

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Калашников Сергей Аркадьевич

**БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
У ПАЦИЕНТОК С МНОГОПЛОДИЕМ ПОСЛЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

3.1.4 - Акушерство и гинекология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор

Сичинава Лали Григорьевна

Москва - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Причины наступления многоплодной беременности	15
1.2. Течение беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий	19
1.3. Ультразвуковая диагностика осложнений многоплодной беременности	39
1.4. Ведение родов при многоплодной беременности	43
1.5. Состояние детей, рожденных при многоплодной беременности	47
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	52
2.1. Характеристика клинического материала	52
2.2. Методы диагностики и лечения осложнений многоплодной беременности	56
2.3. Методы оценки состояния новорожденных	61
2.4. Статистическая обработка материала	62
ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ СПОНТАННОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ	64
3.1. Течение и исходы спонтанной беременности дихориальной диамниотической двойней (I группа)	64
3.2. Течение и исходы спонтанной трехплодной и четырехплодной беременности (II группа)	109

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	121
4.1. Течение и исходы беременности дихориальной диамниотической двойней, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (III группа)	121
4.2. Течение и исходы трехплодной и четырехплодной беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (IV группа).....	176
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	205
ВЫВОДЫ	236
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	238
БИБЛИОГРАФИЯ.....	240
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	280

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Проблема многоплодной беременности является актуальной в клиническом, медицинском, социальном и научном аспектах, так как ассоциируется с развитием многочисленных гестационных осложнений и высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов [124, 93, 57, 74, 268]. Частота наступления самопроизвольной многоплодной беременности составляет 1,2%-3% [46, 379, 328]. В результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в первую очередь, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), многоплодие возникает в 4-16 раз чаще, что обусловлено, в основном, переносом двух эмбрионов [114, 31, 129, 304, 141].

Одним из самых обсуждаемых в настоящее время является вопрос: оказывают ли ВРТ негативное воздействие на течение и исходы многоплодной беременности [268]. Некоторые авторы отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы при многоплодии [313, 348, 212], другие - сообщают о более высокой частоте неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированном многоплодии, по сравнению со спонтанным [105, 124, 93].

Ряд авторов связывает высокую частоту развития гестационных осложнений при многоплодии после ВРТ с возрастом, сопутствующей соматической и гинекологической патологией пациенток [116, 341] и непосредственно с процедурой ЭКО [358]. В то же время, большинство клиницистов уверены, что перинатальные исходы при многоплодной беременности зависят от количества вынашиваемых плодов: частота преждевременных родов (ПР) и перинатальная смертность повышаются с увеличением числа плодов, и при беременности тремя или четырьмя плодами эти показатели существенно выше, чем при двойне или одноплодной беременности [93, 120, 437, 174, 229, 375].

Ранее для достижения удовлетворительных показателей частоты наступления беременности после ЭКО одновременно переносилось до 3-4 эмбрионов [210]. Однако позже из-за высокой частоты гестационных

осложнений при многоплодной беременности и благодаря широкому использованию криопrotocolов появилась рекомендация снизить число переносимых эмбрионов [335, 236, 173]. Тактике, направленной на уменьшение количества переносимых эмбрионов до двух (double embryo transfer, DET) или одного (single embryo transfer, SET) с целью снижения риска наступления многоплодной беременности, сегодня придерживаются многие страны мира [87, 92, 311, 258, 268].

Однако, несмотря на многочисленные работы, посвященные влиянию ВРТ на течение и исходы многоплодной беременности, проблема улучшения перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий до настоящего времени не решена, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Степень разработанности темы диссертационной работы

Учитывая тот факт, что широкое использование ВРТ ведет к повышению частоты наступления многоплодия, в литературе широко обсуждаются вопросы течения и исходов многоплодной беременности [105, 93, 258, 364].

Доказано, что непосредственно применение ВРТ повышает риск возникновения таких гестационных осложнений, как преэклампсия в 35-43% наблюдений, задержка роста плода (ЗРП) - в 18-34%, преждевременные роды - в 46-100%, в том числе, очень ранние [91, 98, 93, 358, 408, 141].

Широко обсуждаются причины негативного влияния ВРТ на течение и исходы многоплодной беременности. По мнению авторов, к развитию осложнений приводит гормональная стимуляция яичников, вызывающая дефицит прогестерона и избыток эстрогенов, нарушающая секреторную трансформацию эндометрия и препятствующая инвазии трофобласта; поздний репродуктивный возраст пациенток; наличие у них экстрагенитальных заболеваний [34, 185, 323, 341]. В литературе указывается на возможную связь между снижением овариальной функции у бесплодных пациенток и развитием гестационных осложнений [116]. Однако единая точка зрения о влиянии ВРТ на течение и исходы многоплодной беременности до сих пор не определена.

Ключевой стратегией снижения перинатальной смертности и заболеваемости при многоплодной беременности является оптимизация выбора метода родоразрешения [404]. При этом одни авторы считают возможным ведение родов при двойнях и тройнях через естественные родовые пути [97, 336, 306, 429]; другие уверены, что не только тройни, но и монохориальные двойни необходимо родоразрешать оперативно [278, 435].

Кроме того, по мнению ряда акушеров [149, 163, 172], при естественном родоразрешении во избежание развития ацидоза у второго новорожденного из двоен необходимо оценивать интервал времени между рождением детей и не допускать его превышения более 15-30 минут, тогда как оптимальным считается интервал 30 минут [73]. Существует и альтернативное мнение, что длительность данного интервала не имеет клинического значения [136].

На сегодняшний день недостаточно исследовано влияет ли количество переносимых эмбрионов на течение беременности и родов после ВРТ. Мало изучены перинатальные исходы при индуцированной беременности одним и двумя плодами.

Таким образом, в настоящее время остаются нерешенными ряд вопросов, требующих дальнейшего исследования. Все вышесказанное указывает на целесообразность изучения особенностей течения и исходов многоплодной индуцированной беременности, что и определило цель данной работы.

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи исследования:

1. Изучить и сравнить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы спонтанного и индуцированного (после ВРТ) многоплодия у беременных с дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней
2. Выявить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при трех- и четырехплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ

3. Разработать и определить значимость нормативных показателей и процентильных таблиц в оценке предполагаемой массы плодов и новорожденных из спонтанной и индуцированной ДХДА двойни
4. Создать и оценить значимость нормативных показателей доплерографии в системе мать-плацента-плод (маточные артерии, артерия пуповины и средняя мозговая артерия плодов) при спонтанной и индуцированной ДХДА двойне
5. Определить нормативы прибавки веса беременных со спонтанной и индуцированной двойней
6. Выявить основные факторы риска, определяющие неблагоприятное течение беременности, родов и перинатальные исходы, у беременных с многоплодием после ВРТ
7. Уточнить наиболее оптимальную длительность интервала времени между рождением первого и второго ребенка при спонтанной и индуцированной ДХДА двойне
8. Изучить итоги дифференцированного подхода к тактике ведения беременности и родов у пациенток с индуцированной двойней.
9. Оценить влияние количества переносимых эмбрионов на течение и исходы беременности, родов и перинатальные исходы при многоплодии после ВРТ

Научная новизна результатов диссертационной работы

На большом клиническом материале выявлены особенности течения беременности и родов, перинатальных исходов при многоплодии после ВРТ.

Научно обоснован дифференцированный подход к обследованию беременных с индуцированным многоплодием различного порядка (двойни, тройни, четверни) для прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений на основании разработанных нами процентильных шкал предполагаемой массы плода и показателей кровотока в системе мать-плацента-плод.

Выявлены достоверные факторы риска неблагоприятного течения беременности и перинатальных потерь при беременности после ВРТ (преждевременные роды, задержка роста плодов, преэклампсия).

Установлена критическая длительность интервала времени между рождением детей, составляющую 40 минут, и оптимальный метод родоразрешения при задержке развития плода/плодов и гипоксии во время беременности (кесарево сечение).

Обоснована и подтверждена значимость диагностики маловесного для гестационного срока новорожденного при многоплодии после ВРТ на основании разработанных процентильных шкал параметров физического развития детей из индуцированных двоен и троен с целью оптимальной тактики ведения детей в неонатальном периоде.

Установлено, что не метод наступления многоплодной беременности, а число вынашиваемых плодов влияет на перинатальные исходы при индуцированной беременности.

Доказана необходимость введения в практику рекомендаций о преимущественном переносе одного эмбриона в программах ЭКО.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

В работе доказана бóльшая частота гестационных осложнений у пациенток с дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней после ВРТ, по сравнению с таковыми у беременных со спонтанной ДХДА двойней ($p < 0,05$): железодефицитная анемия (ЖДА) в I-м триместре – 29,3% и 19,1%, соответственно, поздний выкидыш – 3,4% и 0,5%, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – 17,1% и 5,2%, ранние преждевременные роды (ПР) – 59,5% и 40,9%, в том числе экстремально ранние ПР – 4,6% и 10,6%, задержка роста (ЗР) плода/плодов – 46,2% и 38,4%, маловодие – 6,6% и 2,7%, гестационный сахарный диабет (ГСД) – 13,6% и 8,5%, перинатальные потери – 6,6% и 2,4%, соответственно.

Выявлена бóльшая частота различных гестационных осложнений у пациенток с трех- и четырехплодной беременностью после ВРТ, по сравнению

со спонтанной тройней и четверней: угроза прерывания беременности в I-м (75,4% и 50,0%, соответственно) и II-м триместрах (84,1% и 50,0%, соответственно), начавшийся выкидыш в I-м (52,5% и 25,0%) и II-м триместрах (40,6% и 20,0%), поздний выкидыш (5,8% и 0%), ЖДА в I-м триместре (37,7% и 25,0%), многоводие (3,2% и 0%), дискордантный рост плодов (44,9% и 25,0%), ГСД (15,4% и 5,0%), перинатальные потери (10,1% и 6,3%, соответственно).

Разработаны процентильные шкалы значений предполагаемой массы плода у беременных с двойней и тройней после ВРТ, что способствует ранней диагностике ЗР плода/плодов при многоплодии. Доказано, что беременных с многоплодием и суммарной массой плодов более 6000,0 г для снижения риска гипотонического кровотечения следует родоразрешать путем кесарева сечения.

Для беременных с индуцированной двойней на большом клиническом материале разработаны процентильные шкалы значений пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, которые помогают своевременно выявить нарушения гемодинамики и способствуют улучшению перинатальных исходов многоплодной беременности после ВРТ.

Проведенное исследование доказало, что у пациенток с многоплодием после ВРТ отмечено более раннее начало преэклампсии (в 20-22 недель гестации), по сравнению с беременными со спонтанным многоплодием. Выявлено, что важным диагностическим критерием риска развития преэклампсии и прогнозирования плацента-ассоциированных осложнений многоплодной беременности является дикротическая выемка, выявленная в одной или в обеих маточных артериях (МА) в сроки 15-17 недель гестации при проведении доплерографии в 2 раза чаще у пациенток, у которых в дальнейшем развилось данное осложнение.

Нами установлено, что для спонтанных и индуцированных двоен сроки 24-28 недель являются критическими для ранней диагностики выраженной ЗР

плода/плодов (предполагаемая масса плодов [ПМП] менее 3‰), а сроки 23-24 недели гестации – для выявления дискордантного роста плодов.

Обоснована важность первичной УЗ оценки длины шейки матки (ШМ) при беременности двумя и тремя плодами в сроки 15-16 недель, четырьмя плодами – в 13-14 недель.

Доказано, что при родоразрешении через естественные родовые пути беременных с двойней интервал между рождением детей не должен быть более 40 минут. При ЗР и гипоксии плода/плодов оптимальным является оперативное родоразрешение путем кесарева сечения (КС).

Установлено, что разработанный и внедренный нами дифференцированный подход ведения беременности и родов у пациенток с многоплодием после ВРТ позволил снизить частоту осложнений беременности в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения (ГБУЗ) «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы» (ЦПСИР ДЗМ), в том числе, преждевременных родов (с 61,0% - в 2013 г до 29,8% - в 2021 г) и частоту перинатальных потерь (с 17,2% - в 2016 г до 0% - в 2021 г).

Показано, что при использовании ВРТ перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, сопровождается меньшей частотой наступления различных гестационных осложнений ($p < 0,05$): ЖДА (21,0% против 41,6%, соответственно), ИЦН (5,2% против 17,1%), ранние ПР в 22-31 нед. (0% против 13,2%), ПР в 31-37 нед. (14,3% против 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% против 46,2%), ПЭ (17,2% против 35,9%), частота КС (32,8% против 80,2%), перинатальные потери (0% против 6,6%).

Методология и методы исследования

В ходе проведенного исследования нами были изучены и проанализированы течение и исходы беременности у 816 пациенток. У 758 из 816 (92,9%) обследованных беременность была многоплодной, из них у 423 – наступила спонтанно, у 335 – после ВРТ. У 669 из 758 (88,3%) беременных вариантом многоплодия была двойня, у 82 (10,8%) – тройня, у 7 (0,9%) –

четвертя. У 58 из 816 (7,1%) пациенток при переносе одного эмбриона в программе ЭКО наступила одноплодная беременность.

Всего в результате ВРТ беременность наступила у 393 обследованных (у 335 – многоплодная, у 58 – одноплодная): у 356 – выполнено ЭКО с собственными ооцитами, в том числе у 78 – ЭКО и перенос витрифицированных эмбриона/эмбрионов, у 67 – ЭКО и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, у 22 – ЭКО с донорской спермой; у 37 – произведено ЭКО с донорскими ооцитами (ДО).

В работе были использованы клинко-инструментальные (фетометрия, трансвагинальная цервикометрия, доплерография в системе мать-плацента-плод, кардиотокография, нейросонографическое исследование), лабораторные (клинический анализ крови беременной и новорожденного, параметры кислотно-основного состояния крови новорожденного) и статистические методы. Все исследования были проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные на большом количестве наблюдений процентильные шкалы значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии в зависимости от гестационного возраста, а также шкалы предполагаемой массы плодов для двоен и троен, прибавки массы тела беременных позволяют своевременно диагностировать задержку роста плода/плодов, определить группы риска неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозировать течение многоплодной беременности

2. Многоплодная беременность, наступившая в результате применения ВРТ, входит в группу высочайшего риска по развитию гестационных осложнений: ИЦН, ранних и экстремально ранних ПР, ЗР плода/плодов, ранней ПЭ, ЖДА

3. У беременных с двойней после ВРТ сроки 20-22 недели гестации являются критическими для диагностики ранней преэклампсии; сроки 23-24 недели гестации – для раннего выявления дискордантного роста плодов; сроки 24-28 недель – для ранней диагностики выраженной ЗР плода/плодов

4. Беременных с многоплодием (как спонтанным, так и после ВРТ) и суммарной массой плодов более 6000,0 г для снижения риска гипотонических кровотечений следует родоразрешать путем кесарева сечения

5. При родоразрешении беременных с двойней (как спонтанной, так и индуцированной) через естественные родовые пути во избежание развития метаболического ацидоза у ребенка, рождающегося вторым, интервал между рождением детей не должен превышать 40 минут

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (21 января 2021, Самарканд); VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству (18-20 февраля 2021, Санкт – Петербург).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, сотрудников ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», гинекологических отделений Городской клинической больницы № 31 ДЗМ и сотрудников кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова (протокол № 8 от 12 апреля 2022 года).

Личное участие автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования, постановке цели и задач исследования, подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы и непосредственно самой диссертации.

Диссертант лично осуществлял набор клинического материала, сбор анамнестических данных, клиническое и инструментальное обследование (фетометрия, трансвагинальная цервикометрия, доплерография в системе мать-плацента-плод, кардиотокография, нейросонографическое исследование).

Автор непосредственно производил систематизацию информации, создал электронную базу данных, лично обработал полученные результаты, разработал процентильные шкалы значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, шкалы величин предполагаемой массы плодов из двоен и троен, а также массы новорожденных, шкалу прибавки массы тела беременных. Диссертант сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 - Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя»), Клинического госпиталя «Лапино» (ООО «ХАВЕН», группа компаний «Мать и Дитя»), филиала № 4 «Родильный дом №3» Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы ЦПСИР ДЗМ.

Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов и аспирантов кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 282 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 127 отечественных и 316 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 59 рисунками.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Причины наступления многоплодной беременности

В последние годы среди женщин отмечается тенденция к более поздней реализации материнства [5, 42, 68, 123, 127, 304, 316, 426]. Отсрочка деторождения повышает вероятность столкнуться с проблемой бесплодия и необходимостью использования ВРТ, что является основным фактором риска развития многоплодной беременности [328, 379, 409, 441]. Вероятность наступления многоплодия после применения ВРТ увеличивается в 4-16 раз по сравнению с естественным оплодотворением [123, 129]. По данным Н.А. Макацария [68], чем старше женщина, тем больше у нее вероятность забеременеть двойней: у 20% женщин в возрасте более 45 лет происходят роды двойней, среди беременных 20-24 лет близнецы рождаются лишь у 2%. При этом с возрастом повышается риск наступления как самопроизвольной многоплодной беременности, так и индуцированной (после ВРТ).

