

©¹А. В. Бойчук, ²І. М. Нікітіна, ³Н. Д. Коблош

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

²Сумський державний університет

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук
України»

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГТНОСТІ

Мета дослідження – вивчити вплив факторів росту плаценти на перебіг гестаційного процесу при багатоплідній вагітності.

Матеріали та методи. Проведено проспективне дослідження перебігу вагітності та пологів у 320 жінок із багатоплідною вагітністю, котрі склали основну групу обстежуваних, та у 40 здорових жінок з одноплідною вагітністю. Рівень PIGF в сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів моноклональних антитіл у першому триместрі вагітності. Показники системи гемостазу (судинно-тромбоцитарна та коагуляційна ланка) оцінювали за загальноприйнятими методиками. Доплерометрію плацентарного та плодового кровотоку проводили у маткових артеріях, артерії і вені пуповини, середній мозковій артерії плода.

Результати дослідження та їх обговорення. Жінки з багатоплідною вагітністю входять до групи ризику розвитку гестаційних ускладнень: передчасних пологів у 67,8 % ($p < 0,01$), фетоплацентарної дисфункції, преєклампсії – у 17,5 % ($p < 0,05$) випадків. Виявлені порушення з боку судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гомеостазу у I триместрі вагітності є основними факторами ризику дострокового переривання вагітності. Доведено, що низький рівень фактора росту плаценти в сироватці крові вагітних при багатоплідді у випадку розвитку передчасних пологів, фетоплацентарної дисфункції та преєклампсії – (111,23±8,4), (203,24±6,4) та (305,86±7,4) пг/мл порівняно з відповідними показниками при одноплідній вагітності – (418,2±10,4) пг/мл є прогностичним маркером розвитку даних гестаційних ускладнень.

Висновки. Своєчасне проведення медикаментозної корекції гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності з використанням мікронізованого прогестерону, низькомолекулярних гепаринів, ангіопротекторів дозволило пролонгувати вагітність при монохоріальному типі плацентації на 3,2 тижня (до (34,2±2,4) тижнів), а у випадку з дихоріальною двійнею – до терміну доношеної вагітності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність; невиношування вагітності; передчасні пологи; фетоплацентарна дисфункція; фактор росту плаценти; преєклампсія.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – изучить влияние факторов роста плаценты на течение гестационного процесса при многоплодной беременности.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование течения беременности и родов у 320 женщин с многоплодной беременностью, которые составили основную группу обследуемых, и у 40 здоровых женщин с одноплодной беременностью. Уровень PIGF в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов моноклональных антител в первом триместре беременности. Показатели системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарное и коагуляционное звено) оценивались по общепринятым методикам. Доплерометрия плацентарного и плодового кровотока проводилась в маточных артериях, артерии и вене пуповины, средней мозговой артерии плода.

Результаты исследования и их обсуждение. Женщины с многоплодной беременностью входят в группу риска развития гестационных осложнений: преждевременных родов у 67,8 % ($p < 0,01$), фетоплацентарной дисфункции, преєклампсії – у 17,5 % ($p < 0,05$) случаев. Виявлені порушення со стороны сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гомеостаза в I триместре беременности являются основными факторами риска досрочного прерывания беременности. Доказано, что низкий уровень фактора роста плаценты в сыворотке крови беременных при многоплодии в случае развития преждевременных родов, фетоплацентарной дисфункции и преєклампсії – (111,23±8,4), (203,24±6,4) и (305,86±7,4) пг/мл по сравнению с соответствующими показателями при одноплодной беременности – (418,2±10,4) пг/мл является прогностическим маркером развития данных гестационных осложнений.

Выводы. Своевременное проведение медикаментозной коррекции гестационных осложнений при многоплодной беременности с использованием микронизированного прогестерона, низькомолекулярных гепаринів, ангіопротекторів позволило пролонгировать беременность при монохориальном типе плацентации на 3,2 недели (до (34,2±2,4) недель), а в случае с дихоріальною двойней – к сроку доношенной беременности.

