієнтом Beta, починаючи з найбільш сильних зв'язків. Потім також поетапно виключили незалежні змінні з максимальним статистично не достовірним значенням p . Це дозволило визначити фактори, що мають достовірний вплив на залежну змінну – масу дитини при народженні (табл. 4. 13).

Таблиця 4.13

Фактори, що статистично достовірно впливають на масу новонароджених з дихоріальних діамніотичних двієнь

Підсумок для залежної змінної: маса новонародженого $R = 0,8368$, $R^2 = 0,7002$, скориговане $R^2 = 0,6968$ $F(3,266) = 207,05$ $p < 0,0001$, стандартна похибка: 269,91						
N = 270	Beta	Стандартна похибка Beta	B	Стандартна похибка B	t (265)	p
Константа			2242,3	107,20	20,9	<0,0001
МП	0,1968	0,04362	0,8	0,19	4,5	<0,0001
V	0,2601	0,04456	1,0	0,17	5,8	<0,0001
XCD	-0,5298	0,04121	-10,0	0,78	-12,9	<0,0001

Згідно даних таблиці 4.13, регресійна модель для всієї групи ДХДА двієнь має вигляд:

$$\text{Маса при народженні} = 2242,3 + 0,8 \cdot \text{МП} + V - 10,0 \cdot \text{XCD}$$

З метою перевірки якості підгонки рівняння регресії, проведений аналіз залишків. Гістограма розподілу залишків наближається до графіка нормального розподілу (рис. 4.30).

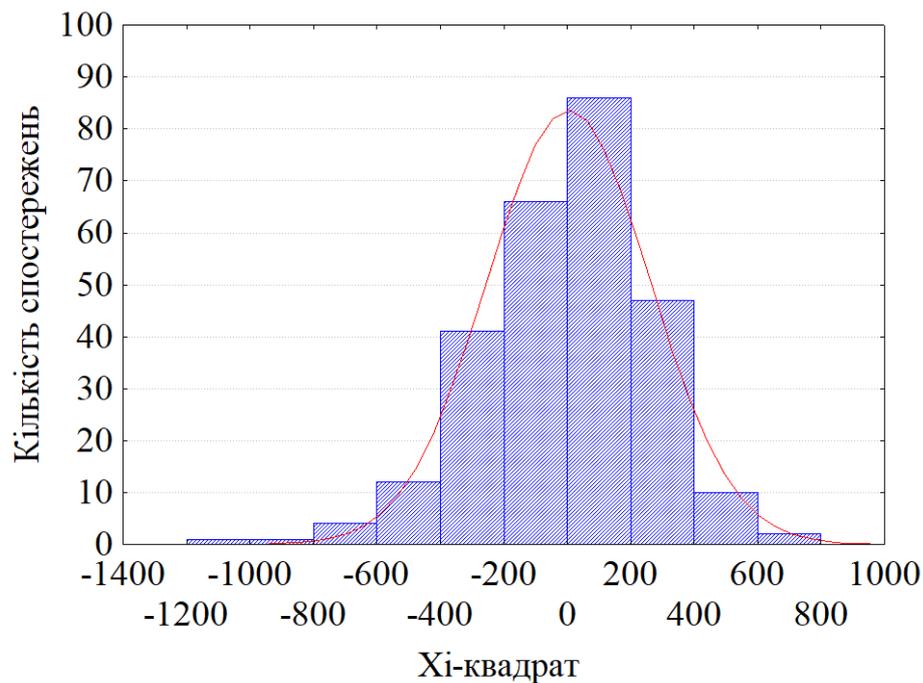


Рис. 4.30. Гістограма розподілу регресійних залишків

Нормальний ймовірнісний графік залишків не виявляє систематичних відхилень отриманих даних від теоретичної нормальної прямої (рис. 4.31).

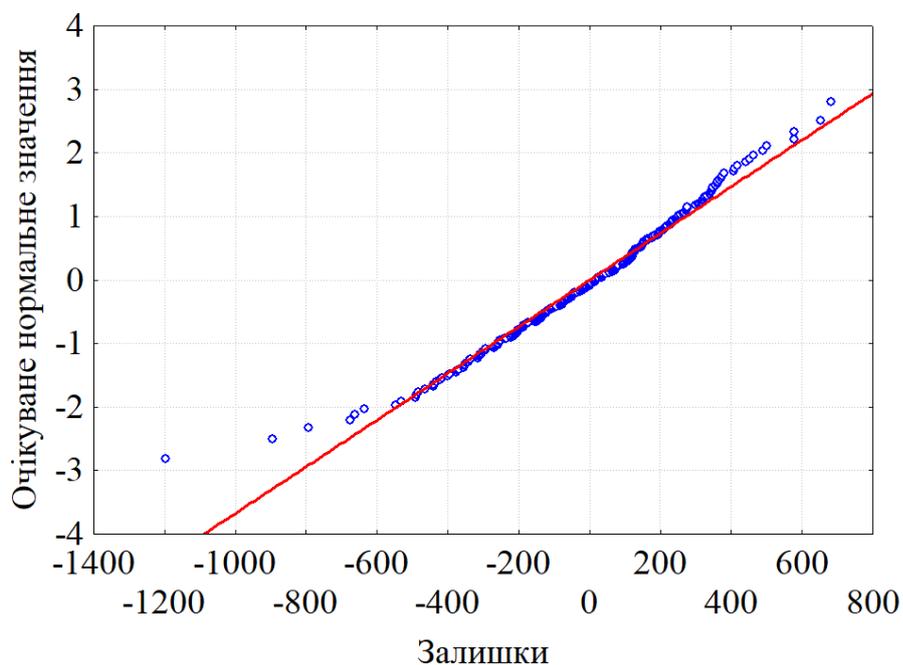


Рис. 4.31. Нормальний ймовірнісний графік залишків

— Теоретична нормальна пряма

Діаграма розсіяння демонструє хаотичне розташування залишків, що означає відсутність їх залежності від передбачених значень (рис. 4.32).

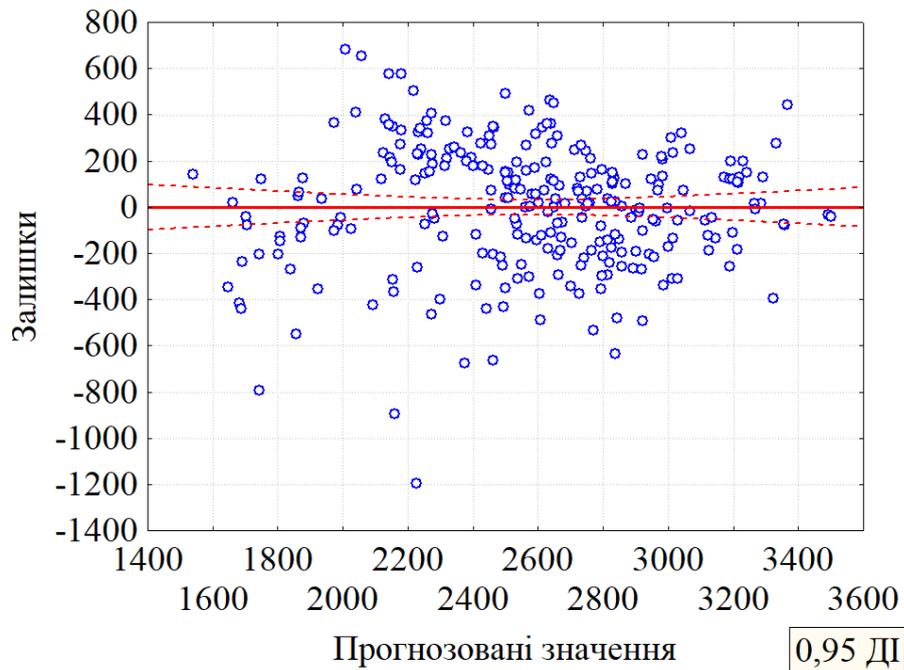


Рис. 4.32. Залежність залишків від передбачених значень
Залежна змінна: маса плода при народженні

Розрахунок VIF-фактору для кожного з предикторів продемонстрував відсутність лінійної залежності між ними (табл. 4. 14).

Таблиця 4.14

Дослідження наявності лінійного зв'язку між незалежними змінними в дисперсійній моделі

Незалежна змінна	R^2	VIF
МП	0,4075	1,7
V	0,4323	1,8
XCD	0,3362	1,5

Оцінка прийнятності моделі в цілому (ANOVA, $p < 0,05$) показала прийнятність моделі і що вона буде краще передбачувати результат, порівняно з прогнозом за середніми значеннями. Високий коефіцієнт детермінації ($R^2 = 0,7002$) вказує на те, що запропонована модель враховує більше 70% факторів, від яких залежить маса дитини при народженні.

Аналогічні обчислення проведені для всіх груп ДХДА двієнь. Оцінка прийнятності моделей в цілому (ANOVA, $p < 0,05$) показала їх прийнятність, і що

вони будуть краще передбачувати результат, порівняно з прогнозом за середніми значеннями. Суттєвої залежності між незалежними змінними в групі різностатевих двієнь не виявлено (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Дослідження наявності лінійного зв'язку між незалежними змінними в регресійних моделях в групі різностатевих двієнь, залежна змінна: маса новонароджених

Незалежна змінна	Всі різностатеві пари		Дівчата з різностатевих пар		Хлопці з різностатевих пар	
	R ²	VIF	R ²	VIF	R ²	VIF
МП	0,2875	1,4	0,1205	1,1	0,3448	1,5
V	0,4431	1,8	0,1208	1,1	0,6735	3,1
XCD	0,3281	1,5	0,0817	1,1	0,5773	2,4
YCD	0,1321	1,2	0,0727	1,1	0,3226	1,5

Аналогічна ситуація спостерігалася і у одностатевих двієнь (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Дослідження наявності лінійного зв'язку між незалежними змінними в регресійних моделях в групі одностатевих двієнь, залежна змінна: маса новонароджених

Незалежна змінна	Всі одностатеві пари		Одностатеві пари жіночої статі		Одностатеві пари чоловічої статі	
	R ²	VIF	R ²	VIF	R ²	VIF
МП	0,4242	1,7	0,6146	2,6	0,6227	2,7
V	0,5626	2,3	0,4969	2,0	0,4219	1,7
Circ	0,2198	1,3	0,3452	1,5	0,3464	1,5
XCD	0,4001	1,7	0,6256	2,7	0,2069	1,3
YCD	0,1380	1,2	0,3219	1,5	0,3010	1,4

Високі коефіцієнти детермінації в регресійних моделях, виведених для різних груп дихоріальних двієнь, вказують на здатність цих моделей враховувати 67-85% факторів, які впливають на масу новонароджених (табл. 4.17) [7].

Таблиця 4.17

Множинні регресійні моделі залежності маси новонароджених від морфометричних показників їх плацент для різних варіантів ДХДА двієнь

Групи дихоріальних діамніотичних двієнь	n малюків	Регресійне рівняння Залежна змінна: маса новонародженого	R ²
Всі двійні	270	$2242,3 + 0,8 * \text{МП} + V - 10,0 * \text{XCD}$	0,7002
Різностатеві двійні	136	$2029,9 + 0,6 * \text{МП} + 2,0 * V - 7,4 * \text{XCD} - 2,2 * \text{YCD}$	0,6913
Дівчата з різностатевих двієнь	68	$1158,2 + 1,4 * \text{МП} + 2,0 * V - 4,6 * \text{XCD}$	0,6727
Хлопчики з різностатевих двієнь	68	$2857,9 + 1,3 * V - 11,7 * \text{XCD} - 5,2 * \text{YCD}$	0,7943
Одностатеві двійні	134	$2777,6 + \text{МП} - 12,4 * \text{XCD} - 4,1 * \text{YCD}$	0,8064
Дівчата з одностатевих двієнь	64	$1711,4 + 0,9 * \text{МП} + 1195,2 * \text{Circ} - 12,0 * \text{XCD}$	0,8463
Хлопчики з одностатевих двієнь	70	$2963,9 + 0,7 * V - 12,1 * \text{XCD} - 3,2 * \text{YCD}$	0,7571

Лінійний зв'язок між незалежними змінними не виявлений, оскільки при перевірці залишків коефіцієнт парної кореляції не перевищував 0,7, а VIF був меншим десяти. Це означає відсутність мультиколінеарності і збільшує достовірність моделей. Хаотичний розподіл залишків вказує на відсутність систематичних відхилень від теоретичної нормальної прямої [7].

Таким чином, 67-85% варіабельності маси тіла ДХДА близнюків може бути пояснене шляхом оцінки трьох, а для загальної групи всіх різностатевих двієнь чотирьох, простих вимірювань їх плацент.

Використання ультразвукових методів, які дозволяють оцінити співвідношення маси плаценти до маси плода робить можливим пренатальне розпізнавання групи новонароджених з високим ризиком навіть в популяції з низьким ризиком [M. Janthanaphan et al., 2006]. Проте в теперішній повсякденній клінічній практиці досить складно отримати якісні пренатальні зображення плацент та точно розрахувати їх морфометричні показники.

Висновки

1. В дихоріальних парах маса плацент мала сильну позитивну кореляцію з масою новонароджених ($r = 0,71$, $p < 0,0001$). Обидва показника були більшими в групі з центральною та ексцентричною фіксацією пуповини. Різностатеві пари займали проміжне положення між одностатевими парами жіночої та чоловічої статі.

2. Кореляція між площею плаценти з одного боку та масою тіла при народженні ($r = 0,49$, $p < 0,0001$) і масою плаценти ($r = 0,57$, $p < 0,0001$) з іншого вказують на важливу роль розміру зони контакту зі стінкою матки у функціональній активності органу.

3. Маса плацент та вага новонароджених знаходяться в достатньо сильному прямому зв'язку з V ($r_{V_m-дит} = 0,66$, $p < 0,0001$; $r_{V_m-пл} = 0,59$, $p < 0,0001$) та S^*Circ ($r_{S^*Circ_m-дит} = 0,64$; $p < 0,0001$; $r_{S^*Circ_m-пл} = 0,62$; $p < 0,0001$). Чим ближче форма плаценти до кола, тим її функціональна спроможність вище. Фето-плацентарний індекс більших малюків виявився достовірно вищим ($5,9 \pm 1,53$) за індекс легших новонароджених ($5,0 \pm 1,04$, $p = 0,0114$).

4. Погіршення функціональної здатності плацент може бути пов'язане з фіксацією пуповини далеко від центру плацентарного диску. У дихоріальних діамніотичних двієнь маса тіла при народженні та маса плацент були у зворотній кореляції з абсолютним зміщенням точки фіксації пуповини від центру плаценти ($r = -0,6115$, $p < 0,0001$ та $r = -0,4284$, $p < 0,0001$ відповідно). Більший вплив на масу новонароджених та їх плацент мало зміщення точки фіксації вздовж більшої осі ($r = -$

0,7131, $p < 0,0001$ та $r = -0,5027$, $p < 0,0001$ відповідно) порівняно з переміщенням відносно меншої осі ($r = -0,2981$, $p < 0,0001$ та $r = -0,2942$, $p < 0,0001$ відповідно).

5. Площа плацент з ексцентричною фіксацією пуповини була меншою за площу плацент з центральною фіксацією канатика, про що свідчить негативна кореляція між їх площею та ACD і XCD ($r = -0,2068$, $p = 0,0006$ та $r = -0,2471$, $p < 0,0001$ відповідно).

6. Множинний регресійний аналіз показав, що 69,1% варіабельності ваги при народженні ДХДА близнюків може бути пояснена чотирма простими вимірюваннями: маса та об'єм плацент, ступінь відхилення точки фіксації пуповини від центрів плацентарного диску вздовж обох його осей.

Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 4:

1. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихоріальних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; Випуск 2(40):264-71.
2. Tepla I. Influence of the placental cord insertion site on the placental mass and the birth weight in dichorionic diamniotic twins. EUREKA: Health Sciences. 2021;(4):3-11. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001843>
3. Тепла ІВ. Зв'язок показників росту плацент з масою дітей при народженні в дихоріальних діамніотичних двійнях. Медична наука України. 2021;17(3):66-75. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.07>
4. Tkachenko A, Tepla I. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e
5. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021:147–58.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ПОКАЗНИКІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З МАТЕР'Ю НА МАСУ БЛИЗНЮКІВ ПРИ
НАРОДЖЕНІ

Спочатку, як і інші дослідники [131], ми намагалися визначити показники, так би мовити, «ідеальної мами» для ДХДА двійні. До них ми віднесли жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів малюків, маса яких відповідає гестаційному віку. До дослідження залучено 68 жінок з групи, де виконували морфометричне обстеження плацент. З них вищезгаданим критерієм відповідають 23 (33,8%) пацієнтки (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Антропометричні показники матерів, які народили ДХДА різностатевих близнюків масою, яка відповідає гестаційному віку, в термін 37 тижнів і більше

Показник	Різностатеві двійні n = 23		
	Мінімум	Максимум	M \pm σ
Вік (років)	22	46	29,8 \pm 6,11
Зріст (м)	155	180	1,6 \pm 0,07
Маса тіла (кг)	66	132	88,4 \pm 18,6
ІМТ (кг/м ²)	25	43	32,4 \pm 4,98

Дана вагітність була першою у 6 пацієток, повторними пологи були у 17 жінок, що склало 73,9% від цієї групи. Другою вагітність була у 8 жінок, третьою – у 7, четвертою – у 2. Більше, ніж у половини «ідеальних мам» (14 жінок, 60,9%) запліднення проведене з залученням ДРТ. При чому 4 (17,4%) жінок були сурогатними матерями.

Супутні захворювання або шкідливі звички виявлені у 6 (26,1%) з 23 жінок:

- Тютюнопаління – у 1;
- Гестаційний діабет – у 4;
- Гіпертонічна хвороба – у 1;

Таким чином, можна вважати, що жінка віком в районі 30 років зі зростом 1,6 м, масою тіла на момент пологів біля 88 кг та ІМТ 32,4 кг/м², яка попередньо 1-2 рази народжувала, запліднена з використанням ДРТ і немає шкідливих звичок та

серйозних супутніх захворювань, з більшою вірогідністю в термін народить різностатевих двійнят з масою тіла, що знаходиться в межах міжнародних стандартів.

Для визначення залежних від матері факторів, що впливають на класифікацію маси на момент народження дихоріальних діамніотичних близнюків відповідно до міжнародних стандартів провели множинний дискримінантний аналіз. В якості залежної змінної використали відповідність маси дітей на момент народження міжнародним стандартам. Ця якісна залежна змінна мала три категорії значення: плоди з МВГВ, МГВП та ВГВП. На першому етапі в якості незалежних дискримінантних предикторів використані тільки кількісні змінні: вік жінок, їх ІМТ, кількість вагітностей та пологів в анамнезі та термін розродження (ТР). Оскільки зріст та маса тіла знаходяться в сильній кореляції з ІМТ, їх до аналізу не включали.

Нажаль, вказані кількісні параметри не дозволяють провести ефективний поділ на групи, оскільки загальна Lambda Wilks' є надто високою – 0,9114, а рівні р критерію F-виключення, для всіх ознак були статистично не достовірними (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати дискримінантного аналізу (статистично значущі показники)

N = 135	Wilks' Lambda	Часткова Lambda	F- виключення	p	Толерантність	R ²
Вік (років)	0,9249	0,9854	0,9467	0,3907	0,8949	0,1051
ІМТ (кг/м ²)	0,9357	0,9741	1,7026	0,1863	0,8989	0,1011
Кількість вагітностей в анамнезі	0,92908	0,9899	0,6559	0,5207	0,3470	0,6530
Кількість пологів в анамнезі	0,9238	0,9867	0,8671	0,4226	0,33536	0,6464
ТР (тижнів)	0,9292	0,9809	1,2460	0,2911	0,9143	0,0857

Останнє означає, що виключення кожної з кількісних ознак не приводить до значущої зміни співвідношення дисперсій, тобто не вносить важливого вкладу в дискримінацію груп.