Несмотря на тенденцию к снижению числа переносимых эмбрионов в программах ЭКО согласно данным Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) доля переносов 1-го и 2-х эмбрионов в программах ЭКО в 2018 г. составила 52,3% и 46,9%, соответственно (в 2017 г. – 43,4 и 55,1%, в 2016 г. – 40,1% и 56,8%). Количество переносов 3-х эмбрионов уменьшилось до 0,7% (в 2017 г. – 1,5%, в 2016 г. – 3%), переносов 4-х и более эмбрионов в 2018 и 2017 гг. не производилось (в 2016 г. составило 0,2%) [52-54]. Тем не менее, наступление многоплодия с тремя, четырьмя и более плодами вследствие применения методов ВРТ и стимуляции овуляции все еще является актуальной проблемой современного акушерства [350, 389, 240, 374, 364].

Ряд исследователей не выявили ухудшения перинатальных исходов при беременности тремя и четырьмя плодами, по сравнению с двойней, так как, по

их мнению, на исходы трех- и четырехплодной беременности влияют, в большей степени, гестационные сроки при рождении детей и тип хориальности [130, 218, 374, 375, 399, 400].

R. Meyer et al. [304] провели ретроспективное когортное исследование 67 355 родов, произошедших в Chaim Sheba Medical Center (Ramat-Gan, Israel) за период с марта 2011 г. по январь 2018 г. Установлено, что 612 обследованных были старше 45 лет, из них у большинства (492) беременность наступила после ЭКО, у 20% (97 из 492) – были двойни; 60 наблюдаемых оказались старше 50 лет, у 11 из них – двойни. S. Fujimaki et al. [226] уверены, что причина увеличения частоты наступления многоплодия в зрелом возрасте заключается в снижении способности к адгезии клеток внутренней клеточной массы бластоцисты, повышающем склонность к ее делению и образованию нескольких эмбрионов.

По данным Committee on Practice Bulletins—Obstetrics и Society for Maternal–Fetal Medicine [191], за последние несколько десятилетий число многоплодных беременностей в Соединенных Штатах резко возросло. В период с 1980 по 2009 гг. количество двоен увеличилось на с 18,9 до 33,3 на 1000 рождений. Число многоплодных беременностей с тремя и более плодами в течение 80-90-х гг. прошлого века выросло более, чем на 400%, достигнув в 1998 г. максимума в 193,5 на 100 000 рождений; к 2009 г. этот показатель незначительно снизился до 153,4 на 100 000 рождений. Как показала статистика США, увеличение частоты многоплодных беременностей связано с двумя основными факторами: 1) поздним репродуктивным возрастом матери при зачатии, 2) широким использованием ВРТ [191].

Как сообщили M.S. Abdelhafez et al. [129], около 80% многоплодных беременностей (три и более плодами) являются результатом лечения бесплодия, 44% из них – наступили после применения ВРТ. Рядом авторов отмечен рост частоты многоплодия в связи с широким использованием гормонов, индуцирующих овуляцию во время ЭКО [230, 316, 426].

Бесспорно, одной из основных причин наступления многоплодной беременности является перенос нескольких эмбрионов. В первые годы применения ЭКО для достижения удовлетворительных показателей частоты наступления беременности (ЧНБ) одновременно переносили 3-4 эмбриона [210]. Однако позже было установлено, что перенос нескольких эмбрионов приводит к повышению частоты наступления многоплодной беременности и ассоциирующихся с ней осложнений как для плода (недоношенности, задержки роста, дистресса, респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего энтероколита, сепсиса, геморрагических поражений центральной нервной системы [ЦНС], синдрома фето-фетальной гемотрансфузии при монохориальной плацентации), так и для матери (преждевременных родов, преэклампсии, кровотечений, гестационного диабета, железодефицитной анемии и др.) [75, 93, 105, 124, 148, 261, 436].

За последние несколько десятилетий благодаря широкому использованию криопротоколов появилась возможность снизить число переносимых эмбрионов [173, 236, 335]. Подобной политике, направленной на уменьшение количества переносимых эмбрионов, сегодня придерживается ряд стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии [201, 202, 208, 225, 258, 281, 311].

В настоящее время все чаще переносятся 1 (SET) или 2 (DET) В США в 2015 г. было выполнено в общей сложности 182 111 процедур ВРТ. При этом среднее число перенесенных эмбрионов в естественных циклах среди женщин в возрасте менее 35 лет составило 1,6; 35-37 лет – 1,8; старше 37 лет – 2,3 [395]. В Японии в 2008 г. рекомендовано ограничить число переносимых эмбрионов до одного, хотя перенос двух эмбрионов разрешен женщинам старше 35 лет и тем, у кого предыдущее ЭКО оказались неэффективными [258]. В результате показатель SET резко увеличился с 49,9% в 2007 г. до 73,0% в 2015 г. и продолжил расти (до 82,7% в криоциклах в 2016 г). Благодаря политике переноса 1-го эмбриона в Японии улучшились показатели перинатальных исходов [258].

Согласно данным РАРЧ в России в 2011 г. частота переноса одного эмбрионов в циклах ЭКО составляла 16,9%, двух – 55%, трех – 11,4%, четырех и более – 4,8% [52]. В Российских клинических рекомендациях [92] указано, что в практике допускается перенос не более 2-х эмбрионов; селективный перенос одного эмбриона рекомендуется с целью снижения риска наступления многоплодной беременности. В последние годы в Центре планирования семьи и репродукции (ЦПСИР) в программах ЭКО все чаще предпочтение отдается переносу одного эмбриона. В результате частота многоплодия после ЭКО в ЦПСИР за период с 2011 по 2017 гг. снизилась с 31% до 15,2% [93].

Однако сегодня доказано, что перенос одного эмбриона не гарантирует наступление одноплодной беременности, так как бластоциста может делиться. Как сообщили F. Parazzini et al. [329], при переносе одной бластоцисты вероятность наступления монохориальной двойни увеличивалась по сравнению с таковой при естественной беременности. Известно, что МХ близнецы формируются после деления оплодотворенной яйцеклетки на ранних стадиях развития эмбриона [68, 42, 193]. Дихориальная диамниотическая (ДХДА) двойня возникает, когда один эмбрион делится в течение 3 дней после оплодотворения; монохориальная диамниотическая (МХДА) двойня - при делении через 4-7 дней после оплодотворения; моноамниотическая монохориальная (МХМА) двойня - через 8 дней [190, 227, 249, 295, 373, 426].

К рискам возникновения МХ двойни, в том числе, после применения ВРТ, относятся: стимуляция овуляции; деформация блестящей оболочки яйцеклетки; затвердение блестящей оболочки яйцеклетки; изменения в питательной среде; разделение имплантированного эмбриона; методы микроманипуляции, предназначенные для лечения бесплодия с преимущественно мужским фактором [68, 242, 243, 371, 412].

Следовательно, как показал анализ данных литературы, многоплодие сегодня является важнейшей проблемой из-за развития осложнений, в первую очередь, невынашивания беременности, преждевременных и сверхранних

родов. Наступлению многоплодия способствует поздний репродуктивный возраст матери, стимуляция овуляции и проведение ЭКО с переносом нескольких эмбрионов. Все вышесказанное подтверждает целесообразность разработки тактики ведения пациенток с многоплодием, наступившем в результате применения ВРТ.

1.2. Течение беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

Как показали современные исследования, участие в программе ЭКО повышает риск возникновения практически всех осложнений беременности, часто ассоциирующийся с количеством плодов и типом плацентации [28, 29, 72, 85, 91, 93, 98, 106, 110, 123, 196, 241, 288, 296, 297, 301, 358, 401, 405, 407, 408]. Среди акушеров особую обеспокоенность вызывает тот факт, что частота самопроизвольных абортов после ЭКО в первом триместре беременности, по-прежнему, превышает 50-60%, что обусловлено генетическими факторами и патологией формирования хориона [9, 50, 51, 77, 133, 165, 175, 182, 184, 204].

Имеются сообщения ряда авторов о том, что многоплодная беременность, наступившая после применения ВРТ, прерывается чаще, чем самопроизвольная [28, 164, 188, 333].

Актуальным является вопрос: почему частота выкидышей в I триместре после использования ВРТ повышается, по сравнению с естественным зачатием? D. Cimadomo et al. [188] уверены, что виноваты «некачественные» бластоцисты, достаточно часто применяемые в программах ЭКО. Их использование характеризовалось худшими результатами течения и исходов беременности, в то же время, их перенос позволил увеличить число родов при условии проведения преимплантационной генетической диагностики (ПГД). В ходе исследования было перенесено 195 «некачественных» и 1697 «качественных» бластоцист. При этом первые имели более низкую частоту имплантации (16,9% против 52,3%) и более высокое число выкидышей на одну

клиническую беременность (36,4% против 13,9%). Авторы сделали вывод, что перенос «некачественных» бластоцист повышает риск выкидыша.

Другие клиницисты [333] убеждены, что ПГД даже при переносе «аномальных» эмбрионов обеспечивает надежное течение беременности и высокую вероятность рождения живого ребенка. А причиной выкидышей после ЭКО является поздний репродуктивный возраст матери, сопровождающийся рецидивирующей недостаточностью имплантации и хромосомными аномалиями плода.

A. Benmachiche et al. [164] в своей работе доказали, что увеличение числа неразвивающихся беременностей на ранних сроках после ЭКО обусловлено низким уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови в день триггера овуляции. В исследование было включено 322 пациентки, которым проводилось ЭКО с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Все наблюдаемые разделены на 4 группы в зависимости от преовуляторного уровня ЛГ (Q1-Q4). Результаты исследования показали, что увеличение частоты наступления беременности, частоты рождаемости и снижение ранних репродуктивных потерь ассоциировались с повышением уровня ЛГ в сыворотке крови перед овуляцией ($P \leq 0,05$). Разница между группой с самым высоким уровнем ЛГ (Q4) и самым низким ЛГ (Q1) по ЧНБ, частоте рождаемости и репродуктивным потерям составила: 13,4%, 12,1% и 12%, соответственно. В качестве порога, ниже которого появлялись ранние репродуктивные потери, указан уровень ЛГ равный 1,60 мМЕ/мл. Значительная положительная корреляция обнаружена в день введения триггера между уровнем ЛГ, числом фолликулов, концентрацией прогестерона и эстрадиола ($p < 0,001$).

В литературе имеются сообщения [150] о том, что уменьшить число выкидышей после ЭКО поможет инкубация эмбрионов при более низкой температуре – ниже 37°. I. Riishede et al. [354], изучая частоту выкидышей после разных видов ВРТ, установили, что их общая частота в течение 6-8 недель беременности составила 11,8% (1091/9261). Большинство выкидышей

произошло в срок 11-14 недель (1035/1091 [94,9%]). Число ранних выкидышей было несколько выше у пациенток, использующих криопротоколы, по сравнению с наблюдаемыми, подвергшимися внутриматочной инсеминации (OR 1,31; 1,02-1,68). Также авторы не обнаружили значительного риска прерывания беременности, связанного с ЭКО и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИКСИ), по сравнению с внутриматочной инсеминацией.

По мнению Н.В. Александровой [2] повышение частоты самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности после ЭКО/ИКСИ может быть обусловлено применением в высоких дозах гормонов, назначаемых с целью стимуляции суперовуляции. В криопротоколах число выкидышей было меньше, по сравнению с переносами в естественном цикле, что автор связала с нормальным уровнем гормонов (β -ХГ, эстрадиола и прогестерона) в I триместре беременности, приближенным к показателям физиологической беременности.

Как показывают исследования клиницистов, после применения ВРТ во II и III триместрах при одноплодной беременности на достаточно высоком уровне сохраняется риск невынашивания беременности (у 26-39%) по сравнению с естественным зачатием (0,5-2,0%) [42, 100, 109, 154]. Согласно данным литературы [67, 108, 143, 217, 260, 264], к основным причинам невынашивания беременности (НБ) во II и III триместрах относятся: истмико-цервикальная недостаточность (является причиной 15–40% поздних самопроизвольных выкидышей (до 22 недели гестации); наследственная и приобретенная тромбофилия (доля в структуре причин потери плода составляет 40-75%); антифосфолипидный синдром (35-42%); а также преэклампсия, отслойка плаценты, многоводие, дистресс плода/плодов (22-38%).

Большинством авторов [69, 105, 239] отмечены увеличение частоты невынашиванием беременности при многоплодии, корреляция частоты возникновения осложнений беременности с типом хориальности и

максимальное повышение риска их развития при МХ. Монохориальный тип плацтации повышал риск угрозы прерывания беременности до 58,2% [103].

M.S. Goldstajn, D. Kovacević [232] изучили влияние наследственной тромбофилии на исход беременности и успешность ЭКО. В исследование были включены 38 пациенток с мутациями или полиморфизмами генов, причастных к тромбофилии, и 53 наблюдаемых без таковых. Были оценены: длительность бесплодия, частота наступления беременности (в том числе, внематочной), риск невынашивания беременности, исход родов (в срок или преждевременные). Не было выявлено достоверных различий между двумя группами по количеству выполненных ЭКО, числу наступивших многоплодий, внематочных беременностей и исходов родов. В группе с тромбофилией была достоверно больше ($P < 0,001$) продолжительность лечения бесплодия и ниже – частоты наступления беременности ($P = 0,018$). НБ чаще отмечалось при гомозиготном типе мутации Plasminogen Activator Inhibitor-1 [PAI-1] ($p = 0,012$). Авторы рекомендовали проведение скрининга на наиболее распространенные мутации генов тромбофилии, особенно у пациенток с неудачным ЭКО в анамнезе и длительным сроком бесплодия, а при выявлении наследственной тромбофилии - профилактическое применение низкомолекулярного гепарина во время беременности.

Невынашивание беременности может быть обусловлено истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) вследствие укорочения шейки матки из-за механического перерастяжения матки, повышения ее тонуса и усиления сократительной деятельности при многоплодной беременности, что требует особого наблюдения и выбора тактики ведения пациентки [46, 119, 121, 128, 129, 156, 179, 245, 360, 442].

N. Vrachnis et al. [413] обнаружили повышенное содержание релаксина после ЭКО, способствующее преждевременному созреванию и раскрытию шейки матки. Г.Б. Мальгина и соавт. [69] уверены, что одной из ведущих причин преждевременных родов является ИЦН, в 4,5 раза чаще возникающая после ЭКО, чем после естественного зачатия. Авторы установили, что

факторами риска ИЦН были: воспаление, ретроплацентарная гематома, перерастяжение матки по причине многоводия и многоплодия, инициирующие ряд биохимических изменений в шейке матки.

ИЦН характеризуется размягчением, расширением и укорочением шейки матки до 37-й недели беременности, проявляется безболезненной, прогрессивной дилатацией шейки матки во II или в начале III триместра, приводящей к пролапсу, инфицированию и преждевременному разрыву плодных оболочек, прерыванию беременности или преждевременным родам [1, 26, 46, 129, 179, 360]. ИЦН является причиной 15–40% поздних самопроизвольных выкидышей и 30% преждевременных родов [60, 99]. При многоплодной беременности ИЦН развивается у 15–48% наблюдаемых [59, 46]. В исследовании А.Т. Егоровой и соавт. [28] ИЦН чаще определялась при индуцированном многоплодии (у 47,1%), реже – при спонтанном многоплодии (у 10,6%) и при одноплодной беременности (у 3,9%).

Т.С. Коваленко и соавт. [46] уверены в том, что для своевременного выявления и проведения лечения пациенток с ИЦН при многоплодной беременности необходимо скрининговое обследование шейки матки, начиная с 12-й недели гестации, с последующими контрольными исследованиями каждые 2 недели вплоть до родов.

В своей работе Н.В. Александрова [2] установила, что при многоплодии ИЦН диагностирована в 1,9 раз чаще, чем при одноплодной беременности (29,7% и 15,9%). В то же время, при индуцированной многоплодной беременности (после применения ВРТ) ИЦН выявлена чаще, чем при спонтанной (35,1% и 24,4%).

Выбор метода коррекции ИЦН зависит от клинической ситуации, анамнеза, сроков гестации, числа плодов, данных цервикометрии, гинекологического осмотра, угрозы прерывания беременности, опыта врача. Существует два основных метода коррекции ИЦН: консервативный и хирургический [10, 46, 357].