Ключевые слова: многоплодная беременность; невынашивание беременности; преждевременные роды; фетоплацентарная дисфункция; фактор роста плаценты; преєклампсія.

CLINICAL AND PATHOGENETIC CAUSES OF DEVELOPING THE COMPLICATIONS DURING MULTIPLE PREGNANCIES

The aim of the study – to investigate the effect of the placental growth factors on gestational process during multiple pregnancies.

Materials and Methods. A prospective study of maternity pregnancy in 320 females with multiple pregnancies was conducted, which comprised the main group of the subjects and 40 healthy women with unipolar pregnancy. The level of PIGF in serum was

determined by solid phase enzyme analysis using monoclonal antibody sets in the first trimester of pregnancy. Indicators of the hemostasis system (vascular thrombocyte and coagulation link) were evaluated according to generally accepted methods. Dopplerometry of placental and fetal blood flow was performed in uterine arteries, arteries and umbilical cord veins, middle cerebral artery of the fetus.

Results and Discussion. Women with multiple pregnancies are at the risk of gestational complications – premature births in 67.8 % ($p < 0.01$), fetoplacental dysfunction, pre-eclampsia – in 17.5 % ($p < 0.05$) cases. The revealed violations of the vascular thrombocyte and coagulation homeostasis in the first trimester of pregnancy are the main risk factors for early premature abortion. It has been shown that the low level of placental growth factor in serum of pregnant women with multiple pregnancies in the case of premature labor, fetoplacental dysfunction and pre-eclampsia (111.23 ± 8.4), (203.24 ± 6.4) and (305.86 ± 7.4) pg/ml compared with the corresponding indicators for single-pregnancy (418.2 ± 10.4) pg/ml) is a prognostic marker for the development of gestational complications.

Conclusions. Timely medical correction of gestational complications during multiple pregnancies with the use of micronized progesterone, low molecular weight heparins, angio protectants allowed prolonging the pregnancy with mono choric type of placenta by 3.2 weeks (up to 34.2 ± 2.4 weeks), and in the case of dichorial twins – to full-term pregnancy.

Key words: multiple pregnancy; miscarriage; preterm labor; fetoplacental dysfunction; placental growth factor; pre-eclampsia.

Вступ. Більшістю клінічних досліджень доведено той факт, що багатоплідна вагітність супроводжується значним числом перинатальних ускладнень, а саме: передчасне переривання вагітності, фетоплацентарна дисфункція із затримкою росту плодів, а також пре-еклампсія, що, в свою чергу, сприяє підвищенню показників перинатальної захворюваності і смертності [1, 2, 7]. Перинатальна смертність при багатоплідді у всьому світі залишається вищою, ніж при одноплідній вагітності, а ймовірність антенатальної загибелі плода при двійні чи трійні у десятки разів вища [2, 6, 7]. Перебіг вагітності при багатоплідді прогнозується і в подальшому залежить від процесу імплантації плідного яйця, типу плацентациї, адаптації організму матері до вагітності, а також впливу зовнішніх факторів на вагітну в критичні періоди розвитку плодів.