Ще однією важливою мірою, яка дозволяє оцінити якість розподілу об'єктів по групах, є відсоток коректно класифікованих об'єктів (табл. 5.3). Строки демонструють до яких груп в дійсності відносяться новонароджені, стовбці – відображують яким чином була б класифікована маса малюків за допомогою моделі.

Таблиця 5.3

Класифікаційний матрикс

Групи	Відсоток коректно класифікованих	Кількість випадків		
		ВГВП $p = 0,0519$	МВГВ $p = 0,6815$	МГВП $p = 0,2444$
ВГВП	0,0	0	7	0
МВГВ	97,8	0	90	2
МГВП	5,6	0	34	2
Всього	68,1	0	131	4

Як видно з таблиці, краще за все детермінуються новонароджені з масою тіла, що відповідає гестаційному віку. В той же час точність класифікації при МГВП складає всього 5,6%, а при ВГВП навіть 0.

Канонічний аналіз показує відсутність чіткої дискримінації між різними категоріями оцінки маси тіла при народженні різностатевих ДХДА двієнь при використанні тільки кількісних незалежних змінних (рис. 5.1). Вони не формують чітких кластерів. Канонічні корені є канонічними дискримінантними функціями, які обирають таким чином, щоб вони найкращим чином відображували відмінність між групами об'єктів. Вони являють собою лінійні комбінації дискримінантних змінних.

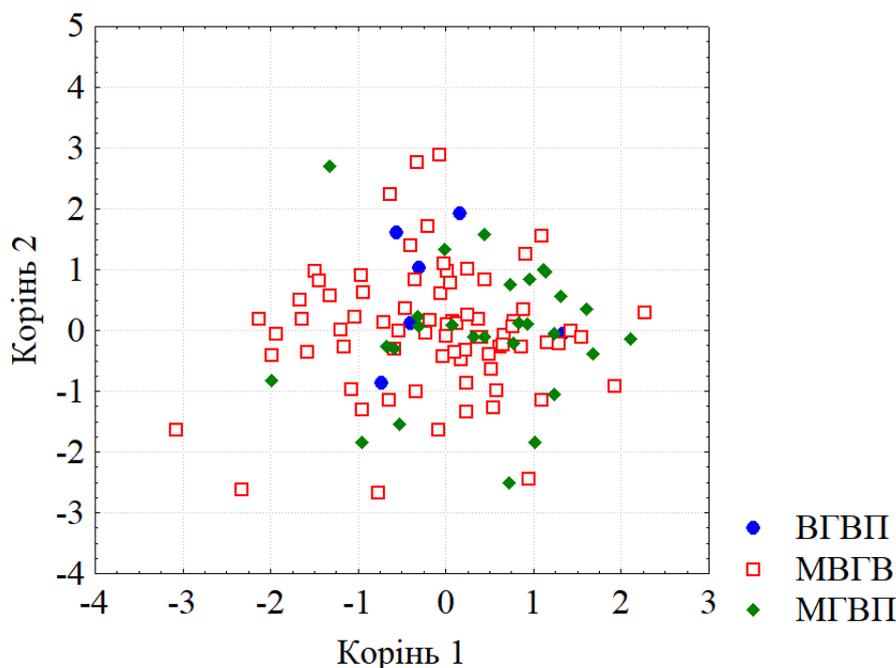


Рис. 5.1 Розподіл об'єктів, що вивчаються у площині двох перших канонічних дискримінантних функцій при використанні в якості залежної змінної «відповідність міжнародним стандартам маси дітей на момент народження»

Для виявлення параметрів, які дозволять проводити дискримінацію між масою новонароджених в залежності від її оцінки за міжнародною класифікацією, крім вище значених кількісних змінних до аналізу включили якісні змінні: генез багатопліддя, сурогатне материнство, паління, ГД, гіпертонічна хвороба (ГХ) та ПЕ.

Проведений аналіз з вперед покроковим включенням незалежних змінних. Ознаки, що найбільш сильно впливають на класифікацію представлені в таблиці 5.4. Оцінюючи Wilks' Lambda та F, можна сказати, що в класифікації найбільше значення має ПЕ. Відсутність останньої має найбільший стандартизований канонічний коефіцієнт (-2,1835).

Порівняно з моделлю, в якій використані тільки кількісні незалежні змінні, введення якісних покращило здатність моделі до класифікації близнюків на категорії за масою при народженні.

Таблиця 5.4

Багатовимірні критерії значущості

Ефект	Wilks' Lambda	F	Ефект df	Помилка df	p
Вільний член	0,9149	5,8606	2	126	0,0037
Кількість вагітностей в анамнезі	0,9530	3,1070	2	126	0,0482
ТР	0,9355	4,3451	2	126	0,0150
ПЕ	0,7838	17,3732	2	126	< 0,0001
ГД*ПЕ	0,8622	10,0667	2	126	0,0001
ГХ*ПЕ	0,8827	8,3682	2	126	0,0004
ГД*ГХ*ПЕ	0,8761	8,910	2	126	0,0002
Паління*ГД*ГХ*ПЕ	0,9506	3,2769	2	126	0,0410

Після корегування з урахуванням дистанцій Mahalanobis до сумнівно класифікованих випадків матриця виглядає наступним чином (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Класифікаційна матриця

Групи	Відсоток коректно класифікованих	Кількість випадків		
		ВГВП p = 0,0519	МВГВ p = 0,6815	МГВП p = 0,2667
ВГВП	42,9	3	3	1
МВГВ	97,8	0	90	2
МГВП	58,3	0	15	21
Всього	84,4	3	108	24

З неї можна зробити висновок, що в 4/5 випадків аналіз дозволяє правильно передбачити категорію маси близнюків при народженні. Краще всього визначаються новонароджені з масою тіла, що відповідає гестаційному віку, найгірше – ВГВП.

Точність виділення в окрему групу МГВП займає проміжне положення. Вважаємо, що менший відсоток правильної класифікації двієнь з внутрішньоутробною затримкою розвитку та надлишковою масою тіла зумовлений тим, що, як правило, тільки один з близнюків мав масу тіла, що не відповідає міжнародним стандартам, а другий відповідав ним. Лише у трьох жінок маса обох новонароджених була нижче 10 перцентилі. Всі вони правильно класифіковані за допомогою знайдених функцій.

Коефіцієнти, за допомогою яких формуються класифікаційні функції, наведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Функції класифікації спостережень

Ефект	Рівень ефекту	ВГВП p = 0,0519	МВГВ p = 0,6815	МГВП p = 0,2667
Вільний член		-297,684	-312,814	-324,083
Кількість вагітностей в анамнезі		1,202	1,721	1,440
ТР		17,268	17,800	18,146
ПЕ	0	-26,488	-34,341	-36,925
ГД*ПЕ	1	11,333	17,883	18,130
ГХ*ПЕ	1	-12,579	-6,474	-6,917
ГД*ГХ*ПЕ	1	-0,493	-6,660	-5,179
Паління*ГД*ГХ*ПЕ	1	-2,261	-1,276	-2,077

Таким чином, класифікаційні функції виглядають наступним чином:

1. $\Phi_{\text{ВГВП}} = -297,7 + 1,2 \cdot \text{Кількість вагітностей} + 17,3 \cdot \text{ТР} - 26,5 \cdot \text{ПЕ} + 11,3 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ПЕ} - 12,6 \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 0,5 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 2,3 \cdot \text{Паління} \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ}$
2. $\Phi_{\text{МВГВ}} = -312,8 + 1,7 \cdot \text{Кількість вагітностей} + 17,8 \cdot \text{ТР} - 34,3 \cdot \text{ПЕ} + 17,9 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ПЕ} - 6,5 \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 6,7 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 1,3 \cdot \text{Паління} \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ}$
3. $\Phi_{\text{МГВП}} = -324,1 + 1,4 \cdot \text{Кількість вагітностей} + 18,1 \cdot \text{ТР} - 36,9 \cdot \text{ПЕ} + 18,1 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ПЕ} - 6,9 \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 5,2 \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ} - 2,1 \cdot \text{Паління} \cdot \text{ГД} \cdot \text{ГХ} \cdot \text{ПЕ}$

Примітка: Самостійний показник «Прееклампсія» означає відсутність

пreekлампсії, всі інші якісні показники та їх комбінації приймаються до уваги при їх наявності.

За допомогою цих класифікаційних функцій можна в подальшому класифікувати нові спостереження. Останні будуть відноситися до того класу, для якого класифікаційні значення будуть максимальними.

З метою з'ясування питання які фактори роблять найбільший внесок в розподіл новонароджених на класи за масою тіла, оцінені їх стандартизовані коефіцієнти (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Стандартизовані коефіцієнти для значущих незалежних змінних

Незалежна змінна	Рівень ефекту	Функція 1	Функція 2
Кількість вагітностей в анамнезі		-0,01458	0,53545
ТР		0,64760	-0,09735
ПЕ	0	-2,18352	-0,45871
ГД*ПЕ	1	1,52594	1,37381
ГХ*ПЕ	1	1,03864	1,45595
ГД*ГХ*ПЕ	1	-0,74280	-2,19204
Паління*ГД*ГХ*ПЕ	1	-0,14174	0,66140

Найбільшу розділюючу здатність має перша дискримінантна функція. Тому можна зробити висновок, що найвища дискримінантна здатність належить відсутності у вагітної ПЕ, оскільки стандартизований коефіцієнт цієї змінної є найбільшим. Важливий внесок роблять і комбінації ПЕ з ГХ та ГД. Наступним за важливістю є ТР. Відповідно, найменше значення має кількість вагітностей в анамнезі.

Висновки

1. Жінка віком в районі 30 років зі зростом 1,6 м, масою тіла на момент пологів біля 88 кг та ІМТ 32,4 кг/м², яка попередньо 1-2 рази народжувала, запліднена з використанням ДРТ і немає шкідливих звичок та серйозних супутніх захворювань, з більшою вірогідністю, в термін народить різностатевих двійнят з масою тіла, що знаходиться в межах міжнародних стандартів.

2. Канонічний аналіз показує неможливість провести чітку дискримінацію між різними категоріями оцінки маси тіла при народженні різностатевих ДХДА двієнь (загальна Λ Wilks' – 0,9114, р критерію F-виключення, для всіх ознак > 0,1) при використанні тільки кількісних незалежних змінних: вік жінок, їх ІМТ, кількість вагітностей та пологів в анамнезі та термін розродження.

3. Додаткове включення до множинного дискримінаційного аналізу якісних змінних: генез багатопліддя, сурогатне материнство, паління, гестаційний діабет, гіпертонічна хвороба та прееклампсія, – дозволило правильно класифікувати масу близнюків в 84,4% випадків.

4. На дискримінацію груп впливають в порядку зменшення значення наступні незалежні змінні: відсутність ПЕ самотійно та в комбінації з ГД, ГХ та палінням, ТР та кількість вагітностей в анамнезі.

5. Розроблені класифікаційні функції, які дозволять класифікувати масу тіла при народженні майбутніх ДХДА близнюків.

Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 5:

1. Tkachenko A, Tepla I, Zhaloba G. Estimation of the term of delivery of twins depending from gender of the fetus (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:e114.
2. Тепла ІВ. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями (доповідь). Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», 2017 вер. 21-22; Одеса, Україна.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що актуальність обраної теми зумовлена зростанням кількості багатоплодових вагітностей внаслідок широкого використання ДРТ, старшого віку матерів та розповсюдженістю гормональних препаратів, які використовують для лікування безпліддя. Оскільки вказані тенденції, напевно, будуть змінюватися протягом наступних років, можна очікувати продовження збільшення кількості багатоплідних вагітностей. Більша частота перинатальних ускладнень, материнської та дитячої морбідності та летальності, не вирішеність питання стосовно оптимального варіанту розродження двієнь зумовлюють актуальність даного дослідження.

В цілому наші результати збігаються з літературними даними стосовно більшої частоти передчасних пологів у жінок з двійнями порівняно з одноплідними вагітностями [43]. Так, серед обстежених двієнь пологи в термін до 37 тижнів мали місце в 48,2% випадків, до 32 тижнів – у 14,2% породіль. У різностатевих двієнь ці показники становили 62,2% та 6,7% відповідно. За даними J.A. Martin et al [182], частота пологів в термін до 37 тижнів у вагітних двійнями досягала 58,8% проти 10,4% при одноплідній вагітності, а в термін до 32 тижнів – 11,4% у двієнь та 1,6% при одноплідній вагітності.

Наші дані різняться від результатів, отриманих D. Penava та R. Natale [209], стосовно меншого ризику передчасних пологів при ДХ вагітностях порівняно з МХ. Є часткова відповідність отриманих результатів до даних A. Weghofer et al. [292], які виявили більшу схильність до передчасних пологів у різностатевих ДХДА двієнь, запліднених з використанням ДРТ, порівняно з одностатевими двійнями. В обстеженій групі гестаційний термін при спонтанних вагінальних пологах був вищим у ДХДА одностатевих дівчачих пар порівняно з різностатевими та одностатевими чоловічими, проте статистично не достовірно.

Концентрація вітаміну D у 28 породіль, які природнім шляхом народили різностатеві двійні в термін < 37 тижнів ($22,5 \pm 12,90$ нг/мл), була статистично меншою ($p = 0,0330$) за рівень цього вітаміну у 17 жінок, які народили в термін ≥ 37

тижнів ($32,9 \pm 18,81$ нг/мл). Аналогічна ситуація мала місце і у народжених ними близнюків ($24,6 \pm 12,41$ нг/мл та $35,6 \pm 17,16$ нг/мл відповідно, $p = 0,0007$). Відсоток матерів, і дітей з недостатністю/дефіцитом вітаміну D превалював в групі, народженій до 37 тижня порівняно з народженими на 37 тижні та пізніше. В обох групах виявлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D у матерів та їх дітей (при дострокових пологах $r = 0,55$, $p = 0,0024$), при пологах в термін $r = 0,84$, $p < 0,0001$). Сильнішою вона була в групі жінок, які народили дітей в строки ≥ 37 тижнів. Частота жінок з достатнім рівнем вітаміну D в нашому дослідженні була дещо вищою порівняно з результатами, отриманими M.S Kassai et al. [145], але меншою, ніж у інших авторів [21, 91, 66]. В мета-аналізі, зробленому R. Saraf et al. [244], вказано, що багатьма дослідженнями показана наявність кореляції між рівнем вітаміну D в крові матері та пуповинній крові. Але тільки в 3 з них виявлено превалювання рівня вітаміну в пуповинній крові. Отримані нами результати дозволяють припустити, що на проходження вітаміну D через плаценту можуть впливати його рівень в материнській крові та гестаційний вік.

Не виявлено різниці в концентрації прогестерону, естрадіолу та тестостерону у матерів, які виношували різні варіанти дихоріальних двієнь (прогестерон – $p = 0,7847$, естрадіол – $p = 0,5480$, тестостерон – $p = 0,5809$). Рівень всіх досліджених гормонів був вищим в пуповинній крові порівняно з венозною кров'ю матерів (p від $< 0,0001$ до $0,0006$). Наші данні підтверджують результати інших дослідників [120] стосовно відсутності різниці в концентрації естрогену в пуповинній крові плодів різної статі.

В різностатевих парах рівень прогестерону в пуповинній крові обох плодів перевищував концентрацію в крові матерів ($p < 0,0001$). У плодів чоловічої статі тестостерон перевищував концентрацію у матерів ($p = 0,0004$) та у дівчат ($p = 0,0379$). Рівень тестостерону в пуповинній крові хлопчиків з одностатевих чоловічих та різностатевих двієнь був практично однаковим ($4,4 \pm 2,12$ нмоль/л та $5,0 \pm 2,05$ нмоль/л, $p = 0,7300$) і достовірно перевищував концентрацію в пуповинній крові одностатевих жіночих двієнь ($p = 0,0283$ та $p = 0,0285$, відповідно). У матерів різностатевих двієнь виявлена помірна позитивна кореляція між рівнями естрадіолу та прогестерону ($r = 0,6215$, $p = 0,0077$). У хлопчиків з різностатевих двієнь

концентрація тестостерону достатньо сильно корелювала з їх масою при народженні ($r = 0,6795$, $p = 0,0027$) та об'ємом їх плацент ($r = 0,7001$, $p = 0,0018$). Виявлений також середньої сили негативний зв'язок між естрадіолом та масою новонароджених чоловічої статі та об'ємом їх плацент ($r = -0,5133$, $p = 0,0351$ та $r = -0,5126$, $p = 0,0354$, відповідно). У дівчат з різностатевих пар в позитивній залежності з рівнем прогестерону в пуповинній крові знаходилися маса при народженні та об'єм плацент ($r = 0,4905$, $p = 0,0456$ та $r = 0,5073$, $p = 0,0377$, відповідно), в одностатевих жіночих двійнях – рівень прогестерону та маса плодів ($r = 0,6962$, $p = 0,0013$). Як і у хлопчиків з різностатевих пар, в одностатевих чоловічих також виявлена позитивна кореляція рівня тестостерону з масою при народженні ($r = 0,6598$, $p = 0,0029$), масою плацент ($r = 0,7179$, $p = 0,008$) та їх об'ємом ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$).

У матерів, які народили в термін ≥ 37 тижнів, достовірно вищими були концентрації прогестерону та естрадіолу, що може вказувати на важливість підтримання достатнього рівня цих гормонів для виношування вагітності.

Вважаємо за доцільне провести заходи по наближенню терміну розродження різностатевих двієнь до рекомендованого терміну. Ми, звичайно, не можемо напевне стверджувати, що тільки дефіцит вітаміну D є причиною передчасних пологів, проте, безумовно, він відіграє певну роль. На сьогоднішній день немає загальноновизнаних рекомендацій проводити скринінг рівня вітаміну D у вагітних. Вважаємо доцільним його проведення при вагітностях двійнями. Він дозволить своєчасно виявити жінок з високим ризиком передчасних пологів і призначити їм пероральні добавки з вітаміном D. На відміну від C.L. Wagner et al. [288], які використовували стандартну дозу 4000 МО/день для всіх вагітних, при недостатності цього вітаміну ми призначали 1000 МО/день. Лише при наявності дефіциту використовували дозу 4000 МО/день, яка, за висновком Європейського агентства з безпечності харчових продуктів (EFSA), вважається максимальною для вагітних жінок. При нормальному рівні вітаміну в крові матерів використовували профілактичну дозу 600 МО/доба.

Для подовження тривалості терміну гестації разом з вітаміном D призначали прогестерон у дозуванні 200 мг.

Проведення вищезазначених заходів дозволило дещо відтермінувати дату

спонтанних вагінальних пологів у різностатевих двієнь з $35,9 \pm 2,31$ тижнів до $37,4 \pm 1,16$ тижнів ($p = 0,0001$).

В обстеженій нами групі різностатевих ДХДА двієнь частіше зустрічалося потиличне передлежання обох плодів на момент початку пологів (46,8%), що збігається з даними S.T. Chasen та співавторів [61]. У великому американському ретроспективному багатоцентровому дослідженні відсоток дещо менший – 25,4% [51], можливо за рахунок того, що у 23,3% обстежених не було інформації стосовно передлежання плодів. Менша різниця була при головному передлежанні першого та неголовному передлежанні другого близнюка (у нас 16,7%, в американському дослідженні 24,6%). При неголовному передлежанні першого та головному другому плода різниці практично не було (23,1% та 24,6%, відповідно). За загальним відсотком других плодів у неголовному передлежанні на момент розродження наші дані мало відрізнялися від результатів французького національного дослідження (30,1% та 38,9%, відповідно) [249] та результатів багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного в 25 країнах [38].