К консервативным методам лечения ИЦН относятся соблюдение постельного режима, медикаментозная терапия (токолитики, прогестерон, нестероидные противовоспалительные препараты, блокаторы кальциевых каналов и пр.), применение акушерского pessaria [7, 10, 46, 222, 396]. В своих исследованиях R. Romero et al. [356, 357] доказал, что использование вагинального прогестерона при ИЦН позволяет снизить частоту преждевременных родов и неонатальной заболеваемости, а также перевода в отделение интенсивной терапии новорожденных и потребность в искусственной вентиляции легких на 45%.

A. Zimerman et al. [440] провели ретроспективное исследование, в котором сравнивали исходы беременностей двойней, в течение второго триместра которых было диагностировано укорочение шейки матки ≤ 25 мм. Пациенткам основной группы (32) установили pessarium, в контрольной группе (26) предпочтение отдали выжидательной тактике. Беременные были госпитализированы на $23 \pm 2,2$ и $25 \pm 3,1$ неделях гестации, длина шейки матки при поступлении, в среднем, составляла $14,1 \pm 2,2$ и $13 \pm 2,1$ мм, соответственно. Несмотря на отсутствие различий между группами в гестационном возрасте, при котором произошли роды ($34,4 \pm 3,9$ и $33,4 \pm 4,1$ недель соответственно, $p=0,6$), частота наступления очень ранних ПР до 28 недели была ниже при использовании pessaria, чем при выжидательной тактике (9,4% и 34%, соответственно, $p=0,04$). Авторы пришли к выводу, что введение pessaria способствовало снижению частоты очень ранних ПР. По мнению Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [26] применение акушерского pessaria при многоплодной беременности оправдана в сроке до 30 недель и длине шейки матки менее 25 мм.

Опыт ведущих клиник Великобритании по профилактике преждевременных родов продемонстрировал, что за последние пять лет (2012-2017 гг.) трансвагинальный серкляж, считавшийся основным хирургическим методом лечения ИЦН, стал чаще заменяться введением акушерского

пессария, также оба метода нередко дополняются назначением вагинального прогестерона [177].

В то же время, имеются и противоположные результаты К.Н. Nicolaides et al. [322], которые провели многоцентровое исследование, включающее 1180 беременных двойней: у 590 - установлен pessary, у 590 - тактика была выжидательной. Авторами не выявлено различий между группами по частоте спонтанных родов ранее 34 недели (13,6% против 12,9%; $p=0,722$), перинатальной смертности (2,5% против 2,7%; $p=0,702$), по неблагоприятным исходам у новорожденных (10,0 против 9,2%; $p=0,524$). Клиницистами не подтверждена эффективность pessary при длине шейки матки 25 мм и менее. К.Н. Nicolaides et al. [322] сделали вывод, что при беременности двойней введение pessary не снижает частоту преждевременных родов.

К хирургическим методам относятся трансвагинальный и трансабдоминальный серкляж [112, 119, 121, 128, 129, 179, 360]. И несмотря на то, что серкляж при многоплодной беременности давно и широко применяется клиницистами, результаты такой тактики до сих пор считаются спорными [10, 26, 121, 129]. В некоторых исследованиях показано, что серкляж при многоплодной беременности не улучшает исходы, по сравнению с выжидательным ведением [303, 352, 390].

Однако большинство современных авторов уверены в улучшении перинатальных исходов при многоплодии, осложненном ИЦН, после наложения швов по сравнению с выжидательной тактикой [7, 26, 46, 128, 179, 245, 360]. По мнению Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [26] при многоплодной беременности и длине шейки матки менее 15 мм в сроке до 22 недели однозначно показано наложение швов на шейку матки, также возможно проведение серкляжа при длине шейки матки 15–25 мм.

С. Li et al. [283] провели метаанализ течения и исходов 1211 беременностей двойней. Было доказано, что наложение швов продлевает беременность и предотвращает риск наступления преждевременных родов при длине шейки матки менее 15 мм или ее расширении более 10 мм.

A. Rottenstreich et al. [360] констатировали улучшение исходов для матери и новорожденного при наложении швов на шейку матки в первом триместре у 82 беременных двойней, по сравнению с выжидательной тактикой (контрольная группа). Гестационный возраст при родах был выше в группе серкляжа, чем у беременных с выжидательной тактикой (35 и 30 недель, $p < 0,0001$). После хирургического лечения, по сравнению с контрольной группой, была ниже частота спонтанных преждевременных родов до 24, 28, 32 и 34 нед. Средний вес при рождении оказался выше в группе серкляжа (2072 и 1750 г, $p = 0,003$). После хирургического лечения были ниже показатели мертворождения, частоты развития респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита, сепсиса, частоты неонатальной смертности и неблагоприятных исходов, а также госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных.

Ряд исследователей рекомендовали накладывать швы на шейку матки при многоплодии трансвагинально в период с 12 по 14 недели беременности, не позже 16-й недели [10, 46, 129, 179, 360]. В то же время, имеются сообщения об успешном применении серкляжа на более поздних сроках гестации [156, 128, 187, 205].

N. Abbasi et al. [128] изучили исходы беременностей двойней у 27 пациенток, которым в $21,5 \pm 2,6$ нед. наложили швы на шейку матки при ее дилатации, и сравнили с таковыми в контрольной группе ($n=9$) при выжидательной тактике. Степень раскрытия шейки матки в группах была аналогичной ($2,6 \pm 1,3$ и $3,0 \pm 1,5$ см, $p = 0,5$). Беременные с серкляжем рожали в более поздние сроки, чем наблюдаемые контрольной группы ($28,9 \pm 6,1$ и $24,2 \pm 2,6$ недели, соответственно, $p = 0,03$). При хирургическом лечении, по сравнению с выжидательной тактикой, отмечена меньшая вероятность рождения ранее 34 недели (66,7 и 100,0%, $p = 0,046$) и до 28 недели (59,3 и 100,0%, $p = 0,02$). Авторы пришли к заключению, что при беременности двойней и дилатации шейки матки экстренный серкляж можно применять до

25 недели, что поможет пролонгировать беременность и улучшить перинатальные исходы по сравнению с выжидательной тактикой.

В качестве альтернативного варианта ведения многоплодия клиницисты предпочитают трансабдоминальный серкляж через лапароскопический доступ [10, 61]. В литературе широко обсуждается эффективность и безопасность лапароскопического истмико-цервикального серкляжа (LCC).

Опыт использования LCC у 24 беременных двойней, полученный Х. Huang et al. [255], продемонстрировал обнадеживающие результаты. По мнению авторов, LCC является безопасным простым и минимально инвазивным методом лечения ИЦН, который можно использовать у беременных двойней при неэффективном трансвагинальном серкляже или очень короткой шейке матки. Профилактический LCC помог улучшить репродуктивные результаты у пациенток со скомпрометировавшей себя шейкой матки, у которых многоплодная беременность наступила в программе ЭКО; также авторы не исключили возможность применения LCC у таких пациенток еще до переноса эмбриона. F. Debiève et al. [203] сделали вывод, что трансабдоминальный серкляж позволяет значительно улучшить перинатальные исходы беременности двойней.

К наиболее обсуждаемым осложнениям течения индуцированной беременности, повышающим риск НБ, относятся особенности прикрепления плаценты, в частности, ее предлежание, которое, по данным Н.В. Александровой [2], при многоплодии встречалось в 1,7 раз чаще, чем при одноплодной беременности (3,2% и 1,9%). При этом индуцированная многоплодная беременность сопровождалась предлежанием плаценты чаще, чем самопроизвольная (3,9% и 2,6%). Автор к факторам риска предлежания плаценты после применения ВРТ отнесла: возраст матери, паритет родов, короткость пуповины, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, артериальную гипертензию и преэклампсию.

Н.В. Александровой [2] высказано мнение, что аномалии прикрепления плаценты после применения ВРТ вызваны снижением числа клеток

трофодермы в бластоцисте и активацией генов, вовлеченных в плацентарный транспорт вследствие изменения экспрессии генов плаценты при культивировании эмбриона *in vitro*.

В литературе есть предположение, что к аномальной плацентации после ЭКО приводит высвобождение простагландинов в ходе переноса эмбриона, вследствие чего матка непроизвольно сокращается [138]. Также существует точка зрения, что более высокая частота предлежания плаценты связана с переносом эмбриона на более поздней стадии (бластоцисты). Чем дольше культивируется эмбрион *in vitro*, тем меньше времени остается для его взаимодействия с эндометрием с целью определения оптимального места имплантации [216]. K.L. Grantz et al. [385] уверены, что при многоплодии, помимо избытка плацентарной массы, отмечается неспособность маточно-плацентарного аппарата поддерживать нормальный рост нескольких плодов, а также имеется субоптимальная площадь для имплантации плаценты, что в совокупности повышает риск аномального ее расположения.

Поскольку эволюционно организм женщины приспособлен для вынашивания одного плода, многоплодная беременность предрасполагает к развитию ФПН, на долю которой приходится 60-70% всех причин перинатальных потерь [123, 133]. О.Н. Аржанова и соавт. [3] среди проявлений ФПН отметили ЗР плода (у 50,8-72,1%) и маловодие (13,1-23,1%). С.Н. Иакашвили и П.М. Самчук [34] у пациенток с многоплодием после ЭКО диагностировали гипоксию и задержку роста плода, а также нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, обусловленные ФПН. Ю.В. Черненко и соавт. [122], выполнившие обследование 138 беременных с многоплодием, наступившем в результате применения ВРТ, установили, что хроническая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная фетоплацентарной недостаточностью, имела место в 78,7% наблюдениях. По данным В.Л. Семенчук и С.И. Михалевич [97], хроническая фетоплацентарная недостаточность и внутриутробная гипоксия плодов при МХ двойне развивалась достоверно чаще (у 42,2%), чем при ДХ (у 24,4%).

В исследовании Н.В. Александровой [2] максимальная частота возникновения ФПН отмечена при многоплодной индуцированной беременности (53,25%). При многоплодии, наступившем после переноса витрифицированных эмбрионов, ФПН развивалась в 1,38 раз реже, чем после ЭКО, и в 1,37 раза реже, чем после ИКСИ. ФПН чаще диагностировалась при монохориальном типе плацентации (у 87,5%).

В диагностике ФПН важная роль отводится доплерографии. Рядом исследователей доказано, что динамическое наблюдение за маточно-плацентарным кровотоком является ключом в оценке функционального состояния плода и выявлении хронической внутриутробной гипоксии, а также в определении сроков и метода родоразрешения [28, 105].

Одним из осложнений многоплодной беременности и проявлением ФПН является задержки роста одного из плодов [22, 25, 55, 125, 351, 421]. При многоплодии ЗРП возникает в 10 раз чаще, чем при одноплодной беременности, составляя 34% и 23% при моно- и дихориальной двойнях, соответственно [6]. Новорожденным с ЗРП чаще, чем детям без ЗРП, проводится антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) дексаметазоном, что обусловлено их низким гестационным возрастом. Летальность новорожденных с ЗР в 1,6 раза выше, чем у недоношенных детей аналогичного гестационного возраста от одноплодной беременности [123].

Если разница между ожидаемыми массами плодов превышает 15%-20%, устанавливается диагноз диссоциированная двойня (дискордантный рост плодов) [68, 103, 151, 192, 282, 305, 351, 363, 366, 415]. Сегодня выделяются различные факторы риска, в том числе генетические и плацентарные, определяющих размер близнецов и их массу при рождении: формирование сосудистых плацентарных анастомозов, способствующих неравномерному распределению кровотока (чаще при МХ типе); краевое и оболочечное прикрепление пуповины, приводящее к ЗР плода/плодов и ограничивающее объем матки (при ДХ двойне) [42, 259, 434]. В литературе описана гипотеза, согласно которой диссоциация является приспособительным механизмом,

позволяющим увеличить срок гестации на момент рождения за счет уменьшения скорости роста одного из плодов [171].

По мнению Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [25], замедление роста одного из плодов приводит к уменьшению их суммарного объема и массы и, как следствие, снижению потребности в питательных веществах в ограниченном общем маточном пространстве.

I. Blickstein et al. [170] подтвердили, что диссоциированные двойни на момент родов имеют больший срок гестации, чем недиссоциированные двойни с такой же суммарной массой тела. Регуляция процесса роста плодов в зависимости от возможностей материнского организма опосредованы факторами роста сосудов. В исследовании N. Ruiz-Sacedón et al. [362] у беременных с диссоциированной двойней в крови концентрация свободного фактора роста эндотелия сосудов была ниже, чем у недиссоциированных двоен.

Н.В. Александрова [2] диссоциированное развитие плодов чаще диагностировала при МХ типе плацтации: при индуцированных МХ двойнях – у 71,43%, при спонтанных МХ – у 37,50%; по сравнению с индуцированной и спонтанной ДХ двойней – у 50,00% и 66,67%.

В исследовании Л.Г. Сичинава и соавт. [103] доказано, что выраженность дискордантности влияла на сроки ПР. Так, при дискордантности до 20% частота ранних ПР (до 34 нед.) составляла 11,1%. В то же время, в группе с высокой степенью диссоциации плодов по массе (>20%) этот показатель был вдвое выше – 21,6%. При этом клиницисты подчеркнули, что ПР до 30 нед. отмечались только при максимальной разнице роста плодов (>25%), что обусловлено досрочным родоразрешением в связи дистрессом плода/плодов.

K. Ražem et al. [351] в течение 15-летнего периода изучали исходы беременности у 377 пациенток с диссоциированным развитием плодов и доказали, что именно дискордантный рост (более 25%), а не материнская или детская заболеваемость, повышает перинатальную смертность.

По мнению M. Vulić et al. [414], дискордантное развитие ДХ близнецов также как МХ ассоциируется с преждевременными родами ($\chi^2=4,74$; $p=0,03$), недоношенностью ($\chi^2=16,4556$; $p=0,000267$) и низким баллом по шкале Апгар ($p<0,05$), но не влияет на способ родоразрешения ($\chi^2=0,119$; $p=0,73$).

При выявлении диссоциированной двойни (ЗРП меньшего плода) чрезвычайно важно динамическое наблюдение за функциональным состоянием (кардиотокография, доплерография) и ростом плодов (фетометрия) [25].

При многоплодии все органы и системы беременной функционируют с большим напряжением, поэтому повышается риск развития гипертензивных осложнений [75, 345]. Так, при многоплодии преэклампсии (ПЭ) диагностируется у 45% наблюдаемых, как правило, возникает в более ранние сроки гестации и протекает тяжелее, чем при одноплодной беременности, что частично объясняется увеличением объема плаценты («гиперплацентозом») и более значительной нагрузкой на все органы и системы беременной [68, 105, 155, 427, 441]. В подтверждении вышесказанному M.C. Day и соавт. [199] у беременных близнецами после редукции плода отмечали сокращение на 60% частоты артериальной гипертензии.

J.M. Bij de Weg et al. [167] в своей работе описали случай дихориальной триамниотической тройни, осложненной тяжелой гипертензией и протеинурией, что соответствовало диагнозу преэклампсия, за исключением раннего гестационного возраста манифестации заболевания (всего 16 недель). После редукции монохориальных близнецов симптомы преэклампсии исчезли, и заболевание вновь было диагностировано лишь на 30 неделе беременности, что явилось показанием к родоразрешению в 33 недели. Авторы уверены, что экстремально раннее начало преэклампсии было спровоцировано многоплодием, а редукция плодов способствовала пролонгации беременности.

P. Guerby et al. [238] предположили, что развитие преэклампсии при многоплодии может быть связано с задержкой роста одного плода. С таким

клиническим случаем столкнулись авторы исследования. Вместо искусственного прерывания беременности на 25 неделе они предложили, как альтернативный подход, селективный фетоцид, который позволял оставить нормально развивающегося близнеца. Клиницисты связали наличие преэклампсии с летальным состоянием одного плода, которого устранили посредством селективного фетоцида. По мнению авторов, в данном случае именно фетоцид позволил пролонгировать беременность.

А.Т. Егоровой и соавт. [28] установлено, что ПЭ чаще развивалась при индуцированном (56,9%) и спонтанном многоплодии (45%), чем при одноплодной беременности (17,7%). По данным Н.В. Александровой [2], при индуцированной многоплодной беременности частота преэклампсии была в 1,7 раза больше, чем при самопроизвольном многоплодии, что, по мнению автора, обусловлено значимой долей первородящих пациенток и поздним репродуктивным возрастом в группе ВРТ. Зависимости частоты преэклампсии и артериальной гипертензии (АГ) от метода ВРТ не выявлено.