За даними статистики, частота прееклампсії при багатоплідній вагітності у 3–4 рази вища, ніж при одноплідній. Ризик розвитку прееклампсії при багатоплідді збільшується у зв'язку з гіперплацентозом, внаслідок порушення перфузійної здатності плаценти розвивається плацентарна дисфункція з порушенням кровотоку [4, 8]. Однією з найбільш поширених гіпотез відносно патогенетичних механізмів розвитку прееклампсії є первинне порушення матково-плацентарного кровотоку і супутнє порушення інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії міометрія, поверхнева інвазія трофобласта з подальшим неповним ремоделюванням судинних структур, у яких спостерігається сповільнення кровотоку у зв'язку з підвищенням судинного опору. Неповна інвазія, в свою чергу, призводить до порушення плацентарного ангіогенезу і таким чином відіграє ключову роль у розвитку прееклампсії. Відомо, що порушення розвитку ворсин хоріона спостерігається при зниженні концентрації в крові матері фактора росту плаценти, що належить до ряду ендотеліальних факторів росту [3, 4, 9, 10]. Доведено, що ген, який кодує синтез даного фактора, локалізується в чотирнадцятій хромосомі, на її довгому плечі. PIGF виробляється трофобластом, а саме ендотеліальними клітинами трофобласта та плацентарними макрофагами [5]. Плацентарний фактор росту сприяє ангіогенезу, маючи виражений ангіогенний потенціал. PIGF є, по суті, глікозилітованим гомодимером, реалізація біологічного ефекту якого відбувається шляхом активації рецепторів судинної стінки з подальшою стимуляцією процесів васкулогенезу та ангіогенезу. Зниження концентрації PIGF у тканинах трофобласта, безперечно, призводить до пору-

шення розвитку ворсинок хоріона, зниження транспорту кисню та поживних речовин до плода, створюючи модель фетоплацентарної дисфункції із подальшою затримкою росту плода [3]. У кровотік матері плацентарний фактор росту потрапляє шляхом активного транспорту поряд із численними гормонами та пептидами, що секретуються цито- та синцитіотрофобластом [4]. У зв'язку з цим, плацентарний фактор росту слід розцінювати як маркер ряду гестаційних захворювань, а зокрема, прееклампсії, фетоплацентарної дисфункції та затримки росту плодів. Сповільнений кровотік провокує пошкодження ендотелію, сприяє мікротромбозу в судинах та розвитку інфарктів у плаценті. Внаслідок підвищення проникності судинної стінки запускається каскад гемодинамічних порушень, що призводить до зриву регуляторних механізмів і сприяє розвитку хронічного ДВЗ-синдрому та декомпенсації плацентарної дисфункції. В свою чергу, генералізація процесу ендотеліальної дисфункції пов'язана з викидом цитокінів, утворенням вільних радикалів, ацидозом [4, 10].

Дослідження імунологічних процесів, що забезпечують нормальний перебіг вагітності, а також виявлення патогенетичних механізмів, які призводять до порушень її фізіологічного перебігу є одним з першочергових завдань репродуктивної імунології [5]. Для фізіологічного перебігу процесу гестації потрібне забезпечення нормального функціонування фетоплацентарного комплексу. На етапі формування плаценти основну роль у процесах регуляції відіграють фактори росту плаценти, забезпечуючи нормальне функціонування системи «мати–плацента–плід». Фактори росту плаценти сприяють інвазії цитотрофобласта, порушення ангіогенезу та процесів інвазії спіральних артерій напряму пов'язане з їх недостатністю і провокує розвиток гестаційних ускладнень: формування фетоплацентарної дисфункції, невиношування вагітності та прогресування прееклампсії [1, 6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити вплив динаміки факторів росту плаценти на перебіг гестаційного процесу при багатоплідній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводили на базі Сумського обласного клінічного перинатального центру і кафедри акушерства та гінекології Сумського державного університету протягом 2012–2017 років. Проведено проспективне дослідження перебігу вагітності й пологів у 320 жінок із багатоплідною вагітністю, які склали основну групу обстежуваних, серед них 144 (I група) – вагітні з монохоріальною діамніотичною двійнею, 176 (II група) – пацієнтки з дихоріальною діамніотичною двій-

нею. Контрольну групу склали 40 здорових жінок з одноплідною вагітністю. Обстежувані групи були однорідними за складом та репрезентативними. Середній вік вагітних основної групи склав (29,8±4,5) року, у контрольній групі – (27,6±3,2) року. Різниця за віком, соматичною патологією, частотою ускладнень в акушерському анамнезі між контрольною та основною групами не виявлено. Лабораторні дослідження проводили на базі клінічної лабораторії КЗ «Сумський клінічний обласний перинатальний центр», лабораторії «Сінево», медико-генетичної лабораторії Сумського державного університету.