Отримані нами дані підтверджують результати інших досліджень [85] про можливість та доцільність вагінального розродження ДХДА різностатевих двієнь, яке виконано у 43,1% жінок обстеженої групи. В такий спосіб були розроджені 56 (64,4%) жінок з головним передлежанням обох плодів. Неголовне передлежання другого плода вважають фактором підвищеного ризику комбінованих пологів [50]. Серед 31 жінки з неголовним передлежанням другого плода, у 18 (58,1%) проведена спроба вагінального розродження, яка виявилася успішною в 16 (88,9%) випадках. Навіть у двох (8,0%) з 25 жінок з неголовним передлежанням обох плодів та у 6 (14,0%) з 43 з неголовним передлежанням тільки першого малюка успішно проведене розродження через природні пологові шляхи. Відповідно до американських та українських стандартів надання медичної допомоги [43] неголовне передлежання першого плода є показом до КР. Хоча ретроспективний аналіз розродження двієнь в 13 центрах, проведений I. Blickstein et al. [49], показав, що вагінальне розродження першого плода є безпечною альтернативою при його масі > 1500 г, а частота колізії плодів дорівнює всього 0,15% [43], вважаємо, що безпечніше виконати КР. Необхідність у

комбінованих пологах – вагінальне народження першого близнюка та КР для народження другої дитини виникла у трьох жінок. В одному випадку (1,6%) при головному передлежанні обох плодів виник дистрес другого плода. Неможливість досягти поздовжнього положення другого плода стала показанням до його розродження шляхом КР у двох (11,1%) жінок.

Таким чином, ми підтримуємо думку дослідників, що при наявності провайдерів пологів, які мають досвід у розродженні жінок з неголовним передлежанням плодів, вагінальне розродження двієнь є реальним і доцільним. Тому потрібно тренувати молодих лікарів у веденні пологів при тазовому передлежанні плодів [38, 43]. Активне проведення другої фази пологів, включаючи екстракцію других плодів за тазовий кінець дозволило в більшості випадків уникнути комбінованого розродження. Вважаємо, що до планового КР потрібно удаватися не у випадку небажаного передлежання другого плода, а з урахуванням інших акушерських показань.

При визначенні показань до можливості розродження через природні пологові шляхи звертали увагу на час, який пройшов з моменту попереднього КР. В якості найбільш небезпечного періоду виникнення розриву матки розглядають перші два роки після КР [112, 211]. Оскільки гістологічні дослідження показали, що стабілізація рубця в нижньому сегменті матки спостерігається лише через три роки після операції [297], цей строк вважаємо найбільш бажаним. Результати великого мета-аналізу, який продемонстрував значне збільшення ризику виникнення розриву матки при вагінальних пологах у жінок з КР в анамнезі при товщині переднього нижнього сегменту матки менше 3,1 мм або товщині міометрію в цьому сегменті менше 2,1 мм, теж використовували для визначення протипоказання для спроби розродження через натуральні пологові шляхи [154]. В жодної з обстежених жінок з КР в анамнезі при УЗД не виявлено відсутності м'язового шару в нижньому сегменті матки, що вважають ознакою розходження рубця [304].

Одним з головних факторів ризику передлежання судин вважають оболонкове прикріплення пуповини [3]. В обстеженій групі в чотирьох випадках останнє виявлене при плановому УЗД в третьому триместрі. Для усунення інтранатальних

ускладнень ці жінки були розроджені шляхом планового КР. Повністю погоджуємося з рекомендаціями Royal College of Obstetricians and Gynecologists [138] стосовно доцільності виявлення даної патології в третьому триместрі задля зменшення ризиків, пов'язаних з передчасними пологам та інтранатальними кровотечами.

Достатньо велика кількість КР (6, 7,5% від всіх КР) внаслідок відмови жінок від вагінальних пологів зумовлена тим, що ми, як і інші автори [211], вважаємо, що потрібно поважати її вибір.

У 375 ДХДА пар близнюків середня маса 750 плодів дорівнювала $2570,0 \pm 506,43$ г, а у 65 МХДА пар (130 плодів) становила $2333,4 \pm 567,24$ г [8]. Різниця була статистично достовірною ($p < 0,0001$). Одностатеві чоловічі та різностатеві двійні переважали за масою інших близнюків [8]. До того ж середня маса ДХДА хлопчиків статистично достовірно перевищувала масу МХДА плодів чоловічої статі ($2638,1 \pm 525,96$ г та $2346,2 \pm 630,02$ г відповідно, $p < 0,0001$) [8]. У плодів жіночої статі різниця у масі плодів була аналогічної до плодів чоловічої статі ($2499,4 \pm 475,84$ г та $2315,4 \pm 469,98$ г відповідно, $p = 0,0081$). Той факт, що плоди жіночої та чоловічої статі у ДХДА двійнях переважають у середній масі МХДА двійні пояснюється кращим кровопостачанням за рахунок двох плацент порівняно з МХДА парами близнюків. У ДХДА двійнят більшу масу мають плоди чоловічої статі – $2638,1 \pm 525,96$ г, у порівнянні із плодам жіночої статі – $2499,4 \pm 475,84$ г, $p = 0,0002$, що свідчить про те, що вага плодів пов'язана зі статтю. На відміну від нас, N.L. Voicu et al. [285] знайшли, що більшу масу серед важчих в межах пари близнюків мали дівчата, а серед менших в парі плодів важчими були хлопчики [8]. Цікавим є те, що дані дослідники виявили найбільшу щільність судинної сітки в плацентах більших в парі плодів, наступне місце займали плаценти більш легких малюків, потім плаценти при одноплідній вагітності, найменшою щільність судинної сітки біла в місцях зрощення плацент двієнь. Середня маса плодів жіночої статі з різностатевих ДХДА двієнь ($2517,1 \pm 448,24$ г) статистично незначно перебільшувала середню масу тіла дівчат із ДХДА двієнь однієї статі ($2481,4 \pm 503,08$ г, $p = 0,4726$) [8].

У групі обстежених двійнят виражена ($> 20\%$) ДМТП зустрічалась частіше у МХДА близнюків (20%), ніж у ДХДА (17,9%). Різниця статистично недостовірна, у

порівнянні з публікацією D. Zhao et al. [303], які знайшли ДМТП у 23% МХДА двієнь та 10% ДХДА пар. Дивно низька, на перший погляд, дискордантність МХДА двієнь жіночої статі (14,8%) може бути пояснена затримкою розвитку малюків, оскільки саме у них були найвищим відсоток МГВП (42,6%) та достовірно найменшою середня маса плодів. Звертає на себе увагу те, що різностатеві ДХДА пари хоч і мають середню масу тіла малюків при народженні більшу за інші варіанти двієнь (за виключенням одностатевих ДХДА двієнь чоловічої статі), проте у них в 16,1% зустрічається висока дискордантність мас плодів. За частотою розвитку МГВП (36%) вони займають друге місце після МХДА жіночих пар.

При всіх варіантах двієнь закономірно спостерігалось збільшення маси тіла при народженні пропорційно гестаційному віку. В різностатевих ДХДА парах найбільший приріст маси плодів спостерігався у період між 33-34 та 36-38 тижнями вагітності.

Маса тіла новонароджених не мала статистично достовірної різниці, залежної від способу запліднення. Новонароджені від сурогатних матерів мали більшу масу ($2607,4 \pm 475,61$ г), у порівнянні з несурогатними ($2518,7 \pm 531,68$ г, $p = 0,0466$), що можна пояснити ретельним відбором жінок на роль сурогатної матері. Новонароджені при першій вагітності мали меншу середню масу тіла ($2422,6 \pm 507,32$ г) у порівнянні з дітьми народженими при повторних вагітностях ($2584,9 \pm 521,39$ г, $p < 0,0001$) [8].

Серед жінок, які взяли участь у нашому дослідженні 50% одностатевих та 75% різностатевих ДХДА двієнь з'явилися внаслідок використання ДРТ. Отже, в 1,5 рази частіше у результаті запліднення із використанням ДРТ утворюються різностатеві двійнята [8].

Запропонований алгоритм морфометричного обстеження плацент з їх цифровим фотографуванням та непрямим планіметричним дослідженням з використанням програми ImageJ/Fiji 1.46r (NIH Image), дозволив отримати більш точні та математично обґрунтовані дані стосовно впливу геометричної форми плацент та місця фіксації до них пупкових канатиків на масу самих плацент та новонароджених при різних типах ДХДА двієнь. В якості центра плаценти – її центроїда приймали точку з середнім значенням координат всіх її пікселів. Запропоновані такі показники як циркулярність диску плаценти, його округлість.

Вперше використаний об'єктивний метод оцінки зміщення точки фіксації пупкового канатика від центроїду плаценти, а саме як різницю координат на осі X і Y. Вимірювали його в сантиметрах і представляли як відсоток від половини відповідного діаметра. Вимірювали також абсолютне зміщення точки фіксації пуповини від центроїду [8].

При проспективному макроскопічному дослідженні плацент 135 пар ДХДА близнюків, серед яких різностатевих пар було 68, одностатевих жіночої статі – 32, а одностатевих чоловічої статі – 35, з'ясовано, що середня маса всіх плацент склала $482,4 \pm 114,17$ г, товщина – $2,5 \pm 0,66$ см, площа поверхні – $210,2 \pm 55,66$ см², MaxA – $19,1 \pm 2,63$ см, MinA – $13,8 \pm 2,48$ см, AR – $1,5 \pm 0,39$, об'єм – $358,5 \pm 143,78$ мл, периметр $57,6 \pm 6,83$ см. Виявлена сильна кореляція між масою плацент та вагою новонароджених в ДХДА двійнях ($r = 0,7059$, $p < 0,0001$). Найсильніша кореляція розрахована у двійнят жіночої статі ($r = 0,7886$, $p < 0,0001$), наступне місце займали різностатеві двійнята ($r = 0,7093$, $p < 0,0001$), слабшим був зв'язок у двійнят, де обидва новонароджені чоловічої статі ($r = 0,6065$, $p < 0,0001$). Вага новонароджених та маса плаценти корелювали із показниками форми плацентарного диску. Найсильніша кореляція була з об'ємом плацент ($r = 0,66$, $p < 0,0001$) та S*Circ ($r = 0,64$, $p < 0,0001$), середньої сили – з площею плацент ($r = 0,49$, $p < 0,0001$) та іншим запропонованим нами показником – S*Round ($r = 0,47$, $p < 0,0001$) [8]. До того ж виявлена позитивна кореляція між показником Circ та площею плацент ($r = 0,4671$, $p < 0,0001$). Тобто плаценти з порушеною циркулярністю мають меншу площу. Все це може свідчити про те, що об'єм плаценти найбільш ефективно віддзеркалює її функціональну спроможність, а при збільшенні площі контакту плаценти зі стінкою матки збільшується і кількість спіральних артерій, які кровопостачають плаценту. Товщина плаценти та її об'єм можуть відображати вираженість розгалужень хоріонічних вілій, які впливають на обмін кисню та харчових речовин [100]. При чому функціональна спроможність плаценти збільшується при наближенні форми плацентарного диску до круга. У повторнонароджуючих маса плацент була більшою ніж при перших пологах ($p = 0,0081$). В термін 29-40 тижнів у різностатевих ДХДА двієнь виявлена

статистично достовірна кореляція між масою плацент та гестаційним віком ($r = 0,2922$, $p = 0,0001$).

З усіх 135 ДХДА двієнь у 29 (21,5%) діагностована ДМТП. Провідну роль в її виникненні може грати різний ступінь розвитку плацент, оскільки, по-перше, середня маса плацент легших дітей дискордантних пар ($397,6 \pm 99,83$ г) була статистично меншою ($p = 0,0078$) порівняно з масою плацент більших плодів ($484,9 \pm 138,14$), та масою плацент недискордантних двієнь ($496,1 \pm 108,16$, $p < 0,0001$). По-друге, в 21 випадку (72,4%), більшому плоду відповідала і більша за масою плацента.

В різностатевих ДХДА двійнях маса плодів чоловічої статі більше залежить від об'єму плацент ($r = 0,81$, $p < 0,0001$), ніж від їх форми, а маса плодів жіночої статі – також від геометрії плацент. Такої різниці не виявлено між одностатевими двійнями.

Починаючи з 1953 р. щонайменше 5 досліджень проведені для вивчення динаміки мас плацент багатоплідних вагітностей. В двох з них не виявлено залежності маси плацент від статі та хоріонічності, єдине від чого вона залежала – наявність пологів в анамнезі [106]. За нашими даними, у повторнородящих плаценти теж були важчими, ніж у первісток. Цей факт пояснюють більшою вагою та «досвідом» їх маток [48], а також здатністю останніх витримувати більший тиск [47]. Вагітність може викликати анатомічні зміни в спіральних артеріях, які можуть модифікувати васкулярне ремоделювання при наступних вагітностях [148]. Більша вага плацент при більшому гестаційному віці зовсім не означає, що плаценти продовжують зростати до кінця вагітності. Це може бути наслідком того, що пологи пізніше настають при великих плацентах [106]. Після досягнення плацентою достатнього розміру, який забезпечує її функціональну ефективність, втрачається сенс в її подальшому збільшенні [291]. Нами виявлено, що маса та розмір плацент впливають на масу новонароджених. Проте маловірогідно, що вказаний фактор впливає на масу дитини в останній період вагітності.

Обстежені плаценти ДХДА двієнь можна було розділити на дві групи. В 59 (43,7%) випадках вони були в тій чи іншій мірі зрощені, що відповідає результатам, отриманим іншими дослідниками [303, 262, 41]. У інших 76 (56,3%) пар було дві окремі плаценти. Сумарна маса двох окремих плацент ($547,5 \pm 86,74$ г) перевищувала

сумарну масу плацент, що зрослися ($398,4 \pm 87,34$ г, $p < 0,0001$). При близькій імплантації хоріальних дисків виникає їх раннє зростання, яке призводить до серйозного обмеження розвитку. У дихоріальних двієнь цей механізм можна вважати потенційно головним фактором дискордантного росту плодів.

За літературними, даними відомо, що у II та III триместрах ультразвукова діагностика ускладнена, що часто веде до гіпердіагностики монохоріального типу плацентації [39]. Навіть у 4 різностатевих двієнь зрощення плацент було настільки вираженим, що розділити їх можна було лише гострим шляхом. В усіх випадках в разі виявлення однієї неподільної «плацентарної маси» потрібно диференціювати одну плаценту (МХ двійня) від двох, що злились (ДХ двійня).

Зрощення плацент можна розглядати в якості одного з основних факторів їх асиметричного росту та зміщення до краю місця фіксації пуповини.

В багатьох публікаціях обговорюється питання про можливість внутрішньоутробної затримки росту плодів через погіршення їх кровопостачання, низьку оцінку за Апгар, передчасні пологи, виникнення вроджених аномалій, стиснення фетальних судин, мертвонародження та масивних кровотеч внаслідок маргінальної фіксації пуповини [31].

Нами внесені уточнення в класифікацію місця фіксації пуповини до плацентарного диску. Зону радіусом в 1 см від центроїду плацентарного диску визначили як зону центральної фіксації, а смужку шириною до 2 см вздовж краю плаценти – в якості маргінальної фіксації.

В групу з АФП до плаценти включили 40 плацент в 32 парах з оболонковою та крайовою (≤ 2 см від краю) фіксацією, що склало 23,7% від 135 обстежених ДХДА двієнь. У 24 парах одна плацента мала АФП, в інших 8 парах обидві плаценти. Не виявлено різниці в частоті виникнення такого типу фіксації пуповини при різних за статтю варіантах ДХДА двієнь. В обстеженій групі частота крайової та оболонкової фіксації пуповини (11,5% та 3,3% плацент відповідно) була порівнюваною з результатами, отриманими групою Rasmussen [86] для близнюків (10,9% та 6,0% відповідно). На відміну від даних S. Brouillet et al [55], частота центральної фіксації пуповини була суттєво меншою – 2,2%. Це не викликає подиву, оскільки останній

показник на пряму залежить від використаного критерію центральності. Французькі автори як центральну визначили зону з радіусом 3 см від центру плаценти.

Наші дослідження не підтверджують дані Li-yi Cai et al. [174], які виявили більшу вірогідність АФП у дихоріальних двієнь порівняно з дизиготними (17,7% та 11,2%. відповідно). Хоча і знайдена ними різниця не є статистично достовірною.

Не виявлено зв'язку між місцем вrostання пуповини відповідно до класифікації та залежними від породіль факторами: кількістю вагітностей в анамнезі, збільшенням маси тіла жінок під час вагітності, тютюнопалінням та статтю близнюків. Вік жінок не корелював і з абсолютним зміщенням точки вrostання пупкового канатика від центру плаценти ($r = -0,0342$, $p = 0,6933$). В той же час виявлена негативна кореляція між АСД та масою новонароджених ($r = -0,6115$, $p < 0,0001$), а також масою плацент ($r = -0,4284$, $p < 0,0001$). Данні цілком відповідає результатам, отриманим [156] стосовно того, що у дітей з малою вагою при народженні частіше зустрічалися ексцентрична та маргінальна фіксація пуповини.

Маса плацент з нормальною фіксацією пуповини (центральна та ексцентрична) та маса відповідних їм новонароджених перевищували показники в групі з АФП. Вага 13 з 40 (32,5%) новонароджених в групі АФП була меншою 10^{го} перцентилію. Статистично достовірно рідше зустрічалася затримка розвитку плода в групі з нормальною фіксацією пуповини – 19 (8,3%) випадків. В університеті Гренобля отримані аналогічні данні про підвищення частоти затримки росту плодів у дітей з асиметричним прикріпленням пуповини [55]. Ми виявили збільшення відносного ризику невідкладних КР при АФП на 55%. Навпаки, наявність додаткової дольки у 9 плацент не завадила проведенню пологів через природні пологові шляхи.

Проте наші данні відрізняються від результатів G. Ravikumar et al. [223], які не виявили залежності маси новонароджених та плацент від відстані між точкою фіксації пуповини та серединою найбільшого діаметру плаценти. Є данні [114], що ексцентрична фіксація пуповини не обов'язково викликала погіршення ефективності плаценти. Навпаки, пряму кореляцію між ступенем ексцентричності фіксації пуповини та масою плацент M. Yampolsky et al. [298] пояснюють тим, що менш функціонально ефективні плаценти збільшують свою масу для забезпечення потреб

плодів.

Дослідження впливу вектору зміщення точки фіксації на масу новонароджених продемонструвало більшу важливість переміщення вздовж більшої осі плацентарного диску ($r = -0,7131$, $p < 0,0001$), ніж вздовж меншою осі ($r = -0,2981$, $p < 0,0001$). Аналогічним чином воно впливало і на масу самих плацент. Це можна пояснити більшим подовженням гілок пупкових артерій та вени, які повинні досягти протилежного полюсу органу. Аналогічних досліджень ми не виявили. Меншу поверхню мали плаценти, у яких була зміщеною від центру точка фіксації пуповини [8]. Помірна зворотна кореляція мала місце між ACD та площею і масою плацент.

Серед жінок із дихоріальними двійнями, заплідненими із використанням ДРТ, не було жодного випадку повного передлежання плаценти або вrostання її у стінку матки. Ймовірно, даний факт зумовлений високим рівнем прогестерону, внаслідок прийому екзогенного прогестерону в першому триместрі вагітності [9].

Аналіз динаміки змін ФПІ в залежності від гестаційного віку демонструє його збільшення в усіх групах ДХДА двієнь, що знаходиться у відповідності до попередніх досліджень [110]. Воно вказує на більш динамічне зростання плодів в передпологовому періоді. Відомо, що на початку вагітності маса плацент перевищує масу плодів. В другому триместрі темпи їх росту зменшуються, а зростання плодів прискорюється. Починаючи з 20 тижня гестації маса плодів переважає масу плацент приблизно вдвічі. Після 31 тижня гестації на фоні збереженої швидкості росту плодів гальмується швидкість збільшення плацент [291].

Не виявлено різниці в значенні ФПІ серед різних типів ДХДА двієнь, між першим та другим плодом в кожній парі, навіть при наявності дискордантності маси плодів, а також зі знайденими в літературі значеннями для вагітностей одним плодом, що знаходяться у межах 5,2-5,7 [179]. Порівняння отриманих результатів з даними мета-аналізу трьох досліджень [100] показує аналогічну відсутність різниці в масі при народженні та розмірах плацент в середині ДХДА пар.