Р. Bartnik et al. [158] оценили взаимосвязь между типом плацентации и риском развития гипертензивных расстройств. Установлено, что преэклампсия чаще встречалась при ДХ, чем при МХ типе (13,3% против 3,8%; OR = 3,88 95% CI 1,09-16,46; $p = 0,02$). В то же время, между двумя группами не было различий в распространенности артериальной гипертензии (АГ): 6,4% против 5,1%; $p=0,79$. Авторы сделали вывод, что ДХ тип плацентации был независимым фактором риска лишь для развития преэклампсии, но не для АГ (скорректированный OR = 4,97,0 95% CI 1,06-23,38; $p = 0,04$).

А. Ben-David et al. [162] и S. Pinzauti et al. [341] показали, что высокая частота осложнений после ЭКО связана с поздним репродуктивным возрастом пациенток и наличием у них экстрагенитальных заболеваний, являющихся фоном для развития гипертензивных расстройств, таких как гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия.

Н.С. Трифонова и соавт. [116] предположили наличие связи между снижением овариальной функции у бесплодных пациенток с развитием преэклампсии. Авторы указали, что ранняя дисфункция яичников обусловлена выработкой антител против zona pellucida и клеток гранулезы, способных нарушить инвазию трофобласта, как это происходит при преэклампсии. Однако Т.В. Tarlatzi et al. [398] опровергли теорию Н.С. Трифоновой и соавт. [116], доказав, что повышение частоты осложнений беременности, в частности возникновения преэклампсии и АГ, не может быть связано с овариальной недостаточностью.

Зарубежные авторы [422, 432] установили, что в качестве независимого фактора развития артериальной гипертензии следует рассматривать донорство яйцеклетки. V. Yadav et al. [422] провели сравнительный анализ течения беременности пациенток в возрасте от 20 до 45 лет, участвующих в программах ЭКО с донорской яйцеклеткой ($n=78$), и наблюдаемых, у которых использовались свои собственные ооциты ($n=112$). Было установлено, что частота выкидышей, начавшегося выкидыша в первом триместре, АГ и гестационного сахарного диабета (ГСД) были значительно выше в группе, использующей донорские ооциты, по сравнению с наблюдаемыми с собственными ооцитами ($P=0,001$).

По мнению ряда исследователей [317, 381], развитие преэклампсии может быть обусловлено непосредственно процедурой ЭКО, в том числе, культивированием эмбриона в пробирке, нарушающим физиологические процессы плацентации и изменяющим развитие хориона на его самых ранних этапах. Некоторые авторы [358, 419] зарегистрировали увеличение частоты возникновения преэклампсии после переноса витрифицированных эмбрионов.

Как показывает анализ данных литературы, вследствие развития различных осложнений материнская заболеваемость и смертность при многоплодной беременности выше в 3-7 раз, по сравнению с одноплодной, и прямо коррелируют с числом плодов [5, 105]. Жизнеугрожающим осложнением беременности является HELLP синдром, частота возникновения

которого составляет 0,63 на 1000 родов (ДИ 95 % 0,51-0,78) [152, 294]. Факторами риска HELLP синдрома являются: возраст более 30 лет (OR=1,63), первая беременность (OR=2,96), использование ВРТ (OR=8,29) и многоплодие (OR=9,19). Средний срок беременности при родах составляет 33,8 недели, у большинства (89,2%) беременность заканчивается проведением экстренного кесарева сечения [207, 294].

По данным А.М. Maged et al. [291], HELLP синдром ассоциируется с высокой частотой заболеваемости и смертности матери от отека легких и множественных повреждений органов, заболеваемости плода (ЗР, респираторным дистресс-синдромом, внутрижелудочковыми кровоизлияниями и сепсисом) и, как следствие, к его гибели.

К опасным осложнениям многоплодной беременности относится перипартальная кардиомиопатия (ППКМП), приводящая к смерти на поздних сроках беременности или в первые месяцы после родов от сердечной недостаточности (СН) у ранее здоровых женщин [49, 251, 252, 300, 384, 417]. В Швеции болезни сердца (СН и ППКМП) вызывают 8,2 смерти на 100 000 родов [215]. В Европе ППКМП во время беременности также составляет значительную часть материнской заболеваемости и смертности [384].

Известно, что многоплодная беременность сопровождается ложными железодефицитными состояниями, связанными с относительной гиперволемией, которая при многоплодии более выражена, чем при одноплодной беременности [324]. Кроме того, повышенная потребность в микроэлементах для формирования и роста нескольких плодов, а также истощение ограниченных запасов железа вследствие значительного увеличения эритропоэза приводят к истинным железодефицитным состояниям. Также стоит подчеркнуть возможный вклад латентного дефицита железа, имеющегося еще до наступления беременности, что зачастую не учитывается даже при проведении прегравидарной подготовки. В связи с чем, у 50-100% беременных с многоплодием, начиная со II триместра, развивается

железодефицитной анемии (ЖДА) [42, 382], что несет крайне неблагоприятные последствия как для матери, так и для плода.

По данным ряда авторов [28, 68, 105], выраженная анемия (уровень гемоглобина менее 80-90 г/л) приводила к нарушению миелинизации нервных волокон плодов, а также повышала риск задержки роста плода в 2 раза, преждевременных родов – на 60%, внутриутробной гибели плода – в 3 раза, преэклампсии – в 2 раза.

Y. Ru et al. [361] изучили влияние дефицита железа на исходы многоплодной беременности (2-4 плода) и родов. Установлено, что выраженность железодефицита тканей ($sTfR > 8,5$ мг/л) увеличивалась, начиная с 24 недели (9,6%), вплоть до родов (23%; $p=0,03$). Пациентки с истощенными запасами железа ($SF < 12$ мкг/л, $n = 20$) во время беременности имели в 2 раза больший риск возникновения анемии в родах, которая все-таки развилась у 44,6% обследованных (у 37/83).

Учитывая негативное влияние ЖДА на течение и исходы многоплодной беременности, усилия многих ученых направлены на коррекцию этого состояния. В исследовании S. Shinar et al. [382] оценены уровни гемоглобина и ферритина на 32 неделе, а также в послеродовом периоде, вес при рождении, число наступления преждевременных родов, побочные эффекты. Авторы сделали вывод, что при многоплодной беременности, осложненной железодефицитной анемией, удвоение дозы железа повышает содержание гемоглобина и ферритина без увеличения частоты побочных эффектов. В то же время, в другой работе [137] показано, что удвоение профилактической дозы железа у беременных с двойней положительно влияло лишь на уровень ферритина, число побочных эффектов росло.

При многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, увеличивается риск развития не только анемии, но и ряда других осложнений. В исследовании Н.В. Александровой [2] было продемонстрировано повышение в 1,8 раз частоты развития гестационного сахарного диабета при индуцированной многоплодной беременности, по

сравнению со спонтанным многоплодием, что, по мнению автора, обусловлено эндокринными факторами бесплодия и высоким ИМТ у пациенток, перенесших ЭКО. Кроме того, манифестации ГСД была связана с введением больших доз гормональных препаратов при стимуляции суперовуляции. Зависимости частоты возникновения ГСД от метода ВРТ Александровой [2] не выявлено. Другие исследователи [290] связали возникновение ГСД с увеличением плацентарной ткани при многоплодии. При тройнях они отмечали повышение плацентарной продукции диабетогенных гормонов и, как следствие, развитие ГСД.

В работах клиницистов отмечено, ГСД опасен развитием диабетической фетопатии, а также ряда осложнений: преэклампсической токсемии, эклампсии, отеков, протеинурии, гипертензии, многоводия, инфекций мочевыводящей системы, анемии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременных родов, материнского травматизма во время родов, перинатальных потерь, гиповитарного некроза (синдром Шихана), рецидивирующих вульвовагинитов [2, 361]. Представляет интерес мнение L. Niersch et al. [250], согласно которому, при многоплодии, в отличие от одноплодной беременности, ГСД не повышает частоту гипертензивных осложнений, заболеваемость органов дыхания и вероятность выявления гипогликемии у новорожденных, а также частоту госпитализации детей в ОРИТН.

Актуальным сегодня является проблема терапии ГСД. Так, первым лечебным шагом при ГСД является диета со сниженным количеством жиров и адекватная физическая активность, при неэффективности которой рекомендуется режим инсулинотерапии, максимально имитирующий физиологическую секрецию инсулина здорового человека [62,63, 76, 228, 198].

На сегодняшний день частота наступления преждевременных родов при многоплодии достаточно высока, при двойне достигает 46%, при тройне – 100% [70, 97, 109, 261, 265, 293, 307, 439]. Так, при двойне роды наступают в срок 36-37 нед., при тройне - 33,5 нед., при четырехплодии - 31 нед., что

приводит к развитию у новорожденных гипотрофии, асфиксии, синдрома дыхательных и церебральных расстройств [3, 75, 93, 105, 124, 225, 257, 436]. После ЭКО в 20-30% наблюдений преждевременно заканчивается даже одноплодная беременность [265, 293, 261]. Т.Т. Kanninen [263] к причинам преждевременных родов после ВРТ отнесли иммунологические факторы.

Высокую частоту преждевременных родов (16,8-27,4%) при многоплодной беременности после применения ВРТ единогласно отмечали как отечественные [69, 75, 93, 105, 113, 124], так и зарубежные авторы [148, 261, 436]. В Нидерландах за период 2000-2007 гг. 50% беременных с многоплодием были родоразрешены до 37 недели гестации, 9% - до 32 недели [372]. В США эти показатели составили 60% и 12%, соответственно, в то время как при одноплодной беременности они были на порядок ниже – 10% и 1% соответственно [302].

Рядом авторов [12-14, 47, 153] выделены три основных причины ПР при двойнях: 1) спонтанное начало родовой деятельности; 2) ПР после преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО); 3) ятрогенные ПР по показаниям. Было показано, что ПРПО осложняет до 8% беременностей двойней, из которых 15-20% происходят до формирования жизнеспособного плода [257, 376].

Д.С. Спиридонов [110] в своем исследовании доказал, что факторами риска экстремально ранних преждевременных родов при индуцированном многоплодии являются преэклампсия, предлежание и преждевременная отслойка плаценты, МХ двойня, синдром фето-фетальной трансфузии. По данным Л.Г. Сичинава [105], преждевременные роды в сроки до 32 недель происходят у 1% пациенток с одноплодной беременностью, у 5% – с дихориальной двойней и 10% – с монохориальной двойней.

Частота наступления преждевременных родов при двойнях достигает 60% и является основным фактором перинатальной заболеваемости и смертности [180]. L.J. Salomon et al. [367] выявили разницу в риске наступления преждевременных родов при различных типах плацентации (би-

или монохориальный). Авторами установлено, что частота преждевременных родов в 24-32 недели при монохориальной двойне в 2 раза превышает таковую при дихориальной.

При изучении исходов беременности важной является оценка перинатальной смертности [120]. В исследовании R. Klemetti et al. [270] выявлено, что у детей, рожденных в программах ЭКО, этот показатель повышается в 2 раза, по сравнению с таковым в популяции или в группе самопроизвольно зачатых. Однако позже было доказано, что на уровень перинатальной смертности влияет не ВРТ, а недоношенность при многоплодии [27, 45].

G. Saccone et al. [365] показали, что риск внутриутробной гибели плодов значительно повышался при разнице в массе плодов $\geq 20\%$ (ОШ = 2,4; 95% ДИ от 1,1 до 5,6, $p = 0,050$) и $\geq 30\%$ (ОШ = 4,4; 95% ДИ от 1,3 до 14,4, $p = 0,001$). Клиницисты сделали вывод, что многоплодная беременность с дискордантным ростом плодов $\geq 20\%$ подвержена повышенному риску гибели плода, что подтверждено в работах других исследователей [186, 332, 438]. S.R. Murray et al. [318] выполнили обследование 7420 близнецов, родившихся в период с 1950 по 2013 год на севере Шотландии. Показатель мертворождений составил 3,67%, смертности новорожденных - 3,68%. Было установлено, что ПР до 37 недель и МХ тип плацентации увеличивали перинатальную смертность в 2 раза.

P.L. Ward et al. [416] пришли к заключению о том, что в случае гибели одного близнеца из дихориальной двойни повышается частота наступления преждевременных родов. Увеличение заболеваемости новорожденных обусловлено недоношенностью. Кроме того, было установлено, что частота неблагоприятных неонатальных исходов находится в обратной зависимости от числа плодов [160, 418]. Риск наступления ПР на сроке до 32 недели, вероятность рождения ребенка с низкой массой тела (менее 1500 г) или гибели детей выше при тройнях, чем при двойнях [244].

Таким образом, как показал анализ данных литературы, многоплодная беременность ассоциируется с увеличением риска практически всех осложнений. Многоплодие также повышает частоту преждевременных, в том числе сверхранних, родов. Применение ВРТ за счет гормональной нагрузки, культивирования эмбрионов, нарушающего физиологические процессы плацентации и изменяющего развитие хориона на его самых ранних этапах, а также нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока усугубляет риски возникновения осложнений и ухудшает перинатальные исходы многоплодной беременности. Все вышеперечисленное требует разработки персонифицированного алгоритма обследования и ведения беременных многоплодием, а также подтверждает целесообразность выполнения данного исследования.

1.3. Ультразвуковая диагностика осложнений многоплодной беременности

Особое внимание в литературе [46, 78, 105, 107, 159, 192, 214, 223, 346, 402, 443] уделяется вопросам УЗ диагностики многоплодной беременности и раннему выявлению развивающихся осложнений. При многоплодной беременности авторами проводилась оценка типа плацентации на основании изучения следующих критериев: количества плодных яиц, числа эмбрионов в плодном яйце, толщины межплодовой перегородки, а также специфических ультразвуковых маркеров [42, 55, 71, 96, 125, 127, 192, 331].

Специфическим УЗ критерием ДХ типа плацентации является так называемый λ -признак [80, 86]. Оптимальным сроком для определения хориальности считаются 11-14 недели беременности, когда при выявлении единой «плацентарной массы» можно дифференцировать единственную плаценту (монохориальная двойня) от двух слившихся (дихориальная двойня). После 15-16 недель диагностическая значимость λ -признака снижается. Однако его визуализация на любом сроке при УЗИ указывает на дихориальный тип плацентации. На более поздних сроках определение типа плацентации

авторами основывалось на изучении пола плодов, толщины межплодовой перегородки, числа плацент, а также различий в их созревании [105].

Важным аспектом УЗ-диагностики является определение состояния шейки матки. По мнению О.Н. Беспаловой и соавт. [10] при оценке длины шейки матки результаты трансабдоминального УЗИ отличаются от результатов трансвагинального: цервикальный канал в среднем на 0,5–0,8 см длиннее. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия является «золотым стандартом» для измерения шейки матки, так как позволяет более точно визуализировать область внутреннего и наружного зева, определить длину шейки матки, определить форму и степень расширения внутреннего зева и цервикального канала и помогает избежать многих ошибок трансабдоминального измерения.

Как показано в работе А.А. Герасимовой [20], изучившей истории болезни 150 пациенток с одноплодной беременностью и 200 беременных с двойней, отличительной особенностью состояния шейки матки при многоплодии являлось ее более быстрое укорочение после 24 недель по сравнению с одноплодной беременностью: скорость укорочения в эти сроки составила 1,43 и 0,58 мм/неделя, соответственно. Критическим сроком для оценки риска преждевременных родов при многоплодной беременности автор считала 22-24 недели, что отличалось от сроков для одноплодной беременности (16-18 недель).

X.F. Zuo et al. [443] оценили прогностическое значение длины шейки матки, измеренной при помощи трансвагинального УЗИ, в наступлении преждевременных родов во II (20-24 недели) и III триместрах (28-32 недели) у 490 беременных с двойней. Было установлено, что прогностическим критерием наступления ПР ранее 32 и 34 недели была длина шейки матки на 20-24 неделе $\leq 36,5$ мм и $\leq 33,5$ мм, а также на 28-32 неделе $\leq 17,5$ мм и $\leq 18,5$ мм, соответственно. Выводы: трансвагинальная УЗ оценка длины шейки матки во II и III триместрах является предиктором ПР при двойне.

По данным N. Prodan et al. [346] преждевременные роды в течение семи дней после госпитализации произошли у 8,9% беременных, 32,9% - родили до 34 недель беременности. Длина шейки матки у всех наблюдаемых, в среднем, составила 17,0 мм. При значении этого показателя <10 мм, 10,0-14,9 мм, 15,0-19,9 мм, 20,0-24,9 мм и >25,0 мм роды в течение семи дней после первичного обследования произошли у 29,0%, 10,6%, 4,2%, 6,3% и 0% наблюдаемых, соответственно. Авторы сделали вывод, что УЗ оценка длины шейки матки может быть полезна для прогнозирования ПР в течение семи дней с момента появления симптомов у женщин с двойней.