Рівень PIGF у сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів моноклональних антитіл та стандартних реактивів фірми «R&D systems» у першому триместрі вагітності. Оцінку стану фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сучасних ультразвукових апаратів «sonoDIAGNOST-360» фірми Philips (Нідерланди) та «Aloka SSD-2010» (Японія), в реальному масштабі часу, з використанням на ранніх термінах трансвагінального датчика 6,5 МГц, в більш пізні терміни конвексних датчиків 3,5 і 5 МГц у двовимірному ехорежимі. Оцінка включала визначення хоріальності, плацентометрію, фетометрію, визначення стану й кількості навколоплідних вод, доплерометрію. Доплерометрію плацентарного та плодового кровотоку проводили в маткових артеріях (МА), артерії (ПА) і вені пуповини (ПВ), середній мозковій артерії (СМА) плода. Проводили оцінку таких параметрів: максимальної швидкості кровотоку під час систоли, ранньої шлуночкової діастоли, середньої швидкості кровотоку впродовж усього серцевого циклу, пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення. Показники системи гемостазу (судинно-тромбоцитарна та коагуляційна ланки) оцінювали за загальноприйнятими методиками.

Статистичну обробку й аналіз отриманих даних проводили за допомогою програм «Microsoft Excel» з використанням методів математичної статистики і пакета програм Statistika 8.0. Графіки й діаграми будували за допомогою програми «Microsoft Excel».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Відповідно до результатів проведених досліджень, на перебіг багатоплідної вагітності та розвиток гестаційних ускладнень мала значний вплив не лише наявність хронічних запальних захворювань в анамнезі, а й загострення інфекцій у I триместрі вагітності, оскільки саме у цьому терміні вагітності відбуваються процеси імплантації, інвазія трофобласта, подальший розвиток та нормальне функціонування фетоплацентарного комплексу. За нашими даними, тільки у 43 (13,4 %) жінок із багатоплідною вагітністю мав місце фізіологічний перебіг гестаційного процесу. Переривання вагітності до 12 тижнів спостерігалося у 17 (5,3 %) пацієнток із багатопліддям, а редукцію одного з плодів спостерігали у 8 (2,5 %) вагітних. Перебіг багатоплідної вагітності супроводжувався симптомами рецидивної загрози переривання вагітності у 180 (56,2 %) випадках, із приводу чого стаціонарне лікування проводили в терміни 8–12, 14–16, 18–22 та 24–28 тижнів вагітності. Серед основних етіологічних чинників, що спровокували загрозу переривання вагітності у ранньому терміні, у 107 (33,4 %) вагітних основної групи на першому місці був хронічний ендометрит в анамнезі, у контрольній

групі цю причину спостерігали у 24 (7,5 %) вагітних. При мікроскопічному дослідженні виділень із цервікального каналу та піхви у 168 (52,6 %) пацієнток основної групи виявлено умовно-патогенну мікрофлору, при цьому показник контрольної групи склав 5 (12,5 %). Поєднану бактеріально-вірусну інфекцію (вірус Епштейна–Барр у поєднанні з *Ureaplasma urealyticum*) виявлено при посівах із цервікального каналу в 107 (33,4 %) пацієнток основної групи та у 3 (7,5 %) жінок контрольної групи, патогенний стафілокок та стрептокок – у 60 (18,7 %) вагітних основної групи та у 2 (5,0 %) – контрольної групи.