Фето-плацентарний індекс розглядають в якості індикатора несприятливих внутрішньоматкових умов і вважають, що більші шанси на затримку росту мають

плоди з низьким ФПІ [178]. Проте дисперсійний аналіз не виявив різниці ФПІ плодів, маса яких відповідає гестаційному віку та МГВП і ВГВП ($p = 0,6548$) [7], що ще раз підкреслює кореляцію між масою плодів при народженні та плацент. Множинний однофакторний регресійний аналіз показав, що у термін народжених дітей, які отримали оцінку ≥ 7 достовірно більшими були як маса тіла, так і маса плаценти порівняно з дітьми, оціненими на ≤ 6 балів. У доношених дітей з вищою оцінкою достовірно товщими були плаценти та вищим показник циркулярності плацентарного диску. Проте ФПІ достовірно не відрізнявся через сильну кореляцію між масою плодів та плацент.

На сьогоднішній день висловлюється думка, що маленька плацента є причиною формування МГВП. Після народження ці діти розвиваються повільніше та мають підвищений ризик виникнення кардіоваскулярних захворювань та цукрового діабету другого типу у дорослому віці. Такий ефект впливу плаценти називають недостатністю «плацентарної функціональної ефективності» [110]. Нам здається більш слушним інше пояснення описаного явища. При певних обставинах плід отримує генетичний набір, який зумовлює формування меншої за розміром плаценти і відповідно меншого новонародженого. Ця успадкована генетична особливість проявляється в майбутньому більш повільним розвитком та виникненням хронічних захворювань. Тому невелика маса плаценти при народженні може розглядатися в якості індикатору більш повільного розвитку дитини в майбутньому. На функціональну ефективність плаценти впливає відхилення її форми від круглої, товщина, особливості прикріплення пуповини. Схожої точки зору дотримуються М. Yampolsky et al. [298] та С.М. Salafia et al. [240].

Проведене вивчення одночасного впливу різних показників зростання плацент на масу новонароджених. До множинної регресійної моделі включені наступні показники: маса плаценти, її максимальний та мінімальний діаметри, товщина, об'єм, периметр, S^*Circ , S^*Round , ACD , XCD та YCD [7].

В результаті аналізу даних, отриманих із регресійних рівнянь, було встановлено три показники, які впливають на масу новонародженого. Найстабільніший показник – XCD , який присутній в усіх рівняннях і має найвищі коефіцієнти. Сильна негативна

кореляція між даним показником і масою новонароджених двійнят ($r = -0,7131$, $p < 0,0001$) свідчить про те, що при віддаленні точки фіксації пуповини вздовж максимальної осі плаценти, маса плода зменшувалась. Попри те, що кореляція між зміщенням точки вrostання пуповини вздовж мінімальної осі (YCD) та масою новонароджених ($r = -0,2981$, $p < 0,0001$) значно слабша, YCD показав свою негативну значущість в 4 групах двійнят (різностатеві та одностатеві двійні, хлопці з різностатевих двієнь та одностатеві двійні чоловічої статі) [7]. Коефіцієнти у YCD майже вдвічі менші за XCD. Достовірний позитивний вплив маси плаценти (всі двійні та всі різностатеві двійні, дівчата з різностатевих пар, одностатеві двійні, дівчата з одностатевих двієнь) або її об'єму (всі двійні та всі різностатеві двійні, дівчата з різностатевих пар, одностатеві двійні, дівчата з одностатевих двієнь) на очікувану масу новонародженого підтверджує результати регресійного аналізу. В усіх групах двійнят дані змінні виявились значущими. Геометрія плацентарного диску впливає на масу новонародженого, в першу чергу, на дівчат, що було продемонстровано наявністю коефіцієнта *Circ* в регресійному рівнянні для новонароджених жіночої статі із одностатевої двійні.

Таким чином, 67-85% варіабельності маси тіла ДХДА близнюків може бути пояснене шляхом оцінки трьох, а для загальної групи всіх різностатевих двієнь чотирьох, простих вимірювань їх плацент. Цей показник вищий ніж в дослідженні Grandi et al. [110] – 52,0%.

Хоча постнатальне макроскопічне обстеження плацент дає змогу отримати значно точніші результати, воно не стало рутинним, в першу чергу, через необхідність витратити багато часу на нього. Виконання ж його дає змогу виявити новонароджених, у яких не помітили ЗРП, і які потребують більш уважного моніторингу в постнатальному періоді. За даними різних дослідників, в 75% випадків МГВП діагностують тільки після пологів [242]. Повністю погоджуємося з думкою авторів, що дослідження зв'язку між морфометрією плацент та ЗРП з розвитком МГВП допоможе у розумінні біологічних механізмів виникнення плацентарної дисфункції, дасть можливість визначити саме ті критерії, які при пренатального скринінгу дозволять виявляти ризик ЗРП, відкинувши зайві вимірювання, що лише

забирають час і заплутують лікаря. Ось чому воно повинно бути впроваджено в широку клінічну практику.

З 68 жінок, що народили різностатевих близнюків, плаценти яких були обстежені, 23 (33,8%) в термін ≥ 37 тижнів народили малюків, маса яких відповідає гестаційному віку. Їх умовно можна вважати «ідеальними мамами» для ДХДА різностатевих двієнь. Середній вік цих породіль становив $29,8 \pm 6,11$ років, зріст – $1,6 \pm 0,07$ м, маса тіла – $88,4 \pm 18,6$ кг та ІМТ – $32,4 \pm 4,98$ кг/м². Можна вважати, що жінка віком в районі 30 років зі зростом 1,6 м, масою тіла на момент пологів біля 88 кг та ІМТ 32,4 кг/м², яка попередньо 1-2 рази народжувала, запліднена з використанням ДРТ і немає шкідливих звичок та серйозних супутніх захворювань, з більшою вірогідністю в термін народить різностатевих двійнят з масою тіла, що знаходиться в межах міжнародних стандартів.

При проведенні множинного дискримінантного аналізу, використовуючи в якості залежної змінної відповідність маси тіла на момент народження міжнародним стандартам, а незалежних змінних – вік жінок, їх ІМТ, кількість вагітностей та пологів в анамнезі та ТР, – не дозволило провести ефективний поділ на групи. Канонічний аналіз показує відсутність чіткої дискримінації між різними категоріями оцінки маси тіла при народженні різностатевих ДХДА двієнь при використанні тільки кількісних незалежних змінних. Вони не формують чітких кластерів. Лише включення до аналізу, крім вище значених кількісних змінних, ще і якісних змінних: генез багатопліддя, сурогатне материнство, паління, ГД, гіпертонічна хвороба (ГХ) та ПЕ, – покращило здатність моделі до класифікації близнюків на категорії за масою при народженні. Аналіз дозволив в 84,4% правильно передбачити категорію маси близнюків при народженні. Краще всього визначаються новонароджені з масою тіла, що відповідає гестаційному віку, найгірше – ВГВП. Точність виділення в окрему групу МГВП займає проміжне положення. Менший відсоток правильної класифікації двієнь з внутрішньоутробною затримкою розвитку та надлишковою масою тіла може бути зумовлений тим, що, як правило, тільки один з близнюків мав масу тіла, що не відповідає міжнародним стандартам, а другий відповідав ним. Лише у трьох жінок

маса обох новонароджених була нижче 10 перцентилю. Всі вони правильно класифіковані за допомогою знайдених функцій.

Класифікаційні функції виглядають наступним чином:

$$1. \quad \text{ФВГВП} = -297,7 + 1,2 * \text{Кількість вагітностей} + 17,3 * \text{ТР} - 26,5 * \text{ПЕ} + 11,3 * \text{ГД} * \text{ПЕ} - 12,6 * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 0,5 * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 2,3 * \text{Паління} * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ}$$

$$2. \quad \text{ФМВГВ} = -312,8 + 1,7 * \text{Кількість вагітностей} + 17,8 * \text{ТР} - 34,3 * \text{ПЕ} + 17,9 * \text{ГД} * \text{ПЕ} - 6,5 * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 6,7 * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 1,3 * \text{Паління} * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ}$$

$$3. \quad \text{ФМГВП} = -324,1 + 1,4 * \text{Кількість вагітностей} + 18,1 * \text{ТР} - 36,9 * \text{ПЕ} + 18,1 * \text{ГД} * \text{ПЕ} - 6,9 * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 5,2 * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ} - 2,1 * \text{Паління} * \text{ГД} * \text{ГХ} * \text{ПЕ}$$

Примітка: Самостійний показник «Прееклампсія» означає відсутність прееклампсії, всі інші якісні показники та їх комбінації приймаються до уваги при їх наявності.

Класифікаційні функції дозволяють в подальшому класифікувати нові спостереження. Їх слід відносити до класу з максимальними класифікаційними значеннями. Найвища дискримінантна здатність належить відсутності у вагітної ПЕ, оскільки стандартизований коефіцієнт цієї змінної є найбільшим. Наступне місце займає ТР. Відповідно, найменше значення має кількість вагітностей в анамнезі.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі науково обґрунтовано та практично вирішено актуальне завдання клінічного акушерства – оптимізація ведення перинатального періоду у жінок, вагітних різностатевими дихоріальними діамніотичними двійнями, шляхом оцінки особливостей їх гормонального фону та впливу на термін розродження та масу плодів особливостей розвитку їх плацент.

1. У пуповинній крові різностатевих двієнь, народжених в термін до 37 тижнів та їх матерів, рівень вітаміну D був меншим, ніж у народжених в термін ≥ 37 тижнів ($p = 0,0007$ та $p = 0,0330$); виявлена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D у матерів та їх дітей (до 37 тижнів $r = 0,55$, $p = 0,0024$, при пологах в термін ≥ 37 тижнів $r = 0,84$, $p = 0,0001$).
2. Концентрація прогестерону, естрадіолу та тестостерону в крові матерів не залежала від типу двійні, які вони виношували, і була достовірно меншою ніж в пуповинній крові плодів; у жінок, які народили в термін ≥ 37 тижнів, достовірно вищими були концентрації прогестерону та естрадіолу, що може вказувати на важливість підтримання достатнього рівня цих гормонів для виношування вагітності.
3. В одностатевих дихоріальних жіночих двійнях маса при народженні корелювала з рівнем прогестерону дівчат, а рівень тестостерону був меншим за рівень гормону у хлопчиків з одностатевих чоловічих ($p = 0,0283$) та різностатевих пар ($p = 0,0094$); виявлений прямий зв'язок між рівнем тестостерону пуповинної крові та масою одностатевих чоловічих близнюків ($r = 0,6598$, $p = 0,0029$), масою їх плацент ($r = 0,7179$, $p = 0,008$) та об'ємом останніх ($r = 0,6702$, $p = 0,0023$); знайдений прямий зв'язок цього гормону з масою хлопчиків з різностатевих пар ($r = 0,6795$, $p = 0,0027$), а також об'ємом їх плацент ($r = 0,7001$, $p = 0,0018$). Маса новонароджених хлопчиків з різностатевих пар та об'єм їх плацент знаходилися в негативній кореляції з рівнем естрадіолу ($r = -0,5133$, $p = 0,0351$ та $r = -0,5126$, $p = 0,0354$ відповідно).
4. Спонтанні вагінальні пологи при різностатевих ДХДА двійнях починалися раніше ($35,9 \pm 2,31$ тижні) за загальновизнаний оптимальний термін, а МХДА –

точно в оптимальний термін ($36,1 \pm 2,47$ тижнів); застосування запропонованого комплексу заходів дозволило наблизити термін розродження різностатевих дихоріальних пар до рекомендованого ($37,4 \pm 1,16$ тижнів).

5. Порівняння мас близнюків на момент народження показало: вищу функціональну придатність двох плаценти в дихоріальних парах порівняно з однією в монохоріальних (більша маса при народженні різностатевих близнюків $2595,6 \pm 490,17$ г порівняно з одностатевими монохоріальними $2333,4 \pm 567,24$ г, $p < 0,0001$); відбитком статевої відмінності в метаболічній активності плацент є більша маса плодів чоловічої статі в дихоріальних парах; застосування ДРТ не впливало на масу при народженні різностатевих двієнь ($p = 0,8664$); результатом ретельного підбору жінок для сурогатного материнства є більша маса народжених ними двійнят ($p = 0,0466$).
6. Внутрішньоутробна затримка росту плодів частіше зустрічалася при різностатевих двійнях (36,0%), порівняно з одностатевими дихоріальними (25,3% жіночі пари та 15,8% чоловічі пари, $p < 0,05$) та практично з такою же частотою, як при МХДА двійнях (42,6% дівчачих та 30,3% хлопчачих, $p > 0,05$); повна конкордантність маси плодів при народженні частіше спостерігалася при ДХДА двійнях (хлопчики 53,1%, різностатеві 48,4%, дівчата 42,9%) порівняно з МХДА (40,7% у дівчачих пар та 39,5% у чоловічих, $p > 0,05$); в дискордантних різностатевих парах частіше (63,3%, $p < 0,05$) важчим був плід чоловічої статі.
7. За даними регресійного аналізу, на масу при народженні дихоріальних близнюків впливають маса та об'єм плацент, ступінь відхилення точки фіксації пуповини від центральної плацентарного диску вздовж обох його осей; виявлений сильний позитивний зв'язок маси при народженні дихоріальних близнюків з масою плацент ($r = 0,71$, $p < 0,0001$). Виявлена середньої сили кореляція між масою плодів при народженні та масою їх плацент, з одного боку, та об'ємом плацент з другого ($r_{V_m-дит} = 0,66$, $p < 0,0001$; $r_{V_m-пл} = 0,59$, $p < 0,0001$), а також їх площею, помноженою на циркулярність ($r_{S*Сirc_m-дит} = 0,64$; $p < 0,0001$; $r_{S*Сirc_m-пл} = 0,62$; $p < 0,0001$); в дискордантних парах фето-плацентарний індекс більших малюків виявився

достовірно вищим ($5,9 \pm 1,53$) за індекс легших новонароджених ($5,0 \pm 1,04$, $p = 0,0114$).

8. При множинному дискримінантному аналізі з використанням як кількісних, так і, пов'язаних з матір'ю, якісних змінних виявлено, що на дискримінацію груп за масою при народженні впливають в порядку зменшення значення наступні незалежні змінні: відсутність прееклампсії, термін розродження та кількість вагітностей в анамнезі. Класифікаційні функції дозволяють спрогнозувати до якої групи за масою тіла при народженні будуть відноситися новонароджені.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Моніторинг рівня вітаміну D, прогестерону, естрадіолу та тестостерону в венозній крові жінок, що виношують різностатеві двійні дозволить виявити пацієнтку з високою вірогідністю передчасних пологів та внутрішньоутробною затримку роста плода, що дозволить прийняти заходи по подовженню вагітності та вирішити оптимальний строк розродження.

2. Запропонований комплекс подовження терміну різностатевої ДХДА вагітності дозляє провести розродження в оптимальний для цього строк.

3. Проведення морфометричного обстеження плацент згідно запропонованого уніфікованого алгоритму дозволить покращити прогноз протікання неонатального періоду та спрогнозувати перспективи подальшого розвитку дітей.

4. Вдосконалення методу УЗД в III триместрі, для визначення об'єму та геометричних показників плацент, місця фіксації до них пуповини, дозволить запідозрити вірогідність іншим чином не діагностованої внутрішньоутробної затримки росту плодів та допоможе при виборі безпечного методу розродження, в тому числі вагінальних пологів у жінок, що раніше перенесли кесарів розтин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко ЮП, Гойда НГ, Юзько ОМ. Багатоплідна вагітність. Ч.1 (для слухача). К.: б. в., 2011. 288 с.
2. Вдовиченко ЮП, Ткаченко АВ. Клініко- статистичні риси багатопліддя на сучасному етапі. Вісник наукових досліджень. 2005;2:10–3.
3. Голяновський О, Дядик О, Ошовський В, Гейнц Н, Мехедко В, Качур О. Клінічний випадок розродження вагітної з Vasa previa на фоні Placenta previa/accreta. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:23–9. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238158>
4. Ребров ОЮ, Бесчастнов ВВ, Шкарин ВВ. Некоторые вопросы описательной статистики биомедицинских исследований. Нижегородский медицинский журнал. 2006;6:208-16.
5. Руденко НГ., Руденко ОВ. Інформаційно – статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. 2019:24
6. Руденко НГ., Руденко ОВ. Інформаційно – статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. 2020:24
7. Тепла ІВ. Зв'язок показників росту плацент з масою дітей при народженні в дихоріальних діамніотичних двійнях. Медична наука України. 2021;17(3):66-75. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.07>
8. Тепла ІВ. Порівняльний аналіз маси плодів при народженні при різних типах двісень. Медична наука України. 2021;17,(1):35-46. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2021.05>
9. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихоріальних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; Випуск 2(40):264-71.
10. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новонароджених при двійнях з різними формами плацентації. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; Випуск 1(41):152-9.
11. Халафян АА. Statistica 6 Статистический анализ данных. М.: Бином. 2008:503.
12. ACOG Committee Opinion No. 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017 [cited 2021 Jan 12];130:e210–6. Available from:https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/10000/Committee_Opinion_No__723__Guidelines_for.60.aspx. doi: 10.1097/AOG.0000000000002355.
13. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123(5):1118-1132. doi: 10.1097/01.AOG.0000446856.51061.3e.
14. Ain R, Canham LN, Soares MJ. Dexamethasone-induced intrauterine growth restriction impacts the placental prolactin family, insulin-like growth factor-II and the Akt signaling pathway. *J Endocrinol* 2005; 185:253–63.
15. AIUM Clinical Standards Committee. AIUM Practice Parameter for the Performance of Detailed Second- and Third-Trimester Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2019 Dec; [cited 2021 Jan 15]; 38(12):3093-3100. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jum.15163>. doi: 10.1002/jum.15163

16. Al Riyami N, Al-Rusheidi A, Al-Khabori M. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. *Oman Med J.* 2013;28(3):173-7.
17. Alawad ZM, Al-Omary HL. Maternal and cord blood prolactin level and pregnancy complications. *Pak J Med Sci.* 2019 Jul-Aug; 35(4): 1122–1127. doi: 10.12669/pjms.35.4.558
18. Algeri P, Callegari C, Mastrolia SA, Brienza L, Vaglio Tessitore I, Paterlini G, et al. What is the effect of intertwin delivery interval on the outcome of the second twin delivered vaginally? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,* 2019;32(20):3480–86. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1481036>
19. Allen WR, Wilsher S, Turnbull C, et al. Influence of maternal size on placental, fetal and postnatal growth in the horse. I. Development in utero. *Reproduction* 2002;123:445–53.
20. Al-Maini HEH, Al-Kadir AIT, Al-Joboury HEA. The correlation of vitamin D level with dysfunctional labour and mode of delivery. *J Pak Med Assoc.* 2019 Aug;69(Suppl 3)(8):S55-S58.
21. Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paza E, Shrima A. Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta.* 2011;32(1):58–62. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.10.008>
22. Al-Omary HL, Alawad ZM. Cord blood sex hormones concentration: relation to birth weight and pregnancy complications. *J Contemp Med Sci.* 2019;5(2):106–111
23. Altman DG. *Practical statistics for medical research.* London: Chapman and Hall. 1991.
24. Amadou A, Sonhay, L, Douaguibe B, Tchaou M, Agoda-Koussema LK, Etehe Adjenou K et al. Anencéphalie sur grossesse gémellaire: Une série de six cas. *Medecine et Sante Tropicales.* 2013;23(2):185–188. <https://doi.org/10.1684/mst.2013.0172>
25. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One.* 2017;12:e0173605.
26. Amegah AK, Nsoh M, Ashley-Amegah G, Anaman-Togbor J. What factors influences dietary and non-dietary vitamin D intake among pregnant women in an African population? *Nutrition.* 2018;50:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.003>.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine, Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, Rouse DJ. Safe prevention of the primary cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):179–93.
28. Amjad S, Rehman R. Chapter 12. Assisted reproductive techniques. *Subfertility, Recent Advances for Management and Prevention.* 2021:185-197. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-75945-8.00012-8>
29. Amyx MM, Albert PS, Bever AM, Hinkle SN, Owen J, Grobman WA et al. Intrauterine growth discordance across gestation and birthweight discordance in dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Feb;222(2):174.e1-174.e10.
30. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-267.