Как показано в работах большинства исследователей, УЗИ позволяет с достаточно высокой степенью достоверности предположить как массу плодов, так и степень диссоциации [25, 71, 96, 103, 192, 194, 248, 414]. Разница в предполагаемой массе плодов по данным УЗИ является наиболее точным диагностическим критерием диссоциации плодов: чувствительность достигает 100%, а специфичность – 95,7% [259, 319, 363].

Л.Г. Сичинава и соавт. [103] дискордантность плодов и ее степень ($\leq 10\%$, $>10\%$, $\leq 15\%$, $>15\%$, $\leq 20\%$, $>20\%$, $\leq 25\%$, $>25\%$) предложили рассчитывать по формуле: $M_b - M_m / M_b$, где M_b – масса большего плода, M_m – масса меньшего плода. По данным авторов, частота задержки роста (ЗР) дискордантных по массе плодов из МХ двойни составила 27,3% (30 из 110 плодов), у 18 (из 30) плодов степень ЗР оценивалась ниже 5 %. Наибольшая частота ЗР (у 47,6%) отмечена при максимальной степени дискордантности ($>25\%$), в то время как в популяции двоен частота ЗР не превышает 25%.

Однако, по мнению Ю.Э. Доброхотовой и соавт [25], недостатком такого расчета является то, что он не учитывает соответствие масс плодов сроку гестации. Гораздо большее значение, чем констатация факта диссоциации, имеет сама по себе масса плода при рождении, то есть наличие или отсутствие ЗР у меньшего плода, считают Ю.Э. Доброхотова и соавт. [25]. Клиницисты в своем исследовании отвечают на вопрос: что же считать ЗРП при двойне? Известно, что новорожденные при многоплодии существенно меньше детей,

рожденных при одноплодной беременности. Некоторые исследователи, несмотря на этот факт, для оценки соответствия роста близнецов гестационному сроку предлагают применять номограммы для одноплодных беременностей, считая пороговым значением для ЗРП при двойне 5-ю перцентиль для одноплодных беременностей [71, 315].

Ю.Э. Доброхотова и соавт. [25] уверены, что необходимо использовать специфические номограммы для многоплодных беременностей [246]. Важнейшим моментом, по мнению авторов, является выявление ЗРП среди меньших плодов. При отсутствии ЗРП использование термина диссоциированная двойня может повлечь за собой избыточно агрессивную тактику. Клиницисты убеждены, что ставить диагноз «диссоциированная двойня» следует только при наличии ЗР у меньшего плода. Это позволит выделять пациенток действительно высокого риска.

Также в литературе обсуждаются альтернативные методы выявления дискордантности, например, разница в окружностях живота плодов более 20 мм [71, 169, 194]. I. Musilová et al. [319] сообщили о диагностике диссоциации между близнецами по обнаружению достоверных различий (более 25%) в пульсационном индексе в средней мозговой артерии с чувствительностью метода 85,7%, специфичностью - 77,9%.

Важное значение в оценке состояния плода при ЗРП принадлежит доплерографии [42, 55, 71, 96, 125, 127, 194, 237], позволяющей оценить риск наступления таких гестационных осложнений, как ПЭ и ЗРП.

Следовательно, анализ данных литературы продемонстрировал, что, несмотря на достаточный накопленный опыт УЗ диагностики осложнений при многоплодной беременности, остаются нерешенными ряд вопросов, в первую очередь, не выделены дополнительные ультразвуковые критерии состояния шейки матки для своевременного формирования группы повышенного риска наступления преждевременных родов при многоплодии после применения ВРТ. Также четко не сформулированы ультразвуковые критерии

диссоциированного развития плодов при многоплодии, что важно для выбора тактики ведения таких беременных.

1.4. Ведение родов при многоплодной беременности

Оптимизация сроков родов является ключевой стратегией снижения перинатальной смертности и заболеваемости при многоплодной беременности. В клинических рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK, NICE) с целью снижения перинатальной смертности и других неблагоприятных исходов при многоплодии рекомендуется тактика проведения плановых родов с 37 недель при ДХ беременности, с 36 недель - при МХ [157, 181, 310, 359, 397, 411].

По данным исследователей [70, 97, 109, 219, 261, 265, 274, 293], ведение многоплодных родов возможно через естественные родовые пути, однако следует учитывать, что увеличение интервала между рождением первого и последующих плодов влияет на их состояние и поэтому весьма обосновано.

При этом одни исследователи [136, 299] показали, что длительность интервала не имеет клинического значения, в связи с чем отсутствует необходимость устанавливать его критическое значение. По мнению большинства авторов во избежание развития ацидоза у вторых новорожденных из двоен при естественных родах длительность интервал между рождением первого и второго близнеца оценивать все же необходимо, и она не должна превышать 15-30 минут [149, 163, 172, 287, 387, 388].

Н.Р. Ахмадеев и соавт. [5] и М. Smith-Levitin et al. [386] уверены, что критической можно считать длительность интервала между рождением первого и второго близнецов из ДХДА двойни 4 часа при наличии целого плодного пузыря второго плода, а также при отсутствии признаков внутриутробной гипоксии, активных или болезненных потуг, наружного кровотечения и признаков формирования ретроплацентарной гематомы.

В то же время, в литературе имеются сообщения о более длительном увеличении интервала (на несколько дней) между рождением первого и второго ребенка [153]. Как показано в ряде исследований, более длительное увеличение интервала возможно, если первый близнец рождается недоношенным, но жизнеспособным. Поскольку неонатальная заболеваемость и смертность зависят от гестационного возраста при рождении, целью увеличения интервала является улучшение исходов родов для второго близнеца [163, 176, 213, 256, 273, 393].

S. Cao et al. [176] сообщили об уникальном случае проведения оперативных отсроченных родов у 21-летней беременной с ДХДА двойней и произошедшим ПРПО. Один близнец весом 528 г по УЗИ был рожден посредством операции кесарево сечение, второго - оставили в матке на 10 дней. Пациентке на весь период наблюдения назначены токолитики, антибиотики, стероидные препараты и сульфата магния, по истечении 10 дней выполнено повторное кесарево сечение, с успехом.

Как показал анализ данных литературы [163, 176, 256, 273, 393], отсроченные интервальные роды проводят, в основном, при ДХ типе плацентации. МХ тип является противопоказанием к отсроченным родам, так как сосудистые анастомозы в сохраненной плаценте могут вызвать осложнения у оставшегося плода, в связи с чем повышается риск развития хориоамнионита и гибели плода [342]. Тем не менее, за последние 20 лет было описано около десяти случаев проведения отсроченных родов у монохориальных диамниотических близнецов, но только несколько из них указывают на успешный неонатальный исход [142, 153, 161, 262, 403, 433].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что частота преждевременных родов и перинатальная смертность повышаются с увеличением количества вынашиваемых плодов, и при беременности тройней эти показатели существенно выше, чем при двойнях или одноплодной беременности [174, 229, 337, 437].

Согласно мнению большинства авторов, риск наступления преждевременных родов до 32 недели и рождения ребенка с массой тела менее 1500 г был в три раза выше для троен по сравнению с двойней [244, 378]. При этом многие авторы сообщают об ухудшении перинатальных исходов при тройнях после ЭКО, по сравнению со спонтанным многоплодием [377], другие отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы [313, 348].

Поэтому, как показали данные литературы [428, 441], при беременности тройнями в большинстве случаев проводится плановое кесарево сечение. Попытка вагинального родоразрешения при тройнях связана с более высоким уровнем мертворождения, а также повышенным риском неонатальной заболеваемости и смертности [410]. В работе J.R. Larpen et al. [278] исход вагинальных родов при тройнях был успешным лишь в 16,7% наблюдениях; в то же время, отмечена более высокая частота переливания крови матери и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) новорожденному, что ставит под сомнение полезность естественных родов при тройнях. Не удивительно, что в исследовании Y. Zipori et al [441] после сокращения троен до близнецов отмечена более низкая частота выполнения кесарева сечения (61,4%), по сравнению с группой нередуцированных троен (90,5%). Н.А. Макацария [68] и В.М. Болотских и соавт. [12] уверены, что не только тройни, но и МХ двойни необходимо родоразрешать оперативно.

По данным И.Ф. Фаткуллина и соавт. [117], при необходимости родоразрешить многоплодную беременность путем кесарева сечения оптимально извлекать новорожденных в целом плодном пузыре, что позволяет не только уменьшить натальную травму плодов, но и снизить интраоперационную кровопотерю. При этом важно сохранить целостность плодных пузырей при выполнении разреза на матке.

Сегодня доказано, что многоплодная беременность является фактором риска развития кровотечения во время беременности, родов и послеродового периода, а также проведения гистерэктомии в качестве хирургического гемостаза [289]. По данным Н.Р. Ахмадеева и соавт. [5], средняя кровопотеря

во время родов при многоплодии составляет 500 мл, что в 2 раза больше, чем при родах одним плодом. Среди основных причин послеродовых кровотечений при многоплодии авторы выделили гипотонию и атонию матки, к предрасполагающим факторам отнесли размеры плодов и плацент, большое количество околоплодных вод, приводящее к перерастяжению стенок матки.

По мнению В.С. Young, В.Ж. Wylie [431] потеря крови в родах при многоплодии увеличивается вследствие больших размеров плацентарной площадки либо из-за наличия МХ типа плацентации. При этом на открытых сосудах плацентарной площадки из-за низкой сократительной способности матки не успевают сформироваться тромбы, что предрасполагает к увеличению продолжительности кровотечения.

Весомая роль в патогенезе послеродовых кровотечений отводится изменениям гемостаза при многоплодной беременности [5]. Его активность значительно повышается по сравнению с одноплодной беременностью, о чем свидетельствуют увеличение уровня D-димера и продуктов деградации фибрина, а также понижение концентрации фибриногена в III триместре [424]. Ускоренная реактивность тромбоцитов во II триместре многоплодной беременности приводит к значительному снижению их числа в III триместре; истощение факторов свертывания крови и тромбоцитов способствует повышению риска кровотечений в родах [406].

Ряд авторов [5, 211, 391] с целью профилактики кровотечений при многоплодии в послеродовом периоде рекомендовали вводить утеротоники: окситоцин, карбетоцин и мизопропрост. По данным G. Westhoff et al. [420], применение окситоцина в третьем периоде родов уменьшает объем кровопотери на 500 мл и более. А.Е. Elbohoty et al. [211] подтвердили, что окситоцин высоко эффективен при проведении кесарева сечения, снижая частоту послеоперационных гипотонических кровотечений. Эффективность комбинации транексамовой кислоты с утеротониками в профилактике кровотечений в послеродовом периоде у пациенток с

многоплодной беременностью отмечена как при вагинальных, так и при оперативных родах [135, 383].

Следовательно, как показал анализ данных литературы, проблема ведения родов при многоплодии не теряет своей актуальности и имеет много нерешенных аспектов. Среди клиницистов отсутствует единая точка зрения в отношении метода ведения родов при тройнях. Также широко дискутируется длительность интервала между рождением первого и второго ребенка, что подтверждает целесообразность выполнения данной работы.

1.5. Состояние детей, рожденных при многоплодной беременности

Первые исследования, посвященные изучению состояния новорожденных после ВРТ, были выполнены в конце прошлого века. В.О. Бахтиарова [8] у 90,5% таких детей диагностировала асфиксию при рождении, у 53,6% - неврологические изменения, у 29,3% - задержку внутриутробного развития. Позже В.О. Атласов [4] показал, что состояние здоровья новорожденных после ЭКО, действительно, отличается от общепопуляционных показателей: недоношенность была отмечена у 24,6% детей, рожденных после ЭКО; малый вес (менее 1500 г) — у 6,2%; легкая асфиксия — у 4,3%.

Современными исследователями подтверждено [3], что дети, рожденные в программах ЭКО, чаще имеют низкий (9,5%) и очень низкий (2,5%) вес, по сравнению с новорожденным, зачатыми спонтанно (3,8% и 0,99%, соответственно); перинатальная смертность составляет 1,9% и 1,1%, соответственно. По данным Л.С. Эверт и соавт. [126], дети, рожденные после использования ВРТ, имеют повышенный риск развития различных неблагоприятных для здоровья состояний, включая низкую оценку по шкале Апгар, осложнения неонатальной адаптации, ВЖК, как следствие, высокую частоту госпитализации в ОРИТН, более длительное пребывание в клинике и более частые госпитализации в последующем.

В своей работе С.С. Суслова и соавт. [111] продемонстрировали, что недоношенные дети чаще рождаются у женщин, многоплодная беременность у которых наступила после применения ВРТ (у 48%), по сравнению с самопроизвольным многоплодием (у 4,1%). Клиническое состояние детей, рожденных в программах ЭКО, было удовлетворительным в 1,6 раза реже, чем в контрольной группе; 46,9% детей после использования ВРТ родились в состоянии дистресса, в то же время, после естественного зачатия асфиксия наблюдалась лишь в одном случае. Среди возможных причин негативных исходов ВРТ А. Сазонова [95] выделила заболевания матери, методы лечения бесплодия, гормональную стимуляцию и несовершенство технологий культивирования эмбрионов.

Ю.В. Черненко и соавт. [122] оценили здоровье 83 недоношенных детей (34 двойня и 5 троен) от многоплодной беременности после применения ВРТ (n=139). 19 из 83 детей родились на 22–28 неделях гестации; 23 – на 29–32; 41 – на 33–36. Асфиксия при рождении выявлена у 100% недоношенных, из них асфиксия тяжелой степени (менее 3 баллов по шкале Апгар) зарегистрирована у 30%, средней степени тяжести (4–6 баллов) – у 55%, легкой степени (7–8 баллов) – у 15%. Дыхательная недостаточность (ДН) при рождении диагностирована в 87,3 % наблюдениях: ДН 1-й степени – у 19%, ДН 2-й степени – у 51,5%, 3-й степени – у 29,5%. Все недоношенные дети при рождении поступили в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей либо в ОРИТН. Респираторная терапия при рождении проводилась у 75 из 83 (87,3%) недоношенных, рожденных в результате применения ВРТ. На ИВЛ находилось 24 ребенка, назальное непрерывное положительное давление (continuous positive airway pressure, CPAP) проводилось 42 детям, дотация увлажненного кислорода - 17. Ю.В. Черненко и соавт. [122] выявлены факторы риска, неблагоприятно влияющие на плод при применении методов ВРТ: зрелый возраст матери, фармакологическое воздействие, многоплодная беременность.

Ряд клиницистов уверены [90, 160, 266, 314, 334, 347, 353, 418, 441], что при многоплодии частота неблагоприятных неонатальных исходов находится в обратной зависимости от числа плодов. Так, у близнецов после редукции тройни отмечался более низкий уровень неонатальной заболеваемости и смертности по сравнению с сохраненными тройнями [191, 254, 441]. По данным Н.А. Макария [68], близнецы в 5 раз чаще погибают в течение первого месяца жизни, а тройняшки – в 15 раз чаще, чем дети от одноплодной беременности.

По мнению других исследователей [16, 42, 71, 97, 96, 105, 123, 131, 189, 320], перинатальные исходы при многоплодии определяются, в большей степени, не зиготностью, а хориальностью. Наиболее неблагоприятной в плане перинатальных осложнений является монохориальная многоплодная беременность, которая встречается у 65% однояйцевых двоен. Перинатальная смертность при монохориальной двойне в 3-4 раза превышает таковую при дихориальной, частота преждевременных родов до 32 нед. почти в 2 раза выше при монохориальном типе плацентации – 9,2% и 5,5% [105].

Сегодня много споров среди ученых разгорается вокруг развития врожденных пороков после применения ВРТ. Эта проблемы стала актуальной в конце прошлого века, когда в 1987 году Р.А. Lancaster [277] впервые сообщил, что после ЭКО рождаются дети с нарушением развития нервной трубки и аномалиями расположения сосудов. В дальнейшем было установлено, что после использования ВРТ детей с врожденными пороками рождается больше на 30%, по сравнению со спонтанной беременностью [247].

Позже в многочисленных исследованиях выявлена взаимосвязь использования ВРТ с последующим развитием гипоспадии, пороков развития нервной трубки, желудочно-кишечного тракта, костномышечной, мочеполовой и сердечно-сосудистой систем [272, 275, 326].

А.С. Moll et al. [309] изучили причины 95% всех ретинобластом у детей в Нидерландах. Было установлено, что у 5 наблюдаемых опухоль возникла после применения ВРТ, что превысило ожидаемую заболеваемость (0,7

случаев). Повышение риска развития онкологических заболеваний при использовании ВРТ авторы связали с применением гормональных препаратов для лечения бесплодия.

Ряд клиницистов [271, 280] диагностировали психические расстройства у детей, рожденных после применения ВРТ: аутизм, умственную отсталость различной степени и нарушения поведения.