Дослідження системи гемостазу обстежуваних вагітних довело, що при багатоплідній вагітності зміни відмічалися вже в I триместрі вагітності. Ці порушення проявлялися характерними змінами судинно-тромбоцитарної ланки: кількість тромбоцитів становила $181,2 \pm 8,7 \times 10^9/\text{л}$ при показнику контрольної групи $236,4 \pm 8,7 \times 10^9/\text{л}$, спостерігали також пригнічення показника АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та його зниження у 1,2 раза ($(32,4 \pm 1,7) \%$) майже у половини вагітних основної групи порівняно із середнім показником контрольної групи, що становив $(56,2 \pm 2,6) \%$ ($p < 0,01$). Дослідження коагуляційної ланки гемостазу показало підвищення рівня фібриногену в основній групі до рівня $(5,5 \pm 0,6) \text{ г/л}$ при показниках контрольної групи $(2,89 \pm 0,8) \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), підвищення розчинних комплексів фібрин-мономера в плазмі крові до $(12,0 \pm 1,2) \text{ мг/100 мл}$ в основній групі при показнику контрольної групи $(4,8 \pm 0,6) \text{ мг/100 мл}$ ($p < 0,05$), вкорочення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) до $(26,4 \pm 1,2) \text{ с}$ порівняно з контрольною групою – $(31,8 \pm 2,2) \text{ с}$ ($p < 0,05$). Результати дослідження судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу свідчать про підвищення процесів коагуляції у вагітних основної групи, що, в свою чергу, слугує одним із патогенетичних механізмів розвитку фетоплацентарної дисфункції та прееклампсії. У зв'язку з цим спостережено сповільнення кровотоку в міжворсинчастому просторі з подальшим підвищенням локального тиску, що слугує перешкодою для подальшого кровотоку в спіральних артеріях та зумовлює розвиток ішемії плаценти. При проведенні доплерометрії у 23 (7,2 %) пацієнток основної групи в артерії пуповини виявлено реверсний кровотік, чого ми не спостерігали в контрольній групі. Антенатальна загибель одного із плодів настала у 8 випадках у вагітних основної групи. У результаті проведеного дослідження ми виявили, що гемодинамічні порушення при багатоплідді завжди супроводжувалися затримкою росту одного з плодів – у 105 (32,8 %) вагітних або обох плодів – у 56 (17,5 %).

Порушення фетоплацентарного кровотоку поряд зі змінами реологічних та коагуляційних властивостей крові при багатоплідній вагітності зумовлює розвиток більш високої частоти гестаційних ускладнень, таких як невиношування вагітності, плацентарна дисфункція з подальшою затримкою росту плодів, а також прееклампсії порівняно з показниками одноплідної вагітності. Внаслідок порушення матково-плацентарного кровотоку, в основі якого лежать морфофункціональні зміни в басейні спіральних артерій та міжворсинчастому просторі, в основній групі відмічали передчасні пологи у 217 (67,8 %) випадках ($p < 0,01$), розвиток тяжких форм прееклампсії – у 56 (17,5 %) випадках ($p < 0,01$), відповідно, у контрольній групі цей показник становив 3 (7,5 %) та 1 (2,5 %).

Вивчення факторів прогнозування гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності, що призводять до її дострокового переривання, підтвердило роль фактора росту плаценти в регуляції процесів інвазії трофобласта. Аналізуючи показники рівня PIGF у сироватці крові вагітних основної групи, ми виявили їх достовірне зниження у випадках розвитку передчасних пологів до $(111,23 \pm 8,4)$ пг/мл, у випадку фетоплацентарної дисфункції до $(203,24 \pm 6,4)$ пг/мл, у вагітних з преєклампсією цей показник становив $(305,86 \pm 7,4)$ пг/мл порівняно з показником контрольної групи, що складав $(418,2 \pm 10,4)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Дослідження динаміки рівня PIGF у сироватці крові вагітних дозволило розробити алгоритм ранньої профілактики гестаційних ускладнень при багатоплідді в терміни вагітності 12–14, 16–18, 22–24 та 30–32 тижні вагітності. До схеми профілактичного лікування обов'язково включали мікронізований прогестерон (лютеїн), донатори оксиду азоту (тивортин), дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота) та антикоагулянти – низькомолекулярні гепарини (цибор) відповідно до факторів ризику та обов'язковий динамічний моніторинг показників крові. З 14-го тижня вагітності з урахуванням клініко-лабораторних показників використовували ангіопротектор діосмін (флебодія), що має високу тропність до судин та дозволяє покращити стан судинної стінки, сприяє усуненню ангіопатії в спіральних артеріях та нормалізації гемодинамічних процесів у фетоплацентарному комплексі. Завдяки своєчасній корекції наявних клініко-лабораторних порушень стало можливим пролонгування вагітності при монохоріальному типі плацентації на 3,2 тижня (до $(34,2 \pm 2,4)$ тижнів), а у випадку дихоріальної двійні стало можливе народження доношених близнюків.