31. Aragie H, Oumer M. Marginal cord insertion among singleton births at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Mar 17;21(1):211. doi: 10.1186/s12884-021-03703-x. PMID: 33731044; PMCID: PMC7967970.
32. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol*. 1993;81:39-48.
33. Åsvold BO, Eskild A, Jenum PA, Vatten LJ. Maternal Concentrations of Insulin-like Growth Factor I and Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 During Pregnancy and Birth Weight of Offspring. *American Journal of Epidemiology*. 2011 July 15; 174(2):129–135. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr067>
34. Au HK, Liu CF, Tzeng CR, Chien LW. Association between ultrasonographic parameters of cesarean scar defect and outcome of early termination of pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016;47:506-510. DOI: 10.1002/uog.14877
35. Bach LA. 40 years of IGF1: IGF-binding proteins. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):T11–T28). <https://doi.org/10.1530/JME-17-0254>
36. Baergen RN. Pathology of the Umbilical Cord, in *Manual of Pathology of the Human Placenta*, Second edn. New York: Springer Science & Business Media; 2011.
37. Balthazart J. Minireview: hormones and human sexual orientation. *Endocrinology*. 2011;152(8):2937–47. doi:10.1210/en.2011-0277
38. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med*. 2013;369:1295–305.
39. Barth RA, Crowe HC. Ultrasound evaluation of multifetal gestations In: P.W. Callen, editor. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*, 4-th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:171-205.
40. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of human placenta*. Springer; 2012. 926 p.
41. Berceanu C, Mehedintu C, Berceanu S, Voicu NL, Bratila E, Istrate-Ofiterui AM et al. Morphological and ultrasound findings in multiple pregnancy placentation. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):435–53.
42. Beune IM, Pels A, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Definitions of fetal growth restriction in existing literature over time. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2018. [Internet]. Available at: <https://zh.booksc.eu/book/71868172/0925a9>. doi: 10.1002/uog.19189
43. Bibbo C, Robinson JN. Management of twins: Vaginal or cesarean delivery? *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015;58(2):294-308.
44. Biron-Shental T, Many A, Wisner A, Shechter-Maor G, Sukenik-Halevy R, Berkovitz A. Fertility treatment and dichorionic discordant twins - are they related? *J Perinat Med*. 2016 Oct 1;44(8):857-861.
45. Biswasa S, Ghosh SK. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: A case control study. *Early Human Development*. 2008 June;84(6):357-62. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.017>
46. Black M, Bhattacharya S, Philip S, et al. Planned cesarean delivery at term and adverse outcomes in childhood health. *JAMA*. 2015;314:2271

47. Bleker OP, Breur W, Huidekoper, B. L. A study of birth weight, placental weight and mortality of twins as compared to singletons. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1979;86:111–118.
48. Bleker OP, Oosting J, Hemrika DJ. On the cause of the retardation of fetal growth in multiple gestations. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*. 1988;37:41–46.
49. Blickstein I, Goldman RD, Kupfermanc M. Delivery of breech first twins: a multicenter retrospective study. *Obstet Gynecol*. 2000;95:37–42.
50. Bogner G, Wallner V, Fazelnia C et al. Delivery of the second twin: influence of presentation on neonatal outcome, a case controlled study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:176. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1815-0>
51. Boyle A, Reddy UM, Landy HJ, et al. Primary cesarean delivery in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122:33–40.
52. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J et al. Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):94-103.
53. Bręborowicz GH, Malinowski W, Ronin-Walknowska E. Atlas ciąży wielopłodowej. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań. 2008. 5763
54. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, Gonçalves R et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Biol. Sex Differ*. 2020;11:26. doi: 10.1186/s13293-020-00299-3.
55. Brouillet S, Dufour A, Prot F, Feige JJ, Equy V, Alfaidy N, Gillois P, Hoffmann P. Influence of the Umbilical Cord Insertion Site on the Optimal Individual Birth Weight Achievement. *BioMed Research International*. 2014, Article ID 341251, 8 pages [Internet], Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/341251/> <https://doi.org/10.1155/2014/341251>
56. Burton GJ, Sebire NJ, Myatt L, Tannetta D, Wang YL, Sadovsky Y et al. Optimising sample collection for placental research. *Placenta*. 2014 January;35(1):9-22. doi.org/10.1016/j.placenta.2013.11.005
57. Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y, et al. Relationship between 17-hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:396-8.
58. Chandiramani M, Seed P, Bennett PR, Shennan AH, Tribe RM. Serum progesterone concentrations in women with a previous preterm birth treated with vaginal progesterone supplementation *Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97:A7
59. Chang KTE, Aw SJ. Umbilical Cord Insertion Abnormalities. In: Khong T., Mooney E., Nikkels P., Morgan T., Gordijn S. (eds) *Pathology of the Placenta*. Springer Nature Switzerland AG 2019:331-335. https://doi.org/10.1007/978-3-319-97214-5_50.
60. Chang JM., Zeng H., Han R. et al. Autism risk classification using placental chorionic surface vascular network features. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017;17:162. <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0564-8>.
61. Chasen ST, Spiro SJ, Kalish RB, et al. Changes in fetal presentation in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17:45–48.

62. Chen X, Zhou Q, Xiao X, Li X. The value of ultrasound in predicting isolated inter-twin discordance and adverse perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Feb;299(2):459-468.
63. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D et al. Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4353. doi: 10.1136/bmj.i4353.
64. Chisholm KM, Folkins AK. Placental and Clinical Characteristics of Term Small-for-Gestational-Age Neonates: A Case-Control Study. *Pediatric and Developmental Pathology*., 2016, Jan 1;19(1): 37-46. <https://doi.org/10.2350/15-04-1621-OA.1>
65. Chisholm KM, Norton ME, Penn AA, Heerema-McKenney A. Classification of Preterm Birth With Placental Correlates. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2018;21(6):548–560.
66. Chrisostomo KR, Skare TL, Kulak J Jr, Urbanetz AA, Chrisostomo ER, Nisihara R. The prevalence and clinical associations of hypovitaminosis D in pregnant women from Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(1):66–70. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12575>.
67. Cicognani A, Alessandrini R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, Cacciari E. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. *J. Pediatr*. 2002;141:376–379. doi: 10.1067/mpd.2002.126300.
68. Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar Score and Risk of Neonatal Death among Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;383:49-57 DOI: 10.1056/NEJMoa1915075
69. Cohen-Bendahan CCC, van Goozen SHM, Buitelaar JK, Cohen-Kettenis PT. Maternal serum steroid levels are unrelated to fetal sex: a study in twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8:173–7. doi:10.1375/twin.8.2.173
70. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, society for maternal–fetal medicine. Practice bulletin no. 169: Multifetal gestations: Twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;128:e131
71. Committee opinion. Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage. *Obstetrics and Gynecology*. 2019, Dec; 134(6):e150-6
72. Comparison Between Monochorionic and Dichorionic Placentas With Special Attention to Vascular Anastomoses and Placental Share. *Twin Research and Human Genetics*. 2016;19(3):191 – 6. doi: 10.1017/thg.2016.19
73. Covington SN. Patient Support in the ART Program. *Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)*. 2018;5:365-70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64903-6>
74. Crequit S, Korb D, Schmitz T, Morin C, Sibony O. Impact of maternal age on intrapartum caesarean delivery rate in nulliparas with spontaneous labour. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Jun;48(6):407-411. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.02.008. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797893.
75. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD. Implantation, embryogenesis, and placental development. In: *Williams obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005:39-90.

76. D'Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, Liberati M, Manzoli L, Acharya G. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd. 2018;52(1):11–23. <https://doi.org/10.1002/uog.18966>
77. D'Arpe S, Franceschetti S, De Stefano MG., D'Amelio R., Maragno AM, Candelieri M, Muzii L, Benedetti Panici P. The impact of chorionicity and type of conception on maternal-neonatal outcome in twin pregnancies. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2016;43(1):88–92. <https://doi.org/10.12891/ceog2069.2016>
78. Dai L, Deng C, Li Y, Yi L, Li X, Mu Y et al. Population-based birth weight reference percentiles for Chinese twins. *ANNALS OF MEDICINE*. 2017;49(6):470–478 <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1294258>
79. Daly LE Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *American Journal of Epidemiology* 147. 1998:783-90.
80. De Paepe ME, Shapiro S, Young LE, Luks FI. Placental weight, birth weight and fetal:placental weight ratio in dichorionic and monochorionic twin gestations in function of gestational age, cord insertion type and placental partition. *Placenta*. 2015;36(2):213–220. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.009>
81. Derwig IE, Akolekar R, Zelaya FO, Gowland PA, Barker GJ, Nicolaides KH. Association of Placental Volume Measured by MRI and Birth Weight Percentile. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*. 2011;34:1125–1130.
82. Di Mascio D, Acharya G, Khalil A, Odibo A, Prefumo F, Liberati M, Buca D, Manzoli L, Flacco ME, Brunelli R, Benedetti Panici P, D'Antonio F. Birthweight discordance and neonatal morbidity in twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Wiley-Blackwell. 2019;98(10):1245–57. <https://doi.org/10.1111/aogs.13613>
83. Doss A, Allen A, Pilliod R, Kaimal A, Sparks T, Caughey A et al. What is the optimal time to deliver dichorionic diamniotic twins when one twin has intrauterine growth restriction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;208(1),SUPPLEMENT,S54-S55. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.259>
84. Dunsford I, Bowley CC, Hutchison AM, Thompson JS, Sanger R, Race RR. Human blood-group chimera. *British Medical Journal*. 1953;2(4827):81. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4827.81>
85. Easter SR, Lieberman E, Carusi D. Fetal presentation and successful twin vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):116.e1-116.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.017. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26292044.
86. Ebbing C, Kiserud T, Johnsen SL, Albrechtsen, S, Rasmussen, S. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Velamentous and Marginal Cord Insertions: A Population-Based Study of 634,741 Pregnancies. *PLoS ONE*, 2013;8(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070380>
87. Eriksson JG, Kajantie E, Osmond C, Thornburg K, Barke DJP. Boys live dangerously in the womb. *American Journal of Human Biology* 2010;22(3):330-335.

88. Euro-Peristat Project. European Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in [Internet]. 2015. [Cited 2018]. Available at: <https://openaccess.city.ac.uk/id/eprint/21162/>.
89. Feng H, Xun P, Pike K, Wills AK, Chawes BL, Bisgaard H, Cai W, Wan Y, He K. In utero exposure to 25-hydroxyvitamin D and risk of childhood asthma, wheeze, and respiratory tract infections: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1508–17.
90. Feng B, Zhai J, Cai Y. Effect of twin pregnancy chorionic properties on maternal and fetal outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018;57(3), 351–54. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.03.002>
91. Figueiredo ACC, Cocate PG, Adegboye ARA, Franco-Sena AB, Farias DR, de Castro MBT, et al. Changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D during pregnancy: a Brazilian cohort. *Eur J Nutr*. 2018;57:1059–72.
92. Figueras, F., Gratacos, E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2017;38:48–58. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006
93. Fitzpatrick KE, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Uterine rupture by intended mode of delivery in the UK: a national case-control study. *PLoS Med*. 2012;9(3):e1001184. doi: 10.1371/journal.pmed.1001184.
94. Florido J, Ocón O, de Dios Lna del Castillo J, Vega-Cañadas J, Manrique-Espinoza N, Navarrete L. "Analysis of measurement process of placental volume in early pregnancy: an interobserver reliability study" *Journal of Perinatal Medicine*, 2014;42(5):559-564. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0241>.
95. Folkehelseinstituttet. Veileder til utfylling av melding til Medisinsk fødselsregister. Guide to completing the notification to the Medical Birth Registry (in Norwegian). Oslo: Folkehelseinstituttet [Internet]. 2014 [Cited Febr. 2016], 29 p. Available at: <https://www.fhi.no/publ/2016/veileder-til-utfylling-av-melding-t/>
96. Foschini MP, Gabrielli L, Dorji T, Kos M, Lazzarotto T, Lanari M, Landini MP. Vascular anastomoses in dichorionic diamniotic fused placentas. *Int J Gynecol Pathol*, 2003, 22(4):359–361.
97. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev* 2005;81:723–34.
98. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH. Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: Incidence and associated risk factors. *American Journal of Perinatology*. 2011;28(4):267–272. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270116>
99. Francisco C, Wright D, Benkő Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jul;50(1):88-92.
100. Freedman AA, Hogue CJ, Marsit CJ, Rajakumar A, Smith AK, Grantz KL et al. Associations Between Features of Placental Morphology and Birth Weight in Dichorionic Twins. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(3):518–26.
101. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous

- women: a prospective cohort study. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2018;2(8):569-81, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30129-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30129-9)
102. Gaikwad V, Deshpande H, Pharande P. Fetal cord serum prolactin (PRL) levels in normal and abnormal pregnancies and its relation to development of RDs. *Int J Clin Obstet Gynaecol*. 2018;2(1):85–88.
 103. Geisler ME, O’Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O’Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2014;181:78–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.033>
 104. Gel-H F, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1119–33.
 105. Getaneh T, Negesse A, Dessie G. et al. The impact of pregnancy induced hypertension on low birth weight in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2020;46:174. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00926-0>
 106. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Loos RJF, Derom R, Nijhuis JG, Vlietinck R. Curves of Placental Weights of Live-Born Twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2006 Oct 01;9(5):664–72. <https://doi.org/10.1375/twin.9.5.664>
 107. Gillman MW. Epidemiological challenges in studying the fetal origins of adult disease. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005 Jan;19; Suppl 1:1. doi: 10.1111/j.1365-3016.2005.00607.x.
 108. Glinianaia SV, Skjærven ROLV, Magnus PER. Birthweight percentiles by gestational age in multiple births: A population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(6):450-458.
 109. Gluck O, Mizrachi Y, Bar J, Barda G. The impact of advanced maternal age on the outcome of twin pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2018;297(4):891–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4656-1>
 110. Grandi C, Veiga A, Mazzitelli N, Cavalli RC, Viviane C, Cardoso V. Placental growth measures in relation to birth weight in a Latin American population. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(8):373–380. doi: 10.1055/s-0036-1586721
 111. Gupta, MB. The role and regulation of IGFBP-1 phosphorylation in fetal growth restriction. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 2015;9(2):111–23. <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0266-x>
 112. Gyokova E, Popov Y, Ivanova-Yoncheva Y, Georgiev A, Dimitrova M, Betova T, Petrov K, Popovska S. Clinical-morphological evaluation of the quality of the uterine scar tissue after caesarean section. *J of IMAB*. 2019 Jan-Mar;25(1):2433-2437. DOI: 10.5272/jimab.2019251.2433
 113. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG*. 2008 Jan;115(1):58-67.
 114. Haeussner E, Schmitz C, von Koch F, Frank HG. Birth weight correlates with size but not shape of the normal human placenta. *Placenta*. 2013 Jul; 34(7):574-82.

115. Hammad IA, Chauhan SP, Magann EF, Abuhamad AZ. Peripartum complications with cesarean delivery: A review of maternal-fetal medicine units network publications. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27:463
116. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1375-83. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02840-3. PMID: 11052579.
117. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:90–93.
118. Hasegawa J, Arakaki T, Nakamura M, Takita H, Sekizawa A. Placental Volume Measurement in Clinical Practice. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, December 2015, 9(4):408-12 DOI:10.5005/jp-journals-10009-1427
119. Hehir MP, Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary MP, Daly S, Higgins J et al. Gestational hypertensive disease in twin pregnancy: Influence on outcomes in a large national prospective cohort. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;56(5):466–70. <https://doi.org/10.1111/ajo.12483>
120. Hickey M, Hart R, Keelan JA. The relationship between umbilical cord estrogens and perinatal characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun; 23(6):946-52
121. Hickey M, Sloboda DM, Atkinson HC, Doherty DA, Franks S, Norman RJ et al. The relationship between maternal and umbilical cord androgen levels and polycystic ovary syndrome in adolescence: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3714–20. doi:10.1210/jc.2009-0544
122. Hill M, Pašková A, Kančeva R, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L et al. Steroid profiling in pregnancy: a focus on the human fetus. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:201-22.
123. Hinds TD, Peck B, Shek E, Stroup S, Hinson J, Arthur S, Marino JS. Overexpression of Glucocorticoid Receptor beta Enhances Myogenesis and Reduces Catabolic Gene Expression. *Int. J. Mol. Sci*. 2016;17:232. doi: 10.3390/ijms17020232.
124. Hoeflich, A., & Russo, V. C. Physiology and pathophysiology of IGFBP-1 and IGFBP-2 - Consensus and dissent on metabolic control and malignant potential. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;29,(5):685–700. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.002>
125. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:220–227.
126. Hollier LP, Keelan JA, Hickey M, Maybery MT, Whitehouse AJO. Measurement of Androgen and Estrogen Concentrations in Cord Blood: Accuracy, Biological Interpretation, and Applications to Understanding Human Behavioral Development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 64. Published online 2014 May 2. doi: 10.3389/fendo.2014.00064
127. Hollier LP, Mattes E, Maybery MT, Keelan JA, Hickey M, Whitehouse AJO. The association between perinatal testosterone concentration and early vocabulary development: a prospective cohort study. *Biol Psychol* (2013) 92(2):212–510.1016/j.biopsycho.2012.10.016
128. Houghton LC, Lauria M, Maas P, Stanczyk FZ, Hoover RN, Troisi R. Circulating Maternal and Umbilical Cord Steroid Hormone and Insulin-like Growth Factor

- Concentrations in Twin and Singleton Pregnancies. *J Dev Orig Health Dis*. 2019 Apr; 10(2): 232–236. doi: 10.1017/S2040174418000697
129. Hu IJ, Hsieh CJ, Jeng SF, Wu HC, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Lin SJ, Chen PC, Hsieh WS. Nationwide Twin Birth Weight Percentiles by Gestational Age in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2015 Oct;56(5):294-300.
 130. Hubinont C, Lewi L, Bernard P, Marbaix E, Debiève F, Jauniaux E. Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct; 213(4 Suppl):S91-S102.
 131. Hudadi N, Tul N, Bregar AT, Verdenik I, Lucovnik M, Blickstein I. Does an ideal prototype of a twin mother exist? *J Perinat Med*. 2017 May 24;45(4):479-482. doi: 10.1515/jpm-2016-0107.
 132. Ikoma DM, Hulteen L, Holden J. (2017) Threshold progesterone level of 25 ng/ml to sustain pregnancy in first trimester in women with history of infertility or miscarriage. *Clin Obstet Gynecol Reprod Med* 4: doi: 10.15761/COGRM.1000205
 133. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, Cotter A. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017 Dec 6; 6: 242. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718132/#:~:text=The%20umbilical%20cord%20insertion%20site,of%20term%20placentas%20%5B1%5D>. doi: 10.1186/s13643-017-0641-1
 134. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:247–263.
 135. Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K et al. Blood pressure changes during twin pregnancies: the Japan Environment and Children's Study. *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):206-215.
 136. Jaiman S. Gross Examination of the Placenta and Its Importance in Evaluating an Unexplained Intrauterine Fetal Demise. *J Fetal Med*. 2015;2:113–120. <https://doi.org/10.1007/s40556-015-0060-0>
 137. Janthanaphan M, Kor-anantakul O, Geater A. Placental Weight and Its Ratio to Birth Weight in Normal Pregnancy at Songkhlanagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(2):130-7.
 138. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Burton GJ, Collins SL, Silver R on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vasa praevia: diagnosis and management. Green-top Guideline No. 27b, *BJOG* 2018 [Internet]. Available at: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15307>.
 139. Jelenkovic A, Sund R, Yokoyama Y, Hur YM, Ullemar V, Almqvist C et al. Birth size and gestational age in opposite-sex twins as compared to same-sex twins: An individual-based pooled analysis of 21 cohorts. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24634-2>
 140. Jha P, Morgan TA, Kennedy A. US evaluation of twin pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *Radiographics*. 2019;39:2146–2166.
 141. Johnsson VL, Pedersen NG, Worda K, Krampfl-Bettelheim E, Skibsted L, Hinterberger S et al. Plasma progesterone, estradiol, and unconjugated estriol concentrations in twin pregnancies: Relation with cervical length and preterm

- delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019 Jan;98(1):86-94. <https://doi.org/10.1111/aogs.13464>
142. Jonsdottir F, Nilas L, Andreasen KR, Grinsted J, Christiansen M, Hedley PL et al. Obstetrical complications in dichorionic twin pregnancies in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Dec;96(12):1453-1459.
 143. Kalafat E, Sebghati M, Thilaganathan B, Khalil A; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Predictive accuracy of Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) chorionicity-specific twin growth charts for stillbirth: a validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Feb;53(2):193-199.
 144. Kalisch-Smith JI, Simmons DG, Dickinson H, Moritz KM. Review: Sexual dimorphism in the formation, function and adaptation of the placenta. *Placenta*. Volume 54, June 2017:10-16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.008>
 145. Kassai MS, Cafeo FR, Affonso-Kaufman FA et al. Vitamin D plasma concentrations in pregnant women and their preterm newborns. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:412. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2045-1>
 146. Keelan JA, Mattes E, Tan H, Dinan A, Newnham JP, Whitehouse AJO, et al. Androgen concentrations in umbilical cord blood and their association with maternal, fetal and obstetric factors. *PLoS One*. 2012;7(8):e42827. doi:10.1371/journal.pone.0042827
 147. Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE et al. Placental cord insertion and birthweight discordance in twin pregnancies: results of the national prospective ESPRiT Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4):376.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.077.
 148. Khong TY, Adema ED, Erwich JJHM. On an Anatomical Basis for the Increase in Birth Weight in Second and Subsequent Born Children. *Placenta*. 2002;24(4):348-53. DOI:10.1053/plac.2002.0922
 149. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and definitions of placental lesions: amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC
 150. Kiely JL. The epidemiology of perinatal mortality in multiple births. *Bull N Y Acad Med*. 1990;66:618–637
 151. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Carvalho J, Jensen LN, Giordano D, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med*. 2017 Jan 24;14(1):e1002220. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002220>. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002220>
 152. Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies – a meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*. 2014;42(5):571-583. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0199>
 153. Kliman HJ. Placental volume. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:A4. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-S1-A4>
 154. Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound*

- in *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Apr 10;42(2):132-9. <https://doi.org/10.1002/uog.12479>
155. Kosinska-Kaczynska K, Szymusik I, Kaczynski B, Wielgos M. Observational study of associations between gestational weight gain and perinatal outcomes in dichorionic twin pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Jul;138(1):94-99.
 156. Kowsalya V, Vijayakumar R, Valli G, Bharath KP, Srikumar R, Kishor Kumar C, Gayathri Fathima I, Vanajashi N. Morphometry examination of placenta in birth weight of full-term newborns in Puducherry, India. *Pak J Biol Sci*. 2013 Sep 1; 16(17):895-7.
 157. Kristiansen MK, Joensen BS, Ekelund CK, Petersen OB, Sandager P; Danish Fetal Medicine Study Group. Perinatal outcome after first-trimester risk assessment in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a population-based register study. *BJOG*. 2015 Sep;122(10):1362-9.
 158. Kuijper EAM, Twisk JWR, Korsen T, Hompes PG, Wit JM, Cornelis B. et al. Mid-pregnancy, perinatal, and neonatal reproductive endocrinology: a prospective cohort study in twins and singleton control subjects. *Fertility and Sterility*. 2015;104(6):1527-34.E9.
 159. Kuno A, Akiyama M, Yanagihara T, Hata T. Comparison of fetal growth in singleton, twin, and triplet pregnancies. *Human Reproduction*. 1999;14(5):1352–60. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.5.1352>
 160. Lachelin GC, McGarrigle HH, Seed PT, Briley A, Shennan AH, Poston L. Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labor (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG*. 2009;116:1515-19.
 161. Laganà AS, Cromi A, Tozzi R, Franchi M, Lukanović D, Ghezzi F. Uterine Scar Healing After Cesarean Section: Managing an Old Surgery in an Evidence-Based Environment, *Journal of Investigative Surgery*. 2019;32(8):770-772, DOI: 10.1080/08941939.2018.1465145
 162. Lagiou P, Samoli E, Hsieh C-C, Lagiou A, Xu B, Yu G-P et al. Maternal and cord blood hormones in relation to birth size. *European Journal of Epidemiology*. 2014; 29(5):343–51. <http://www.jstor.org/stable/43774977>
 163. Lam CSP, Chen MH, Lacey SM, Yang Q, Sullivan LM, Xanthakis V et al. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Its Binding Protein-3 Metabolic and Genetic Correlates in the Community. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010 Apr 08;30:1479–84. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.203943>
 164. Lappas M. Insulin-like growth factor-binding protein 1 and 7 concentrations are lower in obese pregnant women, women with gestational diabetes and their fetuses. *J Perinatol*. 2015;35:32–8. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.144>
 165. Larsson A, Palm M, Basu S, Axelsson O. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) during normal pregnancy. *Gynecol Endocrinol* . 2013 Feb;29(2):129-32. doi: 10.3109/09513590.2012.730574.
 166. Lee YJ, Kim MN, Kim YM, Sung JH, Choi SJ, Oh SY et al. Perinatal outcome of twin pregnancies according to maternal age. *Obstet Gynecol Sci*. 2019 Mar;62(2):93-102.

167. Leon DA, Lithell HO, Vagero D et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915–29. *BMJ* 1998;317:241–45.
168. Lewi L. Monochorionic diamniotic twin pregnancies pregnancy outcome, risk stratification and lessons learnt from placental examination. *Verhandelingen-Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, 2010;72(1-2):5-15.
169. Li Z, Umstad MP, Hilder L, Xu F, Sullivan EA. Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age for twins, 2001-2010. *BMC Pediatr.* 2015 Oct 8;15:148.
170. Lim H, Powell S, McNamara HC, et al. Placental hormone profiles as predictors of preterm birth in twin pregnancy: a prospective cohort study. *PLOS One.* 2017;12:e0173732.
171. Lin D, Li P, Fan D, Chen G, Wu S, Ye S et al. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamniotic twin pregnancies: A seven-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jan;100(1):162-9.
172. Little RE, Zadorozhnaja TD, Hulchiy OP, Mende NA, Shkyryak-Nyzhnyk ZA, Chyslovska N, et al. Placental weight and its ratio to birthweight in a Ukrainian city. *Early Hum Dev.* 2003;71:117-27.
173. Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoa B, Frei L, Nicolaides KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jan;55(1):32-38.
174. Li-yi Cai, Shun-ichiro Izumi, Shigeru Koido, Noa Uchida, Takahiro Suzuki, Hidehiko Matsubayashi et al. Abnormal placental cord insertion may induce intrauterine growth restriction in IVF-twin pregnancies, *Human Reproduction.* 2006 May;21(5):1285–1290. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei494>
175. Lucas A, Baker BA, Cole TJ Plasma prolactin and clinical outcome in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1990 Sep; 65(9):977-83.
176. Lučovnik M, Blickstein I, Lasič M, Fabjan-Vodušek V, Bržan-Simenc G, Verdenik I, Tul N. Hypertensive disorders during monozygotic and dizygotic twin gestations: A population-based study. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Nov;35(4):542-547.
177. Lummaa V, Pettay JE, Russell AF. Male twins reduce fitness of female co-twins in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:10915-10920.
178. Luque-Fernandez MA, Ananth CV, Jaddoe VW et al. Is the fetoplacental ratio a differential marker of fetal growth restriction in small for gestational age infants?. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30 (4) 331-341.
179. Lurie S, Feinstein M, Mamet Y. Human fetal-placental weight ratio in normal singleton near-term pregnancies. *Gynecol Obstetr Invest.* 1999;48(3):155 – 157.
180. Maccoby EE, Doering CH, Jacklin CN, Kraemer H. Concentrations of sex hormones in umbilical-cord blood: their relation to sex and birth order of infants. *Child Dev.* 1979 Sep;50(3):632-42. PMID: 498842.
181. Maric T, Singh N, Duncan K, Thorpe-Beeston GJ, Savvidou MD. First-trimester fetal growth discordance and development of preeclampsia in dichorionic twin pregnancies. *J Perinat Med.* 2015 Nov;43(6):755-9.

182. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011;60:1–70.
183. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85:571–633.
184. McNamara HC, Kane SC, Craig JM, Short RV, Umstad MP. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *American J Obstetrics Gynecology.* 2016;214,(2):172–191. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.930>
185. Meakin AS, Clifton VL. Review: Understanding the role of androgens and placental AR variants: Insight into steroid-dependent fetal-placental growth and development. *Placenta.* 2019 Sep 1;84:63-68. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.006.
186. Meakin AS, Saif Z, Seedat N, Clifton VL. The impact of maternal asthma during pregnancy on fetal growth and development: A review. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14:1207–1216. doi: 10.1080/17476348.2020.1814148.
187. Meakin AS, Cuffe JSM, Darby JRT, Morrison JL, Clifton VL. Let's Talk about Placental Sex, Baby: Understanding Mechanisms That Drive Female- and Male-Specific Fetal Growth and Developmental Outcomes. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 15;22(12):6386. doi:10.3390/ijms22126386
188. Melamed N, Yogeve Y, Glezerman M. Effect of fetal sex on pregnancy outcome in twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2009;114:1085–92.
189. Melamed N, Yogeve Y, Glezerman, M. Fetal gender and pregnancy outcome. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2010;(23):338–44.
190. Miura K, Niikawa N. Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet.* 2005;50(1):1–6. <https://doi.org/10.1007/s10038-004-0216-6>
191. Molteni RA, Stys SJ, Battaglia FC. Relationship of fetal and placental weight in human-beings: fetal/placental weight ratios at various gestational ages and birth weight distributions. *J Reprod Med* 1978; 21: 327-34.
192. Monier, I., Ancel, P.-Y., Ego, A., Jarreau, P.-H., Lebeaux, C., Kaminski, M., et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017;216:e1–516. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.001
193. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Cho K, Minakami H. Prospective risk of stillbirth: monozygotic diamniotic twins vs. dichorionic twins. *J. Perinat. Med.* 2012;40(3):245-9.
194. Murray S, MacKay D, Stock S et al. Association of Gestational Age at Birth With Risk of Perinatal Mortality and Special Educational Need Among Twins. *JAMA Pediatr.* 2020;174(5):437-45. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.6317
195. Mynbaev O, Kosmas I, Shi Z, Firichenko S, Tzabari A, Ma L et al. Cesarean Scar Defect Manifestations during Pregnancy and Delivery, Recent Advances in Cesarean Delivery, In: Schmölder, G. , editor. *Recent Advances in Cesarean Delivery* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/70752> doi: 10.5772/intechopen.90775
196. Naji O, Abdallah Y, Bij De Vaate A J, Smith A, Pexsters A, Stalder C et al. Standardized approach for imaging and measuring Cesarean section scars using

- ultrasonography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012;39(3):252-9. <https://doi.org/10.1002/uog.10077>
197. Naji O, Daemen A, Smith A, Abdallah Y, Saso S, Stalder C, et al. Changes in cesarean section scar dimensions during pregnancy: A prospective longitudinal study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2013;41:556-562. DOI: 10.1002/uog.12334
 198. Nordenvall M, Sandstedt B, Ulmsten U. Relationship between placental shape, cord insertion, lobes and gestational outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(7):611–616. doi: 10.3109/00016348809004273.
 199. O’Shaughnessy P.J., Antignac J.P., Le Bizec B., Morvan M.L., Svechnikov K., Söder O., Savchuk I., Monteiro A., Soffientini U., Johnston Z.C., et al. Alternative (backdoor) androgen production and masculinization in the human fetus. *PLoS Biol*. 2019;17:e3000002. doi: 10.1371/journal.pbio.3000002.
 200. Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, Díaz L. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity: focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients*. 2015;7:443–80.
 201. Ong, K., Kratzsch, J., Kiess, W., Costello, M., Scott, C., & Dunger, D. (2000). Size at Birth and Cord Blood Levels of Insulin, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-Binding Protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the Soluble IGF-II/Mannose-6-Phosphate Receptor in Term Human Infants 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(11):4266–69. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.11.6998>
 202. Ooki S, Yokoyama Y. Original Article Reference Birth Weight, Length, Chest Circumference, and Head Circumference by Gestational Age in Japanese Twins. *Journal of epidemiology*. 2003;13(6):333-41.
 203. Osianlis T, Rombauts L, Gabbe M, Motteram C, Vollenhoven B. Incidence and zygosity of twin births following transfers using a single fresh or frozen embryo. *Human Reproduction*. 2014;29(7):1438-43.
 204. Padvi NV, Narkhede HR, Pawar AP, Mhatre PN. Prolactin level in umbilical cord blood of newborn and its relation to respiratory distress syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(2):433–438. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20164798
 205. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol* . 2018 Feb;218(2S):S630-S640. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.011.
 206. Parnavitana L, Walker M, Chandran AR, Milligan N, Shinar S, Whitehead CL et al. Sex differences in uterine artery Doppler during gestation in pregnancies complicated by placental dysfunction. *Biol. Sex Differ*. 2021;12:19. doi: 10.1186/s13293-021-00362-7.
 207. Pašková A, Parížek A, Hill M, Velíková M, Kubátová J, Dušková M, et al. Steroid metabolome in the umbilical cord: is it necessary to differentiate between arterial and venous blood? *Physiol Res*. 2014;63(1):115–26.
 208. Patil B, Malkar V, Karale V, Madhuri U, Patil S. Foetal Cord Serum Prolactin: Levels and Association in Complications of pregnancy and Respiratory Distress Syndrome (RDS) *Int J Biomed Res*. 2016;7(5):256–9. doi:10.7439/ijbr

209. Penava D, Natale R. An association of chorionicity with preterm twin birth. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(6):571–4.
210. Pereira-Santos M, Queiroz-Carvalho G, David-Couto R, Barbosa Dos Santos D, Marluca Oliveira A. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;23:240–4.
211. Perera H, Fernandopulle R, Pathiraja R, Fernando A, Jayawardana J, Karunarathna M. Management of Pregnancy in the Presence of Uterine Scar. *SLCOG National Guidelines* [Internet] Available at: <https://www.gfmer.ch/SRH-Course-2010/national-guidelines/pdf/Management-Pregnancy-Uterine-Scar-SLCOG.pdf>
212. Peters HE, König TE, Verhoeven MO, Schats R, Mijatovic V, Ket JCF et al. (2020). Unusual Twinning Resulting in Chimerism: A Systematic Review on Monochorionic Dizygotic Twins. *Twin Research and Human Genetics.* 2020;20(2):161-168. <https://doi.org/10.1017/thg.2017.4>
213. Pison G, D'Addato A V. Frequency of Twin Births in Developed Countries / *Twin Research and Human Genetics.* 2006; 9(2):250–9.
214. Pourali L, Ayati S, Jelodar S, Zarifian A, Sheikh Andalibi MS. Obstetrics and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancy following ART compared with spontaneous pregnancy. *Int J Reprod Biomed.* 2016 May;14(5):317-22.
215. Preyer O, Husslein H, Concini N, Ridder A, Musielak M, Pfeifer C et al. Fetal weight estimation at term – ultrasound versus clinical examination with Leopold's manoeuvres: a prospective blinded observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019 Apr 11;19:122. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2251-5#citeas>. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2251-5>
216. Priya B, Mustafa MD, Guleria K, Vaid NB, Banerjee BD, Ahmed RS. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG.* 2013;120:1003-11.
217. Promila J, Daljit S, Anupama G. Fetal cord serum prolactin level in normal and abnormal pregnancies. *J Obstet Gynaecol India.* 2005;55(5):419–23.
218. Puccio G, Giuffrè M, Piccione M, Piro E, Malerba V, Corsello G. Intrauterine growth pattern and birthweight discordance in twin pregnancies: a retrospective study // *Ital. J. Pediatr.* 2014;40:43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4018970/pdf/1824-7288-40-43.pdf>
219. Qiao P, Zhao Y, Jiang X, Xu C, Yang Y, Bao Y, Xie H, Ying H. Impact of growth discordance in twins on preeclampsia based on chorionicity. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):572.e1-572.e8.
220. Qin, J. B., Wang, H., Sheng, X., Xie, Q., & Gao, S. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2016;105(5), 1180–92. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.131>
221. Ragusa A, de Caroli 2021 Copyright OAT. All rights reserved G, et al. (2004) Progesterone supplement in pregnancy: an immunologic therapy? *Lupus.* 2004;13:639-42.
222. Ramadan M, Kassem S, Itani S, Ssnno L, Hussein S, Chahin R et al. Incidence and Risk Factors of Uterine Scar Dehiscence Identified at Elective Repeat Cesarean

- Delivery: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics, North America* *J Clin Gynecol Obstet.* 2018;7(2):37-42
223. Ravikumar G, Crasta J, Prabhu JS, Thomas T, Dwarkanath P, Thomas A et al. Eccentric placentae have reduced surface area and are associated with lower birth weight in babies small for gestational age. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease.* (2018);9(3):281–286. <https://doi.org/10.1017/S2040174417001076>
 224. Rettwitz-Volk W, Tran TM, Veldman A. Cerebral morbidity in preterm twins. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2003;13(4):218–23. <https://doi.org/10.1080/jmf.13.4.218.223>
 225. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997;315:396–400.
 226. Risnes KR, Vatten LJ, Baker JL, Jameson K, Sovio U, Kajantie E et al. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology.* 2011;40(3):647–61.
 227. Robillard PY, Bonsante F, Croce-Spinelli M, Boumahni B, Gouyon JB, Boukerrou M et al. The burden to be second twin: a population-based study of 2686 twins: (2124 dichorionic). Proposal of the concept of mobility. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep;33(17):2950-4.
 228. Roman A, Saccone G, Dude CM, Ward A, Anastasio H, Dugoff L, Zullo F, Berghella V. Midtrimester transvaginal ultrasound cervical length screening for spontaneous preterm birth in diamniotic twin pregnancies according to chorionicity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Oct;229:57-63.
 229. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-e.19
 230. Rossi A, Mullin P, Chmait R. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:523-532
 231. Ruhlmann C, Molina L, Tessari G, Ruhlmann F, Tessari L, Gnocchi D, Cattaneo A, Irigoyen M, Martínez AG. Optimizing the number of embryos to transfer on day 5: two should be the limit. *JBRA Assisted Reproduction* 2017;21(1):07-10doi: 10.5935/1518-0557.20170003
 232. Russo FM, Pozzi E, Pelizzoni F, Todyrenchuk L, Bernasconi DP, Cozzolino S et al. Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: A comparison of risks and causes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2013;170(1):131–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.014>
 233. Rzycka E, Ajay B, Chandraharan E. Safety of vaginal delivery among dichorionic diamniotic twins over 10 years in a UK teaching hospital. *Int J Gynaecol Obstet .* 2017 Jan;136(1):98-101. doi: 10.1002/ijgo.12017.
 234. Saharan S, Kumar M Swati. A Comparison of Fetal Cord Serum Prolactin Levels in Normal and High Risk Pregnancies. *Int J Med Res Prof.* 2016;2(2):216–20.