В то же время, данные многих современных исследований говорят об обратном: не найдено различий в уровне физического и интеллектуального развития детей, рожденных после ЭКО, по сравнению с зачатыми самопроизвольно [178, 343]. По данным М.А. Киселевой [45] большинство доношенных детей, рожденных после ЭКО, имели нормальные показатели физического и нервно-психического развития, 75% детей имели I-II группу здоровья. Не выявлено каких-либо специфических расстройств здоровья в анамнезе у детей, рожденных в результате применения ВРТ.

Особый интерес представляют работы, посвященные изучению влияния различных видов ВРТ на перинатальные исходы. Имеются сведения ряда авторов, о том, криоконсервация эмбрионов за счет использования blastocyst хорошего качества улучшает исходы, по сравнению со «свежими» переносами. Так, в исследовании Н.В. Александровой [2] показано, что при переносе витрифицированных эмбрионов средняя масса новорожденных была выше, чем при переносе нативных эмбрионов в программе ЭКО и ИКСИ как в группе одноплодной беременности, так и при многоплодии.

Как доказано рядом авторов [166, 139, 312], применение большого количества гормональных препаратов при стимуляции суперовуляции оказывает негативное влияние на фетоплацентарный комплекс, по сравнению с криопереносами, нарушая рецептивность эндометрия, процессы имплантации и плацентации. Ю.В. Черненко и соавт. [122] установили, что у недоношенных детей, рожденных от многоплодной беременности, наступившей в криопотоколах ЭКО, по сравнению со «свежими» переносами, была ниже частота общей заболеваемости и неврологических

нарушений, но выше число аномалий развития и множественных стигм дисэмбриогенеза.

В современной литературе отмечены ряд других недостатков криопротоколов. Помимо возможного повреждения или гибели эмбриона при замораживании и оттаивании, присутствия дополнительных финансовых затрат, наличия эмоциональных переживаний пациентки в связи с отсрочкой имплантации, в криопротоколах отмечается повышение вероятности рождения крупного ребенка и ассоциированным с макросомией риском развития асфиксии в родах, дистоции плечиков, гипогликемии, легочной недостаточности и смертности [195, 284, 292]. По данным А. Сазоновой [95] и А. Pinborg et al. [339], причиной развития макросомии в криопротоколах могли стать эпигенетические модификации генома вследствие заморозки, проявляющиеся нарушениями метаболизма глюкозы.

Следовательно, анализ литературы продемонстрировал, что многоплодие ухудшает перинатальные исходы. При этом отмечена корреляция с хориальностью, недоношенностью и числом плодов. В отношении влияния ВРТ на перинатальные исходы единого мнения среди ученых нет. Персонализированный подход к обследованию и ведению беременных с многоплодием, выбор оправданной тактики позволит улучшить состояние новорожденных, снизить перинатальную заболеваемость и смертность, что подтверждает целесообразность данного исследования.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Настоящая работа выполнена за период с 2009-2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН М.А. Курцер), расположенной на базе ГУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» (ЦПСР) Департамента здравоохранения г. Москвы [главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич] и Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя») [главный врач – Т.О. Нормантович].

В ходе проведенного исследования были оценены течение и исходы беременности у 815 беременных, из них у 758 пациенток с многоплодием: 335 (44,2%) – наступившем после ВРТ, 423 (55,8%) – со спонтанным многоплодием, в том числе 20 – после стимуляции овуляции, 6 – после инсеминации. В зависимости от порядкового номера многоплодия и характера наступления беременности все были подразделены на 5 групп (рис. 2.1):

- ✓ в I группу включены 403 (53,2%) наблюдаемых со спонтанной дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней;
- ✓ во II группу вошли 20 (2,6%) пациенток со спонтанными трех- и четырехплодной беременностями;
- ✓ III группу сформировали 266 (35,1%) обследованных с индуцированной ДХДА двойней;
- ✓ в IV группу включены 69 (9,1%) беременных с тремя и четырьмя плодами, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ;
- ✓ в V группу вошли 58 пациенток с одноплодной беременностью после ВРТ.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.1.

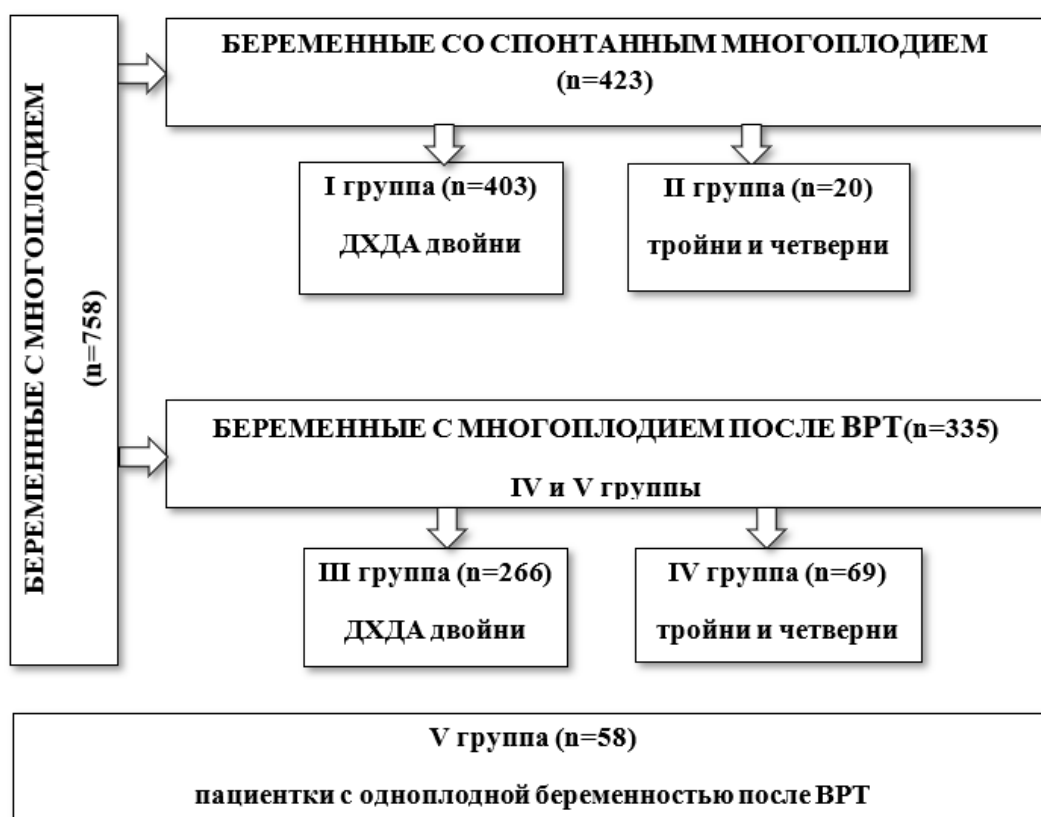


Рис. 2.1. Дизайн исследования

Итого, течение и исходы беременности двойней изучены у 669 (88,3%) пациенток, тройней – у 82 (10,8%), четырехплодием – у 7 (0,9%) [рис. 2.2].

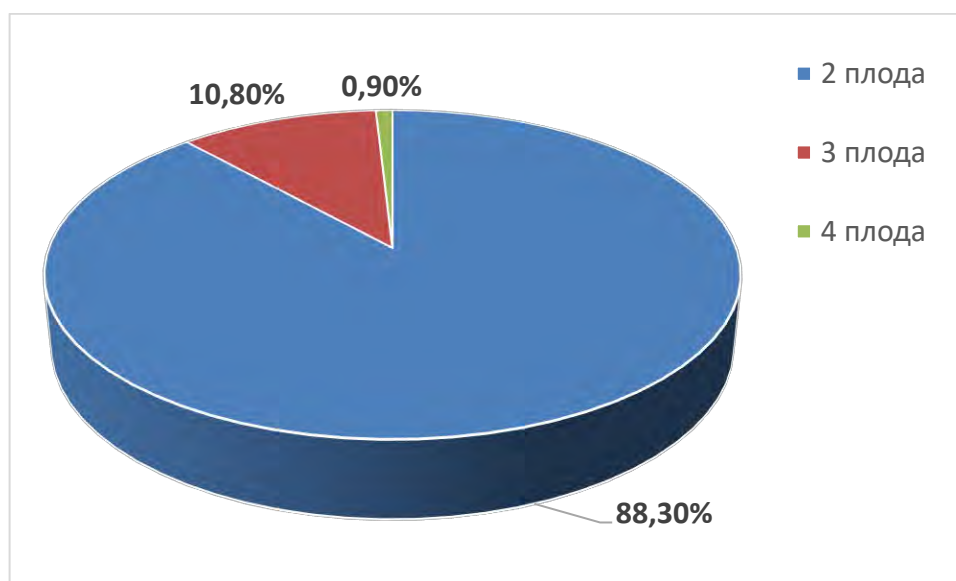


Рис. 2.2. Количество пациенток с двумя, тремя и четырьмя плодами

У 335 пациенток с 2-4 плодами III и IV групп, а также у всех 58 пациенток V группы для наступления беременности применялись ВРТ (рис. 2.3).

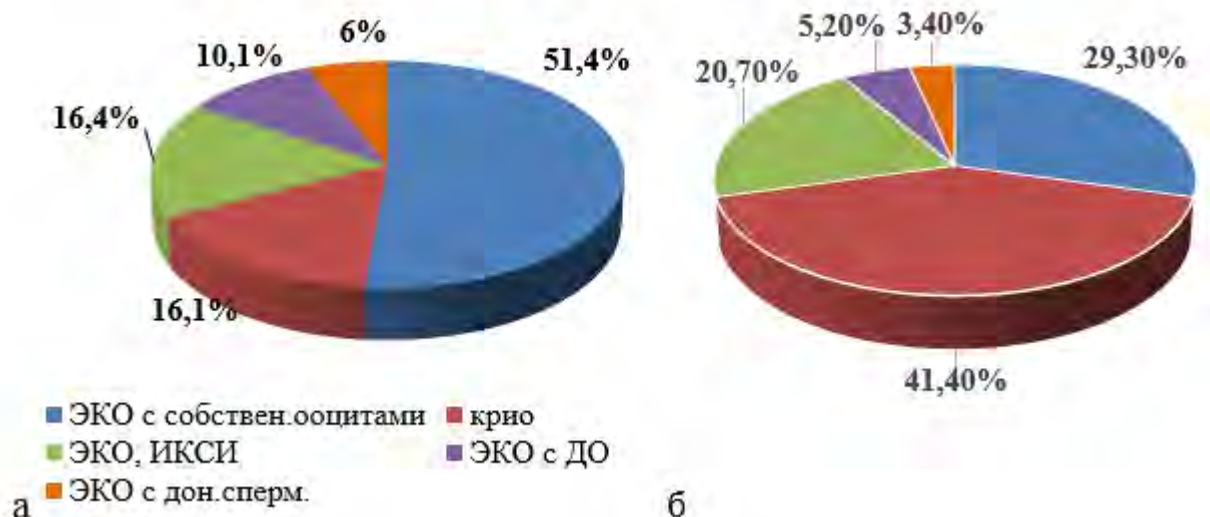


Рис. 2.3. ВРТ, применяемые у пациенток III-IV (а) и V (б) групп

У 301 пациентки с многоплодием и у 55 беременных с одноплодной беременностью выполнено ЭКО с собственными ооцитами, в том числе у 16,1% и 41,4%, соответственно – ЭКО и перенос витрифицированных эмбрионов/эмбриона, у 16,4% и 20,7% – ЭКО и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (IntraCytoplasmic Sperm Injection [ICSI], ИКСИ), у 6% и 3,4% – ЭКО с донорской спермой; у 34 (10,1%) и 3 (5,2%) - произведено ЭКО с донорскими ооцитами (ДО).

Критериями включения в исследование были: наступление многоплодной беременности после естественного зачатия, стимуляции овуляции, внутриматочной инсеминации; одноплодная и многоплодная беременности после ЭКО; беременность одним, двумя, тремя или четырьмя плодами; беременность с ДХ типом плацентации. Критерии исключения: суррогатное материнство, многоплодная беременность высокого порядка (пять и более плодов), монохориальные двойни, спонтанная одноплодная беременность, репродуктивные потери в I триместре.

Возраст 816 пациенток I-V групп на момент обследования варьировал в пределах 17-52 лет, в среднем, составляя $30,2 \pm 5,2$ лет. У большинства (594 из 816; 72,8%) он соответствовал интервалу 25-35 лет (рис. 2.4).

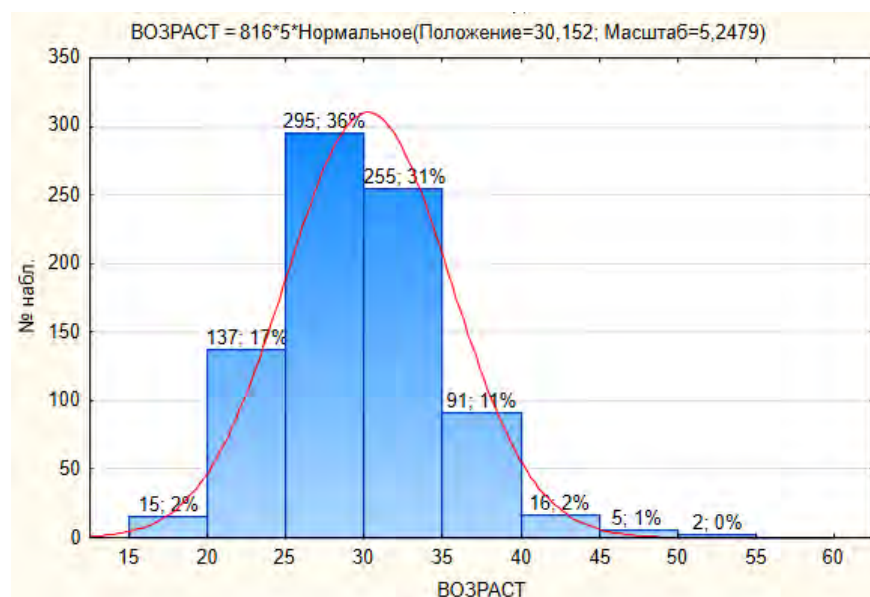


Рис. 2.4. Возрастная характеристика 816 беременных с многоплодием, включенных в исследование

Исходный вес 816 пациенток I-V групп варьировал в пределах 42-155 кг, в среднем, составляя $63,1 \pm 11,8$ кг. Исходный индекс массы тела (ИМТ) у 816 пациенток варьировал в пределах $16,0$ - $53,6$ кг/м², в среднем, составляя $22,7 \pm 4,1$ кг/м².

На момент обследования патология желудочно-кишечного тракта (желчно-каменная болезнь, хронический холецистит, хронический гастрит) отмечена у 90 из 816 (11%) беременных I-V групп, варикозное расширение вен нижних конечностей – у 73 (8,9%), наследственные тромбофилии (полиморфизмов генов протромбина, фибриногена, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа) - у 45 (5,5%), болезни почек (хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, хронический цистит, удвоение почки) – у 26 (3,2%), артериальная гипертензия (АГ) - у 24 (3,2%), хронические неспецифические заболевания легких (хронический бронхит, бронхиальная астма) – у 16 (2%).

Эндокринная патология (болезни щитовидной железы, синдром поликистозных яичников [СПКЯ], надпочечниковая гиперандрогения, гиперпролактинемия, микроаденома гипофиза, сахарный диабет) диагностирована у 158 из 816 (19,4%) обследованных пациенток I-V групп, ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) - у 157 (19,2%). Также нами выявлена высокая

частота гинекологических заболеваний (хронического аднексита, миомы матки, эктопии шейки матки, аденомиоза, аномалий развития матки и пр.) у 547 (67%) пациенток.

У 383 из 816 (46,9%) пациентки I-V групп диагностировано бесплодие, длительность которого колебалась от 2 до 12 лет, в среднем, составляя $4,2 \pm 2,6$ лет. У большинства (249 из 383; 64%) имел место длительный анамнез бесплодия (более 5 лет), у 149 из 383 (38,9%) – диагностировано вторичное бесплодие; у 184 (47%) - ведущим был эндокринный фактор бесплодия.

Изучение репродуктивного анамнеза в обследуемых группах выявило нормальное становление менструальной функции, при этом средний возраст менархе составил $13,4 \pm 0,3$ года. Количество предшествующих беременностей у 816 пациенток I-V групп варьировало в пределах 0-13, в среднем, составляя $2,4 \pm 1,9$; родов – 1-5 ($1,5 \pm 0,7$). Первородящими были 563 из 816 (69%) пациенток, первобеременными – 269 (33%).