Отже, підбиваючи підсумки проведеного дослідження, слід зазначити, що визначення рівня фактора росту плаценти у вагітних із багатопліддям можна використовувати як ранній критерій прогнозування гестаційних ускладнень. Завчасно проведені лікувально-профілактичні заходи у вагітних із багатопліддям у критичні терміни дозволили максимально пролонгувати вагітність та покращити перинатальні наслідки.

ВИСНОВКИ. 1. Жінки з багатоплідною вагітністю входять до групи ризику розвитку гестаційних ускладнень – передчасних пологів у 67,8 % ($p < 0,01$), фетоплацентарної дисфункції, преєклампсії – у 17,5 % ($p < 0,05$) випадках.

2. Низький рівень PIGF у сироватці крові вагітних із багатопліддям у випадку розвитку передчасних пологів, фетоплацентарної дисфункції та преєклампсії – $(111,23 \pm 8,4)$, $(203,24 \pm 6,4)$ та $(305,86 \pm 7,4)$ пг/мл порівняно з відповідними показниками при одноплідній вагітності – $(418,2 \pm 10,4)$ пг/мл є прогностичним маркером розвитку даних гестаційних ускладнень, що достовірно підтверджується проведеним дослідженням ($p < 0,01$).

3. Виявлені порушення з боку судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гомеостазу в I триместрі вагітності є основними факторами ризику дострокового переривання вагітності.

4. Своєчасне проведення медикаментозної корекції гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності з використанням мікронізованого прогестерону, низькомолекулярних гепаринів, ангіопротекторів дозволило пролонгувати вагітність при монохоріальному типі плацентації на 3,2 тижня (до $(34,2 \pm 2,4)$ тижнів), а у випадку із дихоріальною двійнею – до терміну доношеної вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baranov Y. Y. Perinatal outcomes in multiple births / Y. Y. Baranov, Z. Z. Tokova, A. A. Tadevosian // *Akusherstvo u hynekolohyya*. – 2012. – № 1. – P. 198–102.
2. Вдовиченко Ю. П. Многоплодная беременность : учеб. пособ. Часть II (для анклава) / Ю. П. Вдовиченко. – К., 2011. – 360 с.
3. Современные проблемы многоплодной беременности / В. Ю. Краснополский, С. В. Новикова, М. В. Капустина [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2009. – № 2. – С. 79–81.
4. Botting B. J. Recent trends in the incidence of multiple birth and associated mortality / B. J. Botting, I. MacDonald-Davies, A. J. MacFarland // *Arch. Dis. Child*. – 2011. – Vol. 62. – P. 941–948.
5. Prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence / I. Nikitina, A. Boychuk, T. Babar, M. Dunaeva // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – No. 7 (5). – P. 764–771.
6. Immunomorphological features of the placenta in multiple pregnancies / I. Nikitina, A. Boychuk, N. Kalashnik [et al.] // *Georgian medical news*. – 2016. – No. 6 (255). – P. 12–17.
7. Spontaneous and non-spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay / L. Almonte, M. Davis, C. Ward [et al.] // *Twin Research and Human Genetics*. – 2012. – Vol. 2. – P. 170.
8. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter,

randomized, doubleblind, placebocontrolled trial / S. S. Hassan, R., Romero, D. Vidyadhari [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 1. – P. 18–31.

9. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127 / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 1308–1313.