235. Sakai LM., Baker LA, Jacklin CN, Shulman I. Sex steroids at birth: Genetic and environmental variation and covariation. *Developmental Psychobiology*. 1991;24(8): 559–70. <https://doi.org/10.1002/dev.420240804>
236. Salafia CM, Kiryankova N, Inany H, Charlagorla, Park M et al. Metabolic scaling and twin placentas. *Placenta*. 2016 Jan;37:16-18. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.11.010>
237. Salafia CM, Maas E. The twin placenta: framework for gross analysis in fetal origins of adult disease initiatives. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005 Jan;19(Suppl 1):23-31. doi: 10.1111/j.1365-3016.2005.00576.x.
238. Salafia CM, Shah RG, Misra DP, Straughen JK, Roberts DJ, Troxler L, Morgan SP, Eucker B, Thorp JM. Chorionic vascular "fit" in the human placenta: Relationship to fetoplacental outcomes. *Placenta*. 2017 Nov;59:13-18. doi: 10.1016/j.placenta.2017.08.008.
239. Salafia CM, Zhang J, Charles AK, Bresnahan M, Shrout P, Sun W et al. Placental characteristics and birthweight. *Pediatric and perinatal epidemiology*. [Internet]. 2008 Apr 17; [cited 2021 Jan 14], Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3016.2008.00935.x> <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2008.00935.x>
240. Salafia CM, Zhang J, Miller RK, Charles AK, Shrout P, Sun W. Placental growth patterns affect birth weight for given placental weight. *Birth Defects Research*. 2007 February 07;79(4):281-8. <https://doi.org/10.1002/bdra.20345>
241. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleptheriadis M, Creatsas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2006;126:16–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.07.007.
242. Salavati N, Smies M, Ganzevoort W, Charles AK, Erwich JJ, Plösch T et al. The Possible Role of Placental Morphometry in the Detection of Fetal Growth Restriction. *Front. Physiol.*, 08 January 2019 [[Internet] Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01884/full> <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01884>
243. Santana EFM. , Corrêa VM, Filho IBJP . Time and Mode of Delivery in Twin Pregnancies. In: Jr., J. E. , editor. *Multiple Pregnancy - New Challenges* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [cited 2022 Apr 14]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/63089> doi: 10.5772/intechopen.80092
244. Saraf R, Morton SM, Camargo CA, Jr, Grant, CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2016; 12(4):647–68.
245. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Balakrishnan M, Yallampalli C. Fetal programming of adult hypertension in female rat offspring exposed to androgens in utero. *Early Hum Dev*. 2011;87(6):407–14. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.03.001
246. Sawada M, Matsuzaki S, Nakae R, Iwamiya T, Kakigano A, Kumasawa K, Ueda Y, Endo M, Kimura T. Treatment and repair of uterine scar dehiscence during cesarean section. *Clinical Case Reports*. 2017;5(2):145-9.
247. Schachter-Safrai N, Karavani G, Haj-Yahya R, Ofek Shlomai N, Porat S. Risk factors for cesarean delivery and adverse neonatal outcome in twin pregnancies attempting

- vaginal delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Jul 2018;97(7):845-51
248. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: A collaborative population-based study. *Pediatric Research*. 2002;52(5):671–81. <https://doi.org/10.1203/00006450-200211000-00011>
 249. Schmitz T, Korb D, Battie C, Cordier AG, de Carne Carnavalet C, Chauleur C et al. Jumeaux Mode d'Accouchement study group; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Neonatal morbidity associated with vaginal delivery of noncephalic second twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):449.e1-449.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.023. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421604.
 250. Segal NL. *The New Sesquizygotic Twins and More: Exotic Twin Types/Twin Research Reviews: Parental Affection and Co-Twins' Personality; Prenatal Demise in Twin Pregnancies; Heteropaternal Superfecundation; Selective Feticide in Dichorionic Twins/In the News: Identical Twin Oscar Winner; "Superfecundated" Twins with Gay Fathers; Partly Living Apart; Which Twin Committed the Crime? In Twin Research and Human Genetics*. Cambridge University Press. 2019;22(3):195-8. <https://doi.org/10.1017/thg.2019.16>
 251. Seravalli V, Maoloni L, Pasquini L, Bolzonella S, Sisti G, Petraglia F, Di Tommaso M. The impact of assisted reproductive technology on prenatally diagnosed fetal growth restriction in dichorionic twin pregnancies. *PLoS One*. 2020 Apr 16;15(4):e0231028.
 252. Shapiro SS, Wilk M. An analysis of variance test for normality (complete samples). 1965;52(3-4):591-611.
 253. Siegel S, Castellan NJ, Jr. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences* (2nd ed.). New York: McGraw-Hill, 1988, 399 pp.
 254. Sisti G, Paccosi S, Parenti A, Seravalli V, Di Tommaso M, Witkin SS. Insulin-like growth factor binding protein-1 predicts preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;300:583–587. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05214-9>
 255. Smith R, Smith JI, Shen X, et al. Patterns of plasma corticotro-pin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2066-2074.
 256. Snegovskikh V, Park JS, Norwitz ER. Endocrinology of parturition. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Mar;35(1):173-91
 257. Soliman AT, Eldabbagh M, Saleem W, Zahredin K, Shatla E, Adel A. Placental weight: Relation to maternal weight and growth parameters of full-term babies at birth and during childhood. *JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS*. 2013 Nov. 19;59(5):358-364.
 258. Soma-Pillay P, Catherine NP, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89–94. doi:10.5830/CVJA-2016-021
 259. Sparks TN, Nakagawa S, Gonzalez JM. Hypertension in dichorionic twin gestations: how is birthweight affected? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb;30(4):380-385.
 260. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2012, 1334pp.

261. Stasiv K, Zaliska O. Analysis of costs and results of assisted reproductive technologies in the world and Ukraine. *Farmatsevtychnyi zhurnal*. 2018;1-2, [Internet]. Available at: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/12> <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1-2.18.04>
262. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Lamber A, Victoria C G et al. International Estimated Fetal Weight Standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 March 549:478–486. doi: 10.1002/uog.17347.
263. Sunde ID, Vekseth C, Rasmussen S, Mahjoob E, Collett K, Ebbing C. Placenta, cord and membranes: a dual center validation study of midwives' classifications and notifications to the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017 Sept.;96(9):1120-7.
264. Sunde ID, Vekseth C, Rasmussen S, Mahjoob E, Collett K, Ebbing C. Placenta, cord and membranes: a dual center validation study of midwives' classifications and notifications to the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(9):1120–7.
265. Suzuki S, Kato M. Clinical Significance of Pregnancies Complicated by Velamentous Umbilical Cord Insertion Associated With Other Umbilical Cord/Placental Abnormalities. *J Clin Med Res*. 2015 Nov;7(11):853–6. doi: 10.14740/jocmr2310w
266. Suzuki S. Impact of perinatal outcome of the presence of fused or separate placentas in dichorionic twins. *Fetal Diagn Ther*, 2009, 26(3):127–130.
267. Suzuki S. Optimal weight gain during twin pregnancy in Japanese women with favorable perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jan;31(1):119-122.
268. Szymański S, Malinowski W, Ronin-Walknowska E. [Type of afterbirth and twin birth weight discordance]. *Med. Wieku. Rozwoj*. 2010;14(4):378-83.
269. Schmitz T, Korb D, Battie C, Cordier AG, de Carne Carnavalet C, Chauleur C, et al. Neonatal morbidity associated with vaginal delivery of noncephalic second twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;218(4):449.e1-449.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.023. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29421604.
270. Tchamo ME, Prista A, Leandro CG. Low birth weight, very low birth weight and extremely low birth weight in African children aged between 0 and 5 years old: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(4):408-415.
271. Tepla I. Influence of the placental cord insertion site on the placental mass and the birth weight in dichorionic diamniotic twins. *EUREKA: Health Sciences*. 2021;4: 3-11. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001843>
272. Tepla I, Tkachenko A, Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Theses). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:e DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.261>
273. Tepla I, Tkachenko A, Teplyi V. Association between placental morphometric parameters and birth weight in dichorionic diamniotic twins. *Wiadomosci Lekarskie*. 2022;75(2):427-432. DOI: 10.36740/WLek202202118
274. Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(6):894-900.

275. Tian Y, Holzman C, Siega-Riz AM, Williams MA, Dole N, Enquobahrie DA et al. Maternal serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations during pregnancy and infant birthweight for gestational age: a three-cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30:124–33.
276. Tkachenko A, Tepla I, Zhaloba G. Estimation of the term of delivery of twins depending from gender of the fetus (Theses). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:e114. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.07.295>
277. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. *The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1.* Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021; p. 147–58.
278. Tsuda H, Kotani T, Nakano T, Imai K, Ushida T, Hirakawa A, Kinoshita F, Takahashi Y, Iwagaki S, Kikkawa F. The impact of fertility treatment on the neonatal respiratory outcomes and amniotic lamellar body counts in twin pregnancies. *Clin Chim Acta.* 2018 Sep;484:192-196.
279. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S78-90. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.058. PMID: 26428506.
280. van de Beek C, Thijssen JHH, Cohen-Kettenis PT, van Goozen SHM, Buitelaar JK. Relationships between sex hormones assessed in amniotic fluid, and maternal and umbilical cord serum: what is the best source of information to investigate the effects of fetal hormonal exposure? *Horm Behav.* 2004;46(5):663–9. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.06.010
281. Van der Hoorn M-LP, van Egmond A, Swings GJMS, van Beelen E, van der Keur C, Tirado-Gonzalez I et al. Differential immunoregulation in successful oocyte donation pregnancies compared with naturally conceived pregnancies. *J Reprod Immunol.* 2014;101:96–103.
282. Verma U, Verma N. An overview of development, function, and diseases of the placenta. In: Nicholson R, ed. *The Placenta: Development, Function and Diseases.* Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2013:1–30.
283. Viëtor HE, Hamel BCJ, Van Bree SPMJ, Van Der Meer EMW, Smeets DFCM, Otten BJ, et al. Immunological tolerance in an HLA non-identical chimeric twin. *Human Immunology,* 2000;61(3), 190–192. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(99\)00183-4](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(99)00183-4)
284. Voegtline KM, Costigan KA, Kivlighan KT, Henderson JL, DiPietro JA. Sex-specific associations of maternal prenatal testosterone levels with birth weight and weight gain in infancy. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013;4:280–284. doi: 10.1017/S2040174413000135.
285. Voicu NL, Berceanu S, Paitici S, Rosu GC, Iovan L, Berceanu C et al. Clinical and Morphological Study of Single and Twin Pregnancies Placenta. *Curr Health Sci J.* 2020 Jan-Mar; 46(1): 44–55. doi: 10.12865/CHSJ.46.01.07
286. Vrabie SC, Novac L, Manolea MM, Dijmarescu LA, Novac M, Siminel MA. (December 22nd 2017). *Abnormalities of the Umbilical Cord, Congenital Anomalies - From the Embryo to the Neonate,* Stefania Tudorache, IntechOpen, [Internet]. Available at: <https://www.intechopen.com/books/congenital-anomalies-from-the>

embryo-to-the-neonate/abnormalities-of-the-umbilical-cord.

DOI:

10.5772/intechopen.72666.

287. Vulić M, Lalić L, Vulić L, Roje D, Benzon Z, Meštrović Z. A Retrospective Study of Discordant Twin Growth in Dichorionic Twin Pregnancies and Risk of Preterm Delivery at Split University Hospital Centre: Three-Year Experience. *Acta Clin Croat*. 2017 Dec;56(4):640-644.
288. Wagner, C. L., & Hollis, B. W. The Implications of Vitamin D Status During Pregnancy on Mother and her Developing Child. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9: 500. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00500>
289. Wallace JM, Bhattacharya S, Horgan GW. Gestational age, gender and parity specific centile charts for placental weight for singleton deliveries in Aberdeen, UK. *Placenta* 2013;34 (3):269-274.
290. Wang L, Wen L, Zheng Y, Zhou W, Mei L, Li H, et al. Association Between Gestational Weight Gain and Pregnancy Complications or Adverse Delivery Outcomes in Chinese Han Dichorionic Twin Pregnancies: Validation of the Institute of Medicine (IOM) 2009 Guidelines. *Med Sci Monit*. 2018 Nov 19;24:8342-8347.
291. Waszak M, Cieślik K, Kempiak J, Bręborowicz G, Gadzinowski J. Relationship between type and weight of placenta and neonate birth weight in twin pregnancy. *Anthropological Review*. 2013;76(2):173–182.
292. Weghofer A, Klein K, Stammer-Safar M, Worda C, Barad DH, Husslein P, Gleicher N. The impact of fetal gender on prematurity in dichorionic twin gestations after in vitro fertilization.
293. Weiner E, Feldstein O, Schreiber L, Grinstein E, Barber E, Dekalo A, Bar J, Kovo M. Placental Component and Pregnancy Outcome in Singleton versus Twin Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44(2):142-148.
294. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva, World Health Organization, 2012. [Internet]. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf?sequence=1
295. Wiedaseck S, Monchek R. Placental and cord insertion pathologies: screening, diagnosis, and management. *J Midwifery Womens Health*. May-Jun 2014;59(3):328-35. doi: 10.1111/jmwh.12189.
296. Wu D, Huang L, He Z, Huang X, Fang Q, Luo Y. Preeclampsia in twin pregnancies: association with selective intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(12):1967-71.
297. Wu Cailin, Chen Xin, Mei Zhixiong, Zhou Juan, Wu Liangzhi, Chiu Wei-hsiu et al. A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section. *Journal of Perinatal Medicine*. 2018;46(4):379-386. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0347>
298. Yampolsky M, Salafia CM, Shlakter O, Haas D, Eucker B, Thorp J. Centrality of the umbilical cord insertion in a human placenta influences the placental efficiency. *Placenta*. 2009;30(12):1058–1064. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.001.
299. Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. *International Journal of Epidemiology*. 1995;24(5):943–948. <https://doi.org/10.1093/ije/24.5.943>

300. Zaliska O, Stasiv K, Maksymovych N, Hrynkiv Y. The trends of assisted reproductive technologies and cost for ovarian stimulation protocols in Ukraine. *Pharmacia*. 2020;67(4):269-276. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e55159>
301. Zambrano E, Guzmán C, Rodríguez-González GL, Durand-Carbajal M, Nathanielsz PW. Fetal programming of sexual development and reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):538–49. doi:10.1016/j.mce.2013.09.008
302. Zhang B, Cao Z, Zhang Y, Yao C, Xiong C, Zhang Y et al. Birthweight percentiles for twin birth neonates by gestational age in China. *Scientific reports*, 2016 Aug 10;6(1):1-8. doi: 10.1038/srep31290
303. Zhao D, Lipa M, Wielgos M et al. Comparison Between Monochorionic and Dichorionic Placentas With Special Attention to Vascular Anastomoses and Placental Share. *Twin Research and Human Genetics*. Cambridge University Press; 2016;19(3):191–6.
304. Zhengfeng Zhu, HeZhou Li & JunQing Zhang Uterine dehiscence in pregnant with previous caesarean delivery, *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1266-1270, DOI: 10.1080/07853890.2021.1959049
305. Zhou F, Li Y, Wang H, Liu S, Wang X. Perinatal outcomes in vanishing twin pregnancies following assisted reproductive technology (ART) – a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 2020 Sep 25;48(7):639-647. doi: 10.1515/jpm-2020-0088. PMID: 32697761.
306. Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and risk of preterm birth: up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:247–56.
307. Zhou X. Roles of androgen receptor in male and female reproduction: Lessons from global and cell-specific androgen receptor knockout (ARKO) mice. *J. Androl*. 2010;31:235–243. doi: 10.2164/jandrol.109.009266.
308. Zuur AF, Leno EN, Elphick CS. A protocol for data exploration to avoid common statistical problems. *Methods in Ecology and Evolution*. 2010;1:3–14, doi: 10.1111/j.2041-210X.2009.00001.xÓ2009

ДОДАТКИ

Додаток А

Шкала Апгар

(Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg 1953;32:260-267)

П'ять критеріїв для оцінки:

	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	гримаски чи слабкі рухи	різкі рухи, крик, кашель, чхання
М'язовий тонус	відсутній, кінцівки звисають	Знижений, слабкий ступінь згинання кінцівок	високий, активні рухи
Дихання	відсутнє	рідкі, одиничні дихальні рухи	добре, гучний крик

Отримані малюком бали стану при народженні можна оцінити так:

- 9-10 — Чудовий
- 7-8 — Оптимальний
- 5-6 — Легкі відхилення в стані здоров'я
- 3-4 — Середні відхилення в стані здоров'я
- 0-2 — Сильні відхилення в стані здоров'я

Додаток Б

Визначення на основі консенсусу ранньої та пізньої затримки росту плодів (ЗРП) при відсутності вроджених аномалій

<p>Рання ЗРП: Гестаційний вік < 32 тижнів при відсутності вроджених аномалій</p>	<p>Пізня ЗРП: Гестаційний вік \geq 32 тижнів при відсутності вроджених аномалій</p>
<p>Окружність живота/оціночна вага плоду < 3^{го} перцентилю або відсутній кінцевий діастолічний потік в умбілікальній артерії. Або</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Округність живота/оціночна вага плоду < 10^{го} перцентилю в комбінації з 2. Пульсаційним індексом маткової артерії > 95^{го} перцентилю 3. Пульсаційний індекс в пуповинній артерії > 95^{го} перцентилю 	<p>Округність живота/оціночна вага плоду < 3^{го} перцентилю Або щонайменше два з трьох наступних:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Округність живота/оціночна вага плоду < 10^{го} перцентилю в комбінації з 2. Округність живота/оціночна вага плоду – перехрест перцентилів > 2 квантилю на перцентиліях хростання 3. Церебрально-плацентарне відношення < 5^{го} перцентилю або пульсаційний індекс в пуповинній артерії > 95^{го} перцентилю

Додаток В

International Newborn Size References
for Very Preterm Infants

International Newborn Size References
for Very Preterm Infants

UNIVERSITY OF OXFORD

**Birthweight (kg)
Boys**

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
24+0	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+1	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.93
24+2	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+3	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
24+4	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
24+5	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
24+6	0.50	0.52	0.56	0.72	0.92	0.98	1.03
25+0	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+1	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+2	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+3	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
25+4	0.55	0.57	0.61	0.79	1.01	1.08	1.13
25+5	0.56	0.58	0.63	0.80	1.03	1.10	1.15
25+6	0.57	0.59	0.64	0.82	1.04	1.12	1.17
26+0	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.20
26+1	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+2	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.19	1.24
26+3	0.61	0.64	0.69	0.88	1.13	1.21	1.26
26+4	0.62	0.65	0.70	0.89	1.15	1.23	1.29
26+5	0.63	0.66	0.71	0.91	1.17	1.25	1.31
26+6	0.65	0.68	0.72	0.93	1.19	1.28	1.33
27+0	0.66	0.69	0.74	0.95	1.21	1.30	1.36
27+1	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+2	0.68	0.71	0.77	0.98	1.26	1.35	1.41
27+3	0.69	0.73	0.78	1.00	1.28	1.37	1.44
27+4	0.71	0.74	0.79	1.02	1.30	1.40	1.46
27+5	0.72	0.75	0.81	1.03	1.33	1.42	1.49
27+6	0.73	0.77	0.82	1.05	1.35	1.45	1.52
28+0	0.75	0.78	0.84	1.07	1.37	1.47	1.54
28+1	0.76	0.79	0.85	1.09	1.40	1.50	1.57
28+2	0.77	0.81	0.87	1.11	1.42	1.53	1.60
28+3	0.79	0.82	0.88	1.13	1.45	1.56	1.63
28+4	0.80	0.84	0.90	1.15	1.48	1.58	1.66