Анализ исходов предшествующих беременностей показал, что искусственные аборты в прошлом произведены у 293 из 816 (35,9%) пациенток I-V групп; прочие неблагоприятные исходы предшествующих беременностей (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, внематочная беременность) отмечены у четверти (203 из 816; 24,9%) беременных.

2.2. Методы диагностики и лечения осложнений многоплодной беременности

С ранних сроков беременности всем наблюдаемым помимо клинического обследования и общепринятых лабораторных исследований проводилось ультразвуковое исследование. УЗИ выполнялась с помощью приборов Acuson 128/10 XP и Logic 500 (США).

По данным УЗИ определялась хориальность, место прикрепления пуповины, а также пол плодов; измерялось количество околоплодных вод и толщина межплодовой перегородки. Тип плацентации при многоплодии

устанавливался по особенностям строения межплодовой перегородки и визуализации Т- или λ -признаков (рис. 2.5), а также по количеству плодных яиц, числу эмбрионов в плодном яйце [102].

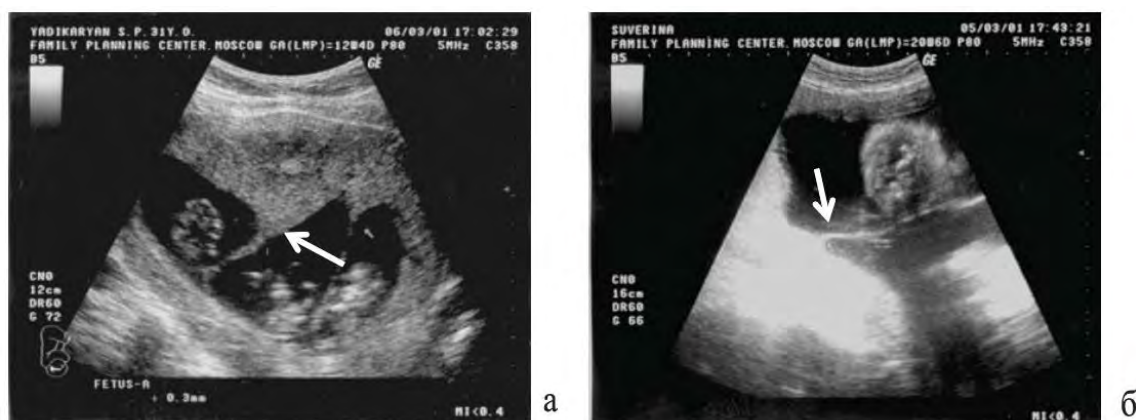


Рис. 2.5. Ультразвуковые маркеры хориальности при многоплодной беременности: а) λ -признак (DX); б) Т-признак (MX) [Сичинава, 2002]

По мере прогрессирования беременности Т- или λ -признак становился менее доступным для исследования в связи с регрессией chorion leave, и во второй половине беременности диагноз тип плацентации устанавливался на основании различного пола плодов и толщины межплодовой перегородки. Измерение толщины перегородки проводили в режиме Zoom (с увеличением), что позволило получить более точные результаты.

Допплерометрические измерения кровотока в средней мозговой артерии, артерии пуповины, маточных артериях и в ряде случаев в венозном протоке проводились по общепринятой методике. Допплерометрические исследования проводились с использованием УЗ-приборов сложного сканирования, снабженных трансвагинальным (частота 5-7,5 МГц) и трансабдоминальным (частота 3-5 МГц) датчиками, а также блоком ЦДК фирм Acuson 128 XP-10 (США), G.E.Logiq 500 (США), Siemens 430 SL (Германия), B & K Medical 2002 Panther (Дания).

Во II и III триместрах, помимо клинического обследования (включающего оценку высоты стояния дна матки, окружности живота, массы тела) и общепринятых лабораторных исследований, беременным с многоплодием проводилась фотометрия плода или плодов в сроки 16-19, 20-

23, 24-26, 27-29, 30-32, 33-35, 36-38 недели гестации, при этом оценивались следующие параметры: бипариетальный размер (БПР), окружность головки (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ), определялась предполагаемая масса плодов (ПМП) по стандартной методике.

Дискордантность по предполагаемой массе плодов (ПМП) и ее степень ($\leq 10\%$, >10 , $\leq 15\%$, >15 , $\leq 20\%$, ≤ 20 , $\leq 25\%$, $>25\%$) определяли по формуле:

вес большего плода – вес меньшего плода $\times 100$ / вес большего плода

Диагноз задержки роста (ЗР) плода/плодов ставили на основании УЗИ, при котором диагностировали снижение ПМП одного или обоих плодов менее 10-го перцентиля по разработанным нами номограммам. Задержку роста плода считали селективной при разнице в массе плодов более 25% и ЗР одного плода с ПМП менее 10-го перцентиля.

У всех пациенток на протяжении II и III триместров беременности проводилась доплерография с целью оценки функционального состояния плодов. Допплерографию выполняли по общепринятой методике в период апноэ и двигательного покоя плода. Пульсационный индекс рассчитывали по трем циклам, после чего усредненный результат использовали для последующего анализа. Определение ПИ в артерии пуповины и в маточных артериях проводилось в сроки от 16 до 38 нед гестации, в средней мозговой артерии – в период от 22 до 38 недель.

В качестве номограммы нами использованы доплерографические показатели для одноплодной беременности, разработанные нами ранее [36] (таб. 2.1), а также другими авторами [21, 132, 145, 209, 233, 423].

Особенности маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики при многоплодии изучали также путем сравнения линий регрессии средних значений ПИ между двумя плодами из двойни, при головном и тазовом предлежании плодов, при отдельно и слитно расположенных плацентах, а также в левой и правой маточных артериях.

Таблица 2.1

**Нормативные значения пульсационного индекса в МА, АП и СМА в
III триместре при неосложненной одноплодной беременности
(Калашников С.А., 1994)**

Срок гестации	Артерия		
	МА	АП	СМА
27-29	0,66±0,19	1,01±0,11	1,52±0,18
30-32	0,62±0,17	0,90±0,12	1,48±0,18
33-35	0,57±0,17	0,82±0,12	1,44±0,17
36-39	0,54±0,15	0,74±0,11	1,40±0,15

Нарушения состояния плодов оценивали на основании выявленных изменений кровотока в артерии пуповины (АП), венозном протоке, централизации кровотока плода, маловодия.

Количество околоплодных вод определяли при сонографии в каждой амниотической полости. При объективной оценке количества околоплодных вод мы использовали измерение максимального вертикального кармана каждой из амниотических полостей или сумму вертикальных карманов. При величине максимального кармана в интервале 2-8 см количество околоплодных вод считается нормальным.

У всех наблюдаемых с многоплодной беременностью обследовали с целью диагностики истмико-цервикальной недостаточности и определения дальнейшей тактики ведения. УЗ-признаками ИЦН во время беременности считали длину шейки матки <25 мм. УЗ-мониторинг шейки матки у всех наблюдаемых осуществлялись в сроки 16-18, 19-21, 22-24, 25-27, 28-30, 31-33 недель беременности. При трансвагинальной эхографии измеряли длину шейки матки, оценивали состояние цервикального канала; внутренний зев описывали как открытый или закрытый.

Всем беременным, начиная с 30 недели гестации, в динамике проводилось кардиотокографическое исследование (КТГ). При анализе оценивали базальный ритм, его вариабельность, а также наличие и частоту акцелераций и децелераций. Кардиотокограммы оценивали по шкале FIGO критерию Доуз–Редмана. Для проведения кардиотокографии

использовался аппарат Sonicaid Team. Методы исследования представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

Методы исследования у беременных, плодов и новорожденных

Методы исследования		Кол-во исследований
Обследование матери и плода	фетометрия	2390
	трансвагинальная цервикометрия	1600
	доплерография в системе мать-плацента-плод	2672
	кардиотокография	3030
	Итого:	9 692
Обследование новорожденных	клинический анализ крови, параметры кислотно-основного состояния крови	334
	нейросонографическое исследование	1290
	оценка физического развития	1533
	Итого:	3 157

После диагностики различных осложнений у всех беременных с осложненной беременностью проводилась их медикаментозная и / или хирургическая коррекция. Патогенетическое лечение пациенток с осложненным течением беременности выполнено в соответствии с клиническими рекомендациями.

Всем беременные на протяжении II и III триместров (период активного переноса железа к плоду) назначались пероральные препараты железа в лечебной дозе, по показаниям – парентерально.

Для коррекции ИЦН у 36 беременных с выраженным укорочением шейки матки в сроки от 15 до 24 недель были наложены швы на шейку матки (трансвагинальный серкляж) по стандартным методикам. Противопоказаниями к хирургической коррекции ИЦН были: кровотечения во время беременности, III-IV степень чистоты влагалищного содержимого (при необходимости перед наложением швов проводилась санация). У всех пациенток с укорочением ШМ, наряду с серкляжем, использовался вагинальный микронизированный прогестерон в суточной дозе 200 мг.

У 34 беременных при укорочении ШМ в сроки 22-28 нед. вводился разгружающий акушерский пессарий модели Арабин. Размер подбирался индивидуально в зависимости от анатомических особенностей и числа беременностей. Показанием к применению акушерского пессария была ИЦН при малой длине шейки матки (<25 мм). Контроль за состоянием шейки матки (осмотр с помощью зеркал, УЗИ, посевы из влагалища) после установления акушерского пессария проводился 1 раз в 2-3 недели.

2.3. Методы оценки состояния новорожденных

Общее состояние детей при рождении определялось на основании общего осмотра по шкале Апгар. Согласно Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11) оценка по шкале Апгар 7-10 баллов на 5-й минуте указывала на удовлетворительное состояние ребенка, 4-6 баллов – на наличие умеренной асфиксии (KD40.1), до 1-3 баллов – на тяжелую асфиксию (KD40.0). Для оценки физического развития новорожденных использовали средние статистические показатели основных параметров (массы тела, роста, массо-ростового показателя или пондералового индекса, окружности головы и груди) в зависимости от гестационного возраста (таб. 2.2). Полученные результаты сравнивали с нормативами физического развития новорожденных при одноплодной беременности [23, 32].

На основании произведенного сравнительного анализа создали оценочные таблицы, построенные по принципу процентилей (‰) для новорожденных из многоплодной беременности. Показатели в пределах 10-90‰ являлись физиологическими для новорожденного данного гестационного возраста, ниже 10‰ считали признаком рождения маловесных для гестационного срока детей.

У 334 новорожденных из ДХДА двоен проведен сравнительный анализ лабораторных показателей венозной крови: уровней гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht), количества эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT) и лейкоцитов (WBC), дефицита буферных оснований (BE), парциального

давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), сатурации крови кислородом (sO_2), стандартного бикарбоната (HCO_3), уровня тотальной углекислоты (tCO_2) – в зависимости от порядка рождения (первый или второй), метода родоразрешения и массы тела при рождении. Показатели определяли в венозной крови, набранной в гепаринизированные капилляры сразу после рождения. Исследование выполняли с помощью автоматического анализатора ABL-800 Flex (Radiometer, Дания). Исследование проводили однократно.

У 1290 детей, рожденных от матерей с осложненной беременностью, на 2-4 сутки жизни произведено нейросонографическое исследование (НСГ) с целью визуализации возможных признаков незрелости или перинатального поражения ЦНС. Ультразвуковое сканирование проводилось через большой родничок секторальными датчиками 5 МГц и 7,5 МГц с помощью аппарата «Microimager 2000» фирмы «Ausonics» (Австралия) путем последовательного получения 10 стандартных сечений в коронарной и сагиттальной плоскостях по общепринятой методике.

Критериями, характеризующими неблагоприятные перинатальные исходы, считали: ПР в сроки ≤ 34 недели; гипоксию плода и асфиксию новорожденного; перинатальные потери; поражение ЦНС по данным нейросонографии (НСГ); лечение новорожденных в ОРИТН и оказание респираторной поддержки: искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или дыхания в режиме спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением через моно- или биназальные канюли.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистический анализ исходных данных выполнен с помощью средств программного обеспечения STATISTICA 10 (Start Soft) и Excel (Microsoft Office 2010). Для статистической обработки данных применяли пакет программ IBM SPSS Statistics 23.

Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. Данные с нормальным распределением представляли как среднее значение (стандартное отклонение), для их сравнения использовали t-test.

Данные с распределением, отличным от нормального, представляли как медиана (интерквартильный размах), для их сравнения использовали критерий Манна–Уитни.

Качественные данные представляли как абсолютное значение (n) и %, для их сравнения использовали точный тест Фишера. Для оценки связи между частотой развития гестационных осложнений и различными факторами было рассчитано отношение шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения риска преждевременных родов и оптимального значения интервала между рождением детей мы применяли ROC–анализ. При площади под кривой (AUC) $\leq 0,6$ модель считали удовлетворительной.

Для описания направления зависимости и тесноты связи между двумя признаками использовался коэффициент корреляции r и коэффициент детерминации r^2 .

ГЛАВА 3. ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ СПОНТАННОЙ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1. Течение и исходы спонтанной беременности дихориальной диамниотической двойней (I группа)

В соответствии с целью и задачами нами обследовано 403 беременных с дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней, у которых беременность наступила спонтанно (I группа). Возраст 403 беременных I группы варьировал в интервале от 19 до 46 лет, в среднем, составляя $28,7 \pm 4,9$ лет. Исходный вес 403 наблюдаемых колебался в пределах 42-134 кг, в среднем, составляя $62,3 \pm 10,1$ кг; ИМТ – $21,5 \pm 3,3$ кг/м² (16,0-49,6 кг/м²). Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) выявлено у 69 (17,1%) пациенток.

Лишь у 67 (16,6%) беременных со спонтанной ДХДА двойней в анамнезе отмечалось бесплодие, длительность которого колебалась от 2 до 7 лет, в среднем, составляя $4,2 \pm 2,5$ года. Первичное бесплодие диагностировано у 39 из 67 (58,2%), вторичное – у 28 (41,8%). У большинства пациенток (45 из 67) бесплодие длилось менее 3 лет. У 51 обследованной (76,1%) проведена стимуляция овуляции, ведущим был эндокринный фактор бесплодия.

Количество предшествующих беременностей у 403 наблюдаемых I группы варьировало в пределах 0-13, в среднем, составляя $2,6 \pm 1,9$; родов – 1-5 ($1,5 \pm 0,7$). В I группе первородящих было 57,6% (232 из 403), первобеременных – 33,7% (136 из 403). Неблагоприятные исходы предшествующих беременностей (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, внематочная беременность) отмечены у 17,6% (71 из 403) пациенток. Артифициальные аборты в прошлом произведены у трети беременных со спонтанным многоплодием (126 из 403; 31,3%).

3.1.1. Результаты УЗИ, фетометрии и доплерографии у пациенток со спонтанной дихориальной диамниотической двойней

У всех беременных со спонтанной ДХДА двойней тип плацтации подтвержден по данным УЗИ в сроки 11-14 нед. гестации на основании визуализации λ -признака. Толщина межплодовой перегородки у пациенток с ДХ типом плацтации, являющейся одним из диагностических критериев хориальности, варьировала в пределах от 1,5 до 2,5 мм ($1,7 \pm 0,5$ мм).

Во II и III триместрах с целью оценки физического развития плодов при спонтанном многоплодии были определены фетометрические показатели плодов (рис. 3.1). В качестве контрольных показателей использованы фетометрические параметры плодов из одноплодной беременности, разработанные В.Н. Демидовым и соавт. [24]. Нами установлено, что значения ПМП плодов из двойни были меньше, чем у детей от одноплодной беременности, начиная со сроков 27-29 нед. гестации. Статистически значимыми были различия в сроки 36-38 нед. ($p=0,02$).