10. 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 / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206 (2). – P. 124.e1–19.

11. Salazar E. L. The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and nabitual abortion / E. L. Salazar, L. Calzada // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23 (4). – P. 222–225.

12. Maruo T. Insulin like growth factor 1 as a local regulator of proliferation and differentiated function of the human trophoblast in early pregnancy / T. Maruo // *Early Pregnancy*. – 1995. – Vol. 1 (1). – P. 54–161.

13. Shore V. N. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast / V. N. Shore, T. N. Wang, T. L. Wang // *Placenta*. – 1997. – Vol. 18. – P. 657–669.

14. The problem of miscarriage in multiple pregnancy / V. I. Boiko, I. M. Nikitina, T. V. Babar, A. V. Boiko // *Wiadomości Lekarskie*. – 2018. – T. LXXI, No. 7. – P. 1195–1199.

REFERENCES

1. Baranov, Y.Y., Tokova, Z.Z., & Tadevosian, A.A. (2012). Perynatalnye iskhody pry mnogoplodnykh rodakh [Perinatal outcomes in multiple births]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 1, 98-102 [in Russian].
2. Vdovychenko, Yu.P. (2011). *Bahatoplidna vahitnist: navchalnyi posibnyk (dlia vykladacha) [Multiple pregnancy: A manual. Part II (for the enclave)]*. Kyiv [in Ukrainian].
3. Krasnopolskyi, V.Yu., Novikova, S.V., Kapustina, M.V., Titchenko, L.Y., Aksenov, A.N., & Zharova, A.A. (2009). Sovremennye problemy mnogoplodnoy beremennosti [Modern problems of multiple pregnancies]. *Rossiyskiy vestnyk akusheraginekologa – Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*, 2, 79-81 [in Russian].
4. Botting, B.J., MacDonald-Davies, I., & MacFarland, A.J. (2011). Recent trends in the incidence of multiple birth and associated mortality. *Arch. Dis. Child.*, 62, 941-948.
5. Nikitina, I., Boychuk, A., Babar, T., & Dunaeva, M. (2016). Prediction of threats to multiple pregnancy interruption depending on the cause of its occurrence. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7, 764-771.
6. Nikitina, I., Boychuk, A., Kalashnik, N., Pabot, E., Kolesnikova, M., & Prasol, D. (2016). Immunomorphological features of the placenta in multiple pregnancies. *Georgian Medical News*, 6, 12-17.
7. Almonte, L., Davis, M., Ward, C., Brown, D., & Craparo, F. (2012). Spontaneous and non - spontaneous twins: a comparison study of preterm labor, preterm premature rupture of membranes, gestational age at delivery, maternal age, and length of hospital stay. *Twin Research and Human Genetics*, 15, 2, 170.
8. Hassan, S.S., Romero, R., Vidyadhari, D., Fusey, S., Baxter, J.K., Khandelwal, M., ..., & Creasy, G.W. (2011). Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 1, 18-31.
9. (2012). American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127. *Obstet. Gynecol.*, 119, 1308-1313.
10. Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J.M., Cetingoz, E., ..., & Hassan, S.S. (2012). 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.*, 206 (2), 124. e1-19.
11. Salazar, E.L., & Calzada, L. (2007). The role of progesterone in endometrial estradiol and progesterone-receptor synthesis in women with menstrual disorders and habitual abortion. *Gynecol. Endocrinol.*, 23 (4), 222-225.
12. Maruo, T. (1995). Insulin like growth factor 1 as a local regulator of proliferation and differentiated function of the human trophoblast in early pregnancy. *Early Pregnancy*, 1, 1, 54-161.
13. Shore, V.N., Wang, T.N., & Wang, T.L. (1997). Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta*, 18, 657-669.
14. Boiko, V.I., Nikitina, I.M., Babar, T.V., & Boiko, A.V. (2018). The problem of miscarriage in multiple pregnancy. *Wiadomości Lekarskie*, LXXI, 7, 1195-1199.

Отримано 23.09.19