UNIVERSITY OF OXFORD

**Birthweight (kg)
Boys**

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
28+5	0.82	0.85	0.92	1.17	1.50	1.61	1.69
28+6	0.83	0.87	0.93	1.19	1.53	1.64	1.72
29+0	0.84	0.88	0.95	1.21	1.56	1.67	1.75
29+1	0.86	0.90	0.97	1.24	1.58	1.70	1.78
29+2	0.87	0.92	0.98	1.26	1.61	1.73	1.81
29+3	0.89	0.93	1.00	1.28	1.64	1.76	1.84
29+4	0.91	0.95	1.02	1.30	1.67	1.79	1.87
29+5	0.92	0.96	1.03	1.33	1.70	1.82	1.91
29+6	0.94	0.98	1.05	1.35	1.73	1.85	1.94
30+0	0.95	1.00	1.07	1.37	1.76	1.89	1.97
30+1	0.97	1.02	1.09	1.40	1.79	1.92	2.01
30+2	0.99	1.03	1.11	1.42	1.82	1.95	2.04
30+3	1.00	1.05	1.13	1.45	1.85	1.99	2.08
30+4	1.02	1.07	1.15	1.47	1.88	2.02	2.11
30+5	1.04	1.09	1.17	1.50	1.92	2.05	2.15
30+6	1.06	1.11	1.19	1.52	1.95	2.09	2.19
31+0	1.08	1.13	1.21	1.55	1.98	2.13	2.23
31+1	1.09	1.15	1.23	1.57	2.02	2.16	2.26
31+2	1.11	1.16	1.25	1.60	2.05	2.20	2.30
31+3	1.13	1.18	1.27	1.63	2.09	2.24	2.34
31+4	1.15	1.21	1.29	1.66	2.12	2.28	2.38
31+5	1.17	1.23	1.31	1.68	2.16	2.31	2.42
31+6	1.19	1.25	1.34	1.71	2.19	2.35	2.46
32+0	1.21	1.27	1.36	1.74	2.23	2.39	2.50
32+1	1.23	1.29	1.38	1.77	2.27	2.43	2.55
32+2	1.25	1.31	1.41	1.80	2.31	2.47	2.59
32+3	1.27	1.33	1.43	1.83	2.35	2.52	2.63
32+4	1.29	1.35	1.45	1.86	2.38	2.56	2.68
32+5	1.32	1.38	1.48	1.89	2.42	2.60	2.72
32+6	1.34	1.40	1.50	1.92	2.46	2.64	2.77

International Newborn Size Standards

International Newborn Size Standards

UNIVERSITY OF OXFORD

**Birthweight (kg)
Boys**

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
33+0	1.18	1.28	1.43	1.95	2.52	2.70	2.82
33+1	1.22	1.32	1.47	1.99	2.56	2.74	2.86
33+2	1.26	1.36	1.51	2.03	2.60	2.77	2.90
33+3	1.30	1.40	1.55	2.07	2.64	2.81	2.93
33+4	1.34	1.44	1.59	2.11	2.67	2.85	2.97
33+5	1.38	1.48	1.63	2.15	2.71	2.89	3.01
33+6	1.42	1.52	1.67	2.18	2.75	2.93	3.05
34+0	1.45	1.55	1.71	2.22	2.79	2.96	3.08
34+1	1.49	1.59	1.74	2.26	2.82	3.00	3.12
34+2	1.53	1.63	1.78	2.29	2.86	3.03	3.15
34+3	1.56	1.66	1.82	2.33	2.89	3.07	3.19
34+4	1.60	1.70	1.85	2.36	2.93	3.10	3.22
34+5	1.63	1.73	1.89	2.40	2.96	3.14	3.26
34+6	1.67	1.77	1.92	2.43	3.00	3.17	3.29
35+0	1.70	1.80	1.95	2.47	3.03	3.20	3.32
35+1	1.74	1.84	1.99	2.50	3.06	3.24	3.36
35+2	1.77	1.87	2.02	2.53	3.09	3.27	3.39
35+3	1.80	1.90	2.05	2.56	3.13	3.30	3.42
35+4	1.83	1.94	2.09	2.60	3.16	3.33	3.45
35+5	1.87	1.97	2.12	2.63	3.19	3.36	3.48
35+6	1.90	2.00	2.15	2.66	3.22	3.39	3.51
36+0	1.93	2.03	2.18	2.69	3.25	3.42	3.54
36+1	1.96	2.06	2.21	2.72	3.28	3.45	3.57
36+2	1.99	2.09	2.24	2.75	3.31	3.48	3.60
36+3	2.02	2.12	2.27	2.78	3.34	3.51	3.63
36+4	2.05	2.15	2.30	2.81	3.37	3.54	3.66
36+5	2.08	2.18	2.33	2.84	3.39	3.57	3.69
36+6	2.11	2.21	2.36	2.86	3.42	3.60	3.72
37+0	2.13	2.24	2.38	2.89	3.45	3.62	3.74
37+1	2.16	2.26	2.41	2.92	3.48	3.65	3.77
37+2	2.19	2.29	2.44	2.95	3.50	3.68	3.80
37+3	2.22	2.32	2.47	2.97	3.53	3.70	3.82
37+4	2.24	2.34	2.49	3.00	3.55	3.73	3.85
37+5	2.27	2.37	2.52	3.02	3.58	3.75	3.87
37+6	2.29	2.39	2.54	3.05	3.61	3.78	3.90

UNIVERSITY OF OXFORD

**Birthweight (kg)
Boys**

INTERGROWTH-21st

Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
38+0	2.32	2.42	2.57	3.07	3.63	3.80	3.92
38+1	2.34	2.44	2.59	3.10	3.65	3.83	3.95
38+2	2.37	2.47	2.62	3.12	3.68	3.85	3.97
38+3	2.39	2.49	2.64	3.15	3.70	3.87	3.99
38+4	2.42	2.52	2.67	3.17	3.72	3.90	4.02
38+5	2.44	2.54	2.69	3.19	3.75	3.92	4.04
38+6	2.46	2.56	2.71	3.22	3.77	3.94	4.06
39+0	2.49	2.59	2.73	3.24	3.79	3.96	4.08
39+1	2.51	2.61	2.76	3.26	3.81	3.99	4.10
39+2	2.53	2.63	2.78	3.28	3.83	4.01	4.12
39+3	2.55	2.65	2.80	3.30	3.86	4.03	4.15
39+4	2.57	2.67	2.82	3.32	3.88	4.05	4.17
39+5	2.59	2.69	2.84	3.34	3.90	4.07	4.19
39+6	2.61	2.71	2.86	3.36	3.92	4.09	4.21
40+0	2.63	2.73	2.88	3.38	3.94	4.11	4.22
40+1	2.65	2.75	2.90	3.40	3.95	4.13	4.24
40+2	2.67	2.77	2.92	3.42	3.97	4.15	4.26
40+3	2.69	2.79	2.94	3.44	3.99	4.16	4.28
40+4	2.71	2.81	2.96	3.46	4.01	4.18	4.30
40+5	2.73	2.83	2.98	3.48	4.03	4.20	4.32
40+6	2.75	2.85	2.99	3.49	4.04	4.22	4.33
41+0	2.76	2.86	3.01	3.51	4.06	4.23	4.35
41+1	2.78	2.88	3.03	3.53	4.08	4.25	4.37
41+2	2.80	2.90	3.05	3.55	4.09	4.27	4.38
41+3	2.82	2.91	3.06	3.56	4.11	4.28	4.40
41+4	2.83	2.93	3.08	3.58	4.13	4.30	4.42
41+5	2.85	2.95	3.09	3.59	4.14	4.31	4.43
41+6	2.86	2.96	3.11	3.61	4.16	4.33	4.45
42+0	2.88	2.98	3.12	3.62	4.17	4.34	4.46
42+1	2.89	2.99	3.14	3.64	4.19	4.36	4.47
42+2	2.91	3.01	3.15	3.65	4.20	4.37	4.49
42+3	2.92	3.02	3.17	3.67	4.21	4.39	4.50
42+4	2.94	3.04	3.18	3.68	4.23	4.40	4.52
42+5	2.95	3.05	3.20	3.69	4.24	4.41	4.53
42+6	2.96	3.06	3.21	3.71	4.25	4.43	4.54

International Newborn Size References for Very Preterm Infants

International Newborn Size References for Very Preterm Infants



Birthweight (kg)
Girls



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
24+0	0.42	0.44	0.47	0.60	0.77	0.83	0.87
24+1	0.43	0.45	0.48	0.61	0.79	0.84	0.88
24+2	0.44	0.46	0.49	0.63	0.80	0.86	0.90
24+3	0.44	0.46	0.50	0.64	0.82	0.88	0.92
24+4	0.45	0.47	0.51	0.65	0.83	0.89	0.94
24+5	0.46	0.48	0.52	0.66	0.85	0.91	0.95
24+6	0.47	0.49	0.53	0.68	0.87	0.93	0.97
25+0	0.48	0.50	0.54	0.69	0.88	0.95	0.99
25+1	0.49	0.51	0.55	0.70	0.90	0.96	1.01
25+2	0.50	0.52	0.56	0.71	0.92	0.98	1.03
25+3	0.51	0.53	0.57	0.73	0.93	1.00	1.05
25+4	0.52	0.54	0.58	0.74	0.95	1.02	1.07
25+5	0.53	0.55	0.59	0.76	0.97	1.04	1.09
25+6	0.54	0.56	0.60	0.77	0.99	1.06	1.11
26+0	0.55	0.57	0.61	0.78	1.01	1.08	1.13
26+1	0.56	0.58	0.62	0.80	1.02	1.10	1.15
26+2	0.57	0.59	0.64	0.81	1.04	1.12	1.17
26+3	0.58	0.60	0.65	0.83	1.06	1.14	1.19
26+4	0.59	0.62	0.66	0.85	1.08	1.16	1.22
26+5	0.60	0.63	0.67	0.86	1.10	1.18	1.24
26+6	0.61	0.64	0.68	0.88	1.12	1.20	1.26
27+0	0.62	0.65	0.70	0.89	1.14	1.23	1.28
27+1	0.63	0.66	0.71	0.91	1.16	1.25	1.31
27+2	0.64	0.67	0.72	0.93	1.19	1.27	1.33
27+3	0.66	0.69	0.74	0.94	1.21	1.30	1.36
27+4	0.67	0.70	0.75	0.96	1.23	1.32	1.38
27+5	0.68	0.71	0.76	0.98	1.25	1.34	1.41
27+6	0.69	0.72	0.78	1.00	1.27	1.37	1.43
28+0	0.70	0.74	0.79	1.01	1.30	1.39	1.46
28+1	0.72	0.75	0.81	1.03	1.32	1.42	1.48
28+2	0.73	0.76	0.82	1.05	1.34	1.44	1.51
28+3	0.74	0.78	0.83	1.07	1.37	1.47	1.54
28+4	0.76	0.79	0.85	1.09	1.39	1.49	1.56



Birthweight (kg)
Girls



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
28+5	0.77	0.81	0.86	1.11	1.42	1.52	1.59
28+6	0.78	0.82	0.88	1.13	1.44	1.55	1.62
29+0	0.80	0.83	0.90	1.15	1.47	1.58	1.65
29+1	0.81	0.85	0.91	1.17	1.50	1.60	1.68
29+2	0.83	0.86	0.93	1.19	1.52	1.63	1.71
29+3	0.84	0.88	0.94	1.21	1.55	1.66	1.74
29+4	0.86	0.90	0.96	1.23	1.58	1.69	1.77
29+5	0.87	0.91	0.98	1.25	1.60	1.72	1.80
29+6	0.89	0.93	0.99	1.27	1.63	1.75	1.83
30+0	0.90	0.94	1.01	1.30	1.66	1.78	1.86
30+1	0.92	0.96	1.03	1.32	1.69	1.81	1.90
30+2	0.93	0.98	1.05	1.34	1.72	1.84	1.93
30+3	0.95	0.99	1.07	1.36	1.75	1.88	1.96
30+4	0.97	1.01	1.08	1.39	1.78	1.91	2.00
30+5	0.98	1.03	1.10	1.41	1.81	1.94	2.03
30+6	1.00	1.05	1.12	1.44	1.84	1.97	2.07
31+0	1.02	1.06	1.14	1.46	1.87	2.01	2.10
31+1	1.03	1.08	1.16	1.49	1.90	2.04	2.14
31+2	1.05	1.10	1.18	1.51	1.94	2.08	2.17
31+3	1.07	1.12	1.20	1.54	1.97	2.11	2.21
31+4	1.09	1.14	1.22	1.56	2.00	2.15	2.25
31+5	1.11	1.16	1.24	1.59	2.04	2.19	2.29
31+6	1.12	1.18	1.26	1.62	2.07	2.22	2.33
32+0	1.14	1.20	1.28	1.64	2.11	2.26	2.37
32+1	1.16	1.22	1.31	1.67	2.14	2.30	2.40
32+2	1.18	1.24	1.33	1.70	2.18	2.34	2.45
32+3	1.20	1.26	1.35	1.73	2.21	2.38	2.49
32+4	1.22	1.28	1.37	1.76	2.25	2.42	2.53
32+5	1.24	1.30	1.40	1.79	2.29	2.46	2.57
32+6	1.26	1.32	1.42	1.82	2.33	2.50	2.61

International Newborn Size Standards

International Newborn Size Standards



Birthweight (kg)
Girls



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
33+0	1.20	1.29	1.41	1.86	2.35	2.51	2.61
33+1	1.24	1.33	1.45	1.90	2.40	2.55	2.66
33+2	1.28	1.37	1.49	1.94	2.44	2.59	2.70
33+3	1.32	1.40	1.53	1.98	2.48	2.63	2.74
33+4	1.36	1.44	1.57	2.02	2.52	2.67	2.78
33+5	1.39	1.48	1.61	2.06	2.56	2.72	2.82
33+6	1.43	1.52	1.65	2.09	2.60	2.75	2.86
34+0	1.47	1.55	1.68	2.13	2.64	2.79	2.90
34+1	1.50	1.59	1.72	2.17	2.67	2.83	2.94
34+2	1.54	1.62	1.75	2.20	2.71	2.87	2.98
34+3	1.57	1.66	1.79	2.24	2.75	2.91	3.01
34+4	1.61	1.69	1.82	2.28	2.79	2.94	3.05
34+5	1.64	1.73	1.86	2.31	2.82	2.98	3.09
34+6	1.67	1.76	1.89	2.35	2.86	3.02	3.12
35+0	1.71	1.79	1.92	2.38	2.89	3.05	3.16
35+1	1.74	1.83	1.96	2.41	2.93	3.09	3.19
35+2	1.77	1.86	1.99	2.45	2.96	3.12	3.23
35+3	1.80	1.89	2.02	2.48	2.99	3.15	3.26
35+4	1.83	1.92	2.05	2.51	3.03	3.19	3.30
35+5	1.86	1.95	2.08	2.54	3.06	3.22	3.33
35+6	1.89	1.98	2.11	2.57	3.09	3.25	3.36
36+0	1.92	2.01	2.14	2.60	3.12	3.28	3.39
36+1	1.95	2.04	2.17	2.63	3.15	3.31	3.42
36+2	1.98	2.07	2.20	2.66	3.18	3.34	3.45
36+3	2.00	2.09	2.23	2.69	3.21	3.37	3.48
36+4	2.03	2.12	2.25	2.72	3.24	3.40	3.51
36+5	2.06	2.15	2.28	2.75	3.27	3.43	3.54
36+6	2.08	2.17	2.31	2.77	3.30	3.46	3.57
37+0	2.11	2.20	2.33	2.80	3.32	3.49	3.60
37+1	2.14	2.23	2.36	2.83	3.35	3.52	3.63
37+2	2.16	2.25	2.38	2.85	3.38	3.54	3.65
37+3	2.18	2.27	2.41	2.88	3.40	3.57	3.68
37+4	2.21	2.30	2.43	2.90	3.43	3.60	3.71
37+5	2.23	2.32	2.46	2.93	3.46	3.62	3.73
37+6	2.25	2.35	2.48	2.95	3.48	3.65	3.76



Birthweight (kg)
Girls



Gestational age (weeks+days)	Centiles						
	3 rd	5 th	10 th	50 th	90 th	95 th	97 th
38+0	2.28	2.37	2.50	2.97	3.51	3.67	3.78
38+1	2.30	2.39	2.53	3.00	3.53	3.69	3.81
38+2	2.32	2.41	2.55	3.02	3.55	3.72	3.83
38+3	2.34	2.43	2.57	3.04	3.58	3.74	3.85
38+4	2.36	2.45	2.59	3.06	3.60	3.76	3.88
38+5	2.38	2.47	2.61	3.09	3.62	3.79	3.90
38+6	2.40	2.50	2.63	3.11	3.64	3.81	3.92
39+0	2.42	2.51	2.65	3.13	3.66	3.83	3.94
39+1	2.44	2.53	2.67	3.15	3.68	3.85	3.96
39+2	2.46	2.55	2.69	3.17	3.70	3.87	3.99
39+3	2.48	2.57	2.71	3.19	3.72	3.89	4.01
39+4	2.50	2.59	2.73	3.21	3.74	3.91	4.03
39+5	2.51	2.61	2.74	3.22	3.76	3.93	4.04
39+6	2.53	2.62	2.76	3.24	3.78	3.95	4.06
40+0	2.55	2.64	2.78	3.26	3.80	3.97	4.08
40+1	2.56	2.66	2.80	3.28	3.82	3.99	4.10
40+2	2.58	2.67	2.81	3.29	3.84	4.00	4.12
40+3	2.60	2.69	2.83	3.31	3.85	4.02	4.14
40+4	2.61	2.70	2.84	3.33	3.87	4.04	4.15
40+5	2.63	2.72	2.86	3.34	3.89	4.05	4.17
40+6	2.64	2.73	2.87	3.36	3.90	4.07	4.19
41+0	2.65	2.75	2.89	3.37	3.92	4.09	4.20
41+1	2.67	2.76	2.90	3.39	3.93	4.10	4.22
41+2	2.68	2.77	2.91	3.40	3.95	4.12	4.23
41+3	2.69	2.79	2.93	3.41	3.96	4.13	4.25
41+4	2.71	2.80	2.94	3.43	3.97	4.15	4.26
41+5	2.72	2.81	2.95	3.44	3.99	4.16	4.27
41+6	2.73	2.82	2.96	3.45	4.00	4.17	4.29
42+0	2.74	2.84	2.98	3.46	4.01	4.19	4.30
42+1	2.75	2.85	2.99	3.48	4.03	4.20	4.31
42+2	2.76	2.86	3.00	3.49	4.04	4.21	4.33
42+3	2.77	2.87	3.01	3.50	4.05	4.22	4.34
42+4	2.78	2.88	3.02	3.51	4.06	4.23	4.35
42+5	2.79	2.89	3.03	3.52	4.07	4.24	4.36
42+6	2.80	2.90	3.04	3.53	4.08	4.26	4.37

Додаток Г

Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Морфометричні параметри плацент при дихоріальних діамніотичних двійнях. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; Випуск 2(40):264-71.
2. Ткаченко АВ, Тепла ІВ. Особливості перебігу вагітності та стану новонароджених при двійнях з різними формами плацентації. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; Випуск 1(41):152-9.
3. Тепла ІВ. Зв'язок показників росту плацент з масою дітей при народженні в дихоріальних діамніотичних двійнях. Медична наука України. 2021;17(3):66-75. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.07>
4. Tepla I. Influence of the placental cord insertion site on the placental mass and the birth weight in dichorionic diamniotic twins. EUREKA: Health Sciences. 2021;(4):3-11. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001843>
5. Тепла ІВ. Порівняльний аналіз маси плодів при народженні при різних типах двієнь. Медична наука України. 2021;17,(1):35-46. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2021.05>
6. Tkachenko AV, Khalil A, Tepla I. Multiple Pregnancy. In: Mahmood T, Benedetto C, editors. The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics & Gynaecology. Volume 1. Cambridge (UK): Cambridge University Press of University Printing House; 2021:147–58.
7. Tepla I, Tkachenko A, Teplyi V. Association between placental morphometric parameters and birth weight in dichorionic diamniotic twins. Wiadomosci Lekarskie. 2022;75(2):427-432. DOI: 10.36740/WLek202202118

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

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

2. Tkachenko A, Tepla I. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Theses). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:e
3. Тепла ІВ. Оптимізація ведення вагітності та пологів у жінок із різностатевими двійнями (доповідь). Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука», 2017 вер. 21-22; Одеса, Україна.
4. Tepla I, Tkachenko A. Morphometric parameters of placentas in dichorionic diamniotic twins (Oral poster) EBCOG, 2018 Mar. 8-10; Paris, France.