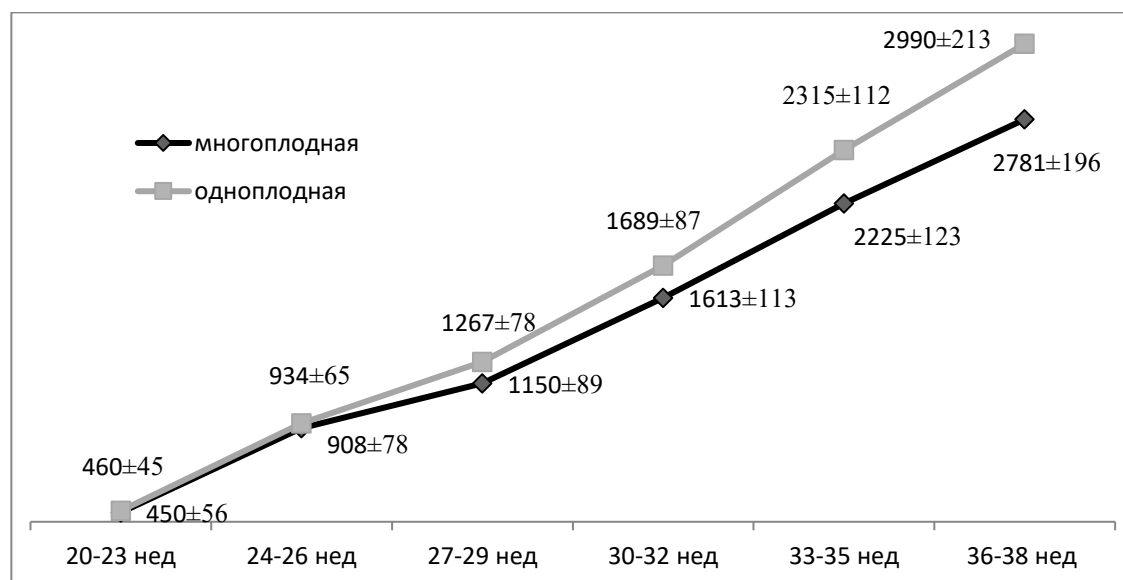


Рис. 3.1. ПМП плодов при спонтанной многоплодной и одноплодной беременности

Также при многоплодии отмечено отставание значений БПР, ОГ, ОЖ и ДБ, по сравнению с одноплодной беременностью. Однако различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). Поэтому нами рассчитана процентильная таблица значений одного показателя – ПМП – в зависимости от гестационного возраста (таб. 3.1), которая легла в основу нормативов физического развития

(НФР) плодов из спонтанной ДХДА двойни, что, несомненно, имеет большое значение для раннего выявления нарушения роста плода/плодов и позволяет диагностировать отставание в росте плода/плодов при многоплодии.

Таблица 3.1

Предполагаемая масса плодов из спонтанных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста

Гестац. возраст, нед.	Перцентили						
	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
24	423	523	600	643	715	767	799
25	545	623	700	752	805	855	934
26	585	705	841	901	945	961	1000
27	647	782	865	943	992	1046	1036
28	905	995	1075	1134	1200	1288	1316
29	1043	1116	1177	1311	1374	1457	1538
30	1156	1178	1272	1378	1578	1709	1788
31	1234	1345	1495	1634	1806	1912	2017
32	1394	1487	1621	1806	1962	2010	2182
33	1400	1624	1730	1965	2115	2200	2386
34	1673	1809	1960	2200	2406	2501	2653
35	1840	2012	2142	2289	2515	2726	2946
36	1904	2069	2250	2467	2744	2971	3185
37	2124	2278	2444	2687	2941	3116	3305
38	2190	2345	2545	2734	3000	3200	3412
39	2445	2475	2586	2800	3095	3241	3442

С учетом разработанных нормативов физического развития отставание роста плода/плодов (ПМП одного или обоих плодов менее 10-го перцентиля) к концу II триместра диагностировано у 22,4% (90 из 401) беременных. К окончанию срока беременности число пациенток с внутриутробной задержкой роста плода/плодов увеличивалось с 22,4% до 38,4% (146 из 380 пациенток, доносивших до конца беременность), что, по-видимому, обусловлено снижением адаптационных возможностей матки к потребностям двух плодов.

Было установлено, что у 43,5% наблюдаемых (64 из 146) отставание в росте плода/плодов возникло до 31 недели гестации, но не ранее 24 недели. При этом у каждой десятой (у 17 из 146) отставание в росте плода/плодов имело место при сроках 24-28 нед., у трети (у 47 из 146) – 28-31 нед. гестации

(таб. 3.2). Стоит отметить, что выраженная ЗРП (ПМП $<3\%$) наиболее часто ($p=0,03$) выявлялась в сроки 28-31 нед. гестации (у 35,7%).

Следовательно, сроки 24-28 нед. являются критическими для диагностики выраженной ЗР плода/плодов (ПМП $<3\%$), что является важным для ведения беременных со спонтанным многоплодием и подчеркивает необходимость проведения фетометрии в динамике, начиная с 24 нед. гестации. Максимальная частота выявления выраженной ЗРП отмечается в сроки 28-31 нед.

Таблица 3.2

Сроки выявления задержки роста плода/плодов у 146 пациенток со спонтанной ДХДА двойней

ПМП	24-28 нед.	28-31 нед.	31-34 нед.	>34 нед.
25‰-11‰ (n=98)	11 (11,2%)	25 (25,5%)	40 (40,8%)	22 (22,4%)
10‰-3‰ (n=34)	2 (5,9%)	17 (50%)	11 (32,4%)	4 (11,8%)
< 3‰ (n=14)	4 (28,6%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	1 (7,1%)

Отставание в росте одного плода имело место у 108 (28,4%) пациенток: ПМП $< 3\%$ – у 9 (2,4%), 10‰-3‰ – у 25 (6,5%), 25‰-11‰ – у 74 (19,5%). Отставание в росте обоих плодов выявлено у каждой десятой беременной I группы (38 из 380): ПМП 35‰ – у 5 (1,3%), 10‰-3‰ – у 9 (2,4%), 25‰-11‰ – у 24 (6,3%).

Нами отмечено, что отставание в росте одного или обоих плодов чаще ($p<0,05$) развивалось у беременных с преэклампсией (OR=7.03; 95% ДИ: 3.07-8.45), анемией тяжелой степени (OR 3.67; 95% ДИ: 2.34-5.56), низкой прибавкой веса пациенток за беременность - менее 10‰ разработанных нами нормативов, представленных далее [таб. 3.7] (OR 3.17; 95% ДИ: 2.19-5.56), токсикозом первой половины беременности (OR 2.98; 95% ДИ: 1.13-3.45). Оболочечное прикрепление пуповины отмечалось у 10,5% беременных (40 из 380), краевое - у 4,2% (16 из 380).

Маловодие диагностировано у 11 из 401 (2,7%) наблюдаемых I группы. Стоит отметить, что маловодие отмечалось только у плодов с выраженной ЗРП (ПМП <3-го перцентиля). Частота возникновения многоводия у беременных со спонтанными двойными составила 7% (28 из 401). Как правило, отмечалось умеренное многоводие одного из плодов, обусловленное патологией прикрепления пуповины (оболочечное – у 10, краевое – у 4). При этом величина максимального вертикального кармана амниотической жидкости не превышала 9-10 см.

Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) по данным фетометрии диагностирован, начиная с 24 недели гестации, и выявлен в этот срок у 24 из 401 (6%) беременных. К концу II триместра число пациенток с дискордантным ростом плодов статистически значимо не изменилось, составляя 7% (28 из 401). Далее количество беременных с дискордантным ростом плодов росло, составляя в сроки 28-29 нед. гестации – 9,5% (38 из 401), в сроки 30-31 нед. – 10,7% (43 из 401), 32-34 нед. – 11,6% (44 из 380). К моменту родоразрешения число таких наблюдаемых увеличилось до 12,1% (46 из 380).

Следовательно, критическими сроками начала развития дискордантного роста плодов являются 23-24 недели гестации. Именно в эти сроки целесообразно проведение фетометрии при многоплодной беременности с целью выявления дискордантного роста плодов.

Важно отметить, что у 13 из 46 (28,3%) наблюдаемых с дискордантным ростом плодов диагностировано отставание в росте плода/плодов (ПМП < 10-го перцентиля). В то же время, селективная задержка роста плода (разница в ПМП более 25% при ЗР одного плода менее 10-го перцентиля) выявлена только у 7 из 380 (1,8%) пациенток. При этом именно при выраженной дискордантности мы наблюдали наибольшую степень отставания в росте плода/плодов (<3‰): 30,8% (4 из 13 плодов с ЗР). Как правило, селективная ЗРП выявлялась при аномалиях прикрепления пуповины в связи с

непропорциональным распределением плацентарной массы между близнецами и ухудшением питания одного из близнецов.

Одной из задач нашего исследования была разработка нормативных показателей доплерографии для беременных со спонтанным многоплодием, изучение особенностей гемодинамики в системе МПП, а также определение роли доплерографии кровотока в антенатальной оценке состояния плодов при неосложненной спонтанной ДХДА двойне.

Результаты доплерографии у 268 беременных с ДХДА двойней с относительно физиологическим течением беременности были использованы для построения процентильных кривых значений пульсационного индекса (ПИ) при спонтанной ДХДА двойне в маточных артериях (МА), артерии пуповины (АП), средней мозговой артерии (СМА) в зависимости от срока гестации. В качестве контрольных нами использованы доплерографические показатели для одноплодной беременности, разработанные нами ранее [36], а также зарубежными авторами [132, 233].

Как показали результаты нашего исследования, средние значения пульсационного индекса в МА при неосложненной спонтанной многоплодной двойне на протяжении II и III триместров были ниже нормативов для одноплодной беременности [36, 132, 233]. Полученные результаты позволили нам рассчитать нормативные значения пульсационного индекса в маточной артерии при беременности спонтанной ДХДА двойней (таб. 3.3), которые помогают выявить нарушения в системе МПП, прогнозировать гестационные осложнения и исходы спонтанной многоплодной беременности.

Сравнение линий регрессий не выявило значимых отличий в изученных показателях ПИ в левой и правой МА ($p > 0,05$).

Дикротическая выемка в одной или обеих МА в середине беременности отмечена у 126 беременных, из них у 97 (77%) пациенток в дальнейшем развилась преэклампсия. У каждой пятой (20 из 97; 20,6%) пациентки с диагностированной по данным доплерографии преэклампсией имела место тяжелая степень заболевания, что у 3 беременных явилось показанием к

досрочному родоразрешению в 27-31 нед. У 70 из 126 (55,6%) пациенток с выявленной дикротической выемкой в одной или обеих МА имело место отставание в росте плода/плодов.

Таблица 3.3

Нормативные значения ПИ в маточной артерии при неосложненной беременности спонтанной ДХДА двойней (n=268)

Нед. гестации	Перцентили						
	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95
15	0,63	0,68	0,82	0,92	1,04	1,15	1,27
16	0,63	0,70	0,80	0,87	0,98	1,04	1,18
17	0,56	0,69	0,77	0,86	0,97	1,07	1,15
18	0,54	0,58	0,65	0,77	0,85	0,96	1,10
19	0,54	0,59	0,70	0,79	0,88	1,00	1,04
20	0,48	0,52	0,62	0,74	0,86	0,97	1,06
21	0,51	0,54	0,59	0,66	0,73	0,84	0,94
22	0,45	0,51	0,56	0,67	0,74	0,81	0,91
23	0,46	0,49	0,55	0,63	0,70	0,84	0,90
24	0,49	0,51	0,54	0,63	0,71	0,79	0,87
25	0,45	0,51	0,59	0,64	0,71	0,77	0,89
26	0,43	0,47	0,57	0,61	0,72	0,79	0,86
27	0,40	0,44	0,49	0,55	0,60	0,75	0,81
28	0,43	0,49	0,54	0,61	0,67	0,78	0,83
29	0,38	0,43	0,47	0,55	0,68	0,75	0,84
30	0,40	0,41	0,45	0,57	0,65	0,73	0,80
31	0,41	0,42	0,47	0,56	0,65	0,74	0,81
32	0,39	0,41	0,46	0,51	0,60	0,68	0,76
33	0,39	0,42	0,48	0,54	0,62	0,67	0,72
34	0,40	0,42	0,44	0,54	0,62	0,69	0,78
35	0,41	0,42	0,47	0,51	0,62	0,70	0,73
36	0,36	0,41	0,45	0,52	0,55	0,64	0,69
37	0,39	0,43	0,48	0,54	0,60	0,68	0,73
38	0,40	0,44	0,49	0,54	0,59	0,64	0,69

Значения пульсационного индекса в АП у пациенток с ДХДА двойней, в отличие от показателей ПИ в МА, были ниже нормативных показателей для одноплодной беременности только во II триместре беременности, что подтверждало тесную взаимосвязь маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращений и, по-видимому, объяснялось лучшими условиями маточно-плацентарной перфузии при многоплодии для обеспечения достаточного роста плодов. В то же время, начиная с 28–29 нед. гестации, значения пульсационного индекса в АП превышали таковые при одноплодной беременности.

Нами рассчитаны нормативные значения пульсационного индекса в артерии пуповины при неосложненной беременности спонтанной ДХДА двойней (таб. 3.4), позволяющие выявить нарушения в системе МПП.

Таблица 3.4

**Нормативные значения ПИ в артерии пуповины при
неосложненной беременности спонтанной ДХДА двойней (n=268)**

Нед. гестации	Перцентили						
	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95
15	1,10	1,17	1,32	1,40	1,52	1,59	1,72
16	1,13	1,16	1,21	1,28	1,51	1,64	1,75
17	1,04	1,15	1,21	1,34	1,42	1,56	1,64
18	0,98	1,06	1,16	1,29	1,36	1,49	1,56
19	0,90	0,93	1,00	1,07	1,21	1,29	1,40
20	0,81	0,87	0,94	1,07	1,12	1,21	1,34
21	0,86	0,93	0,99	1,08	1,20	1,32	1,37
22	0,89	0,96	1,10	1,10	1,16	1,25	1,32
23	0,93	0,95	0,96	1,04	1,16	1,28	1,37
24	0,85	0,88	0,94	0,99	1,10	1,29	1,32
25	0,84	0,92	0,98	1,06	1,15	1,26	1,33
26	0,83	0,85	0,89	0,98	1,05	1,14	1,20
27	0,76	0,88	0,94	0,99	1,09	1,15	1,20
28	0,78	0,84	0,90	0,97	1,10	1,20	1,21
29	0,76	0,82	0,87	0,99	1,04	1,18	1,19
30	0,74	0,75	0,80	0,90	1,05	1,14	1,20
31	0,71	0,78	0,87	0,95	1,01	1,10	1,14
32	0,71	0,78	0,87	0,95	1,01	1,10	1,14
33	0,68	0,76	0,83	0,87	1,00	1,03	1,13
34	0,69	0,70	0,80	0,90	0,95	1,06	1,10
35	0,65	0,68	0,75	0,82	0,94	1,06	1,11
36	0,64	0,70	0,75	0,80	0,91	0,94	1,07
37	0,62	0,67	0,70	0,81	0,91	0,98	1,08
38	0,61	0,65	0,71	0,79	0,85	1,02	1,09

Оценка состояния кровотока в СМА у плодов из спонтанной ДХДА двойни продемонстрировала более низкие значения пульсационного индекса в СМА плодов на протяжении II и III триместров в сравнении с показателями при одноплодной беременности. Нами рассчитаны нормативные значения пульсационного индекса в СМА плода при беременности спонтанной ДХДА двойней (таб. 3.5). Сравнение линий регрессии значений пульсационного индекса в АП и СМА плодов при беременности не выявило различий между 1-м и 2-м плодами из двойни ($p > 0,05$), при головном и тазовом предлежании плодов ($p > 0,05$).

Таблица 3.5

Нормативные значения пульсационного индекса в средней мозговой артерии при спонтанной ДХДА двойне (n=268)

Нед. гестации	Перцентили						
	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95
20	1,38	1,47	1,54	1,66	1,81	1,86	1,94
21	1,39	1,43	1,55	1,66	1,73	1,85	1,93
22	1,37	1,44	1,51	1,65	1,77	1,84	1,93
23	1,34	1,40	1,52	1,63	1,71	1,83	1,90
24	1,32	1,41	1,49	1,60	1,74	1,80	1,87
25	1,30	1,38	1,50	1,56	1,67	1,77	1,84
26	1,27	1,33	1,41	1,55	1,69	1,76	1,85
27	1,29	1,36	1,44	1,61	1,70	1,79	1,84
28	1,20	1,23	1,33	1,44	1,54	1,64	1,71
29	1,29	1,31	1,43	1,59	1,64	1,76	1,81
30	1,28	1,34	1,45	1,50	1,65	1,68	1,80
31	1,20	1,29	1,36	1,49	1,63	1,71	1,76
32	1,20	1,27	1,39	1,49	1,62	1,68	1,74
33	1,21	1,24	1,31	1,45	1,55	1,67	1,77
34	1,19	1,21	1,30	1,40	1,53	1,62	1,67
35	1,10	1,21	1,30	1,41	1,53	1,60	1,68
36	1,10	1,15	1,22	1,36	1,46	1,54	1,62
37	1,08	1,12	1,20	1,33	1,41	1,53	1,59
38	1,02	1,08	1,20	1,30	1,40	1,50	1,55

Таким образом, результаты наших исследований позволили установить особенности гемодинамики в системе МПП при многоплодной беременности, которые заключались в более низких значениях пульсационного индекса в МА и СМА на протяжении беременности и в АП – во II триместре, по сравнению с одноплодной беременностью. В тоже время, значения ПИ в артерии пуповины в III триместре превышали нормативные показатели для одноплодной беременности, что является, на наш взгляд, результатом уменьшения объема плаценты при двойне и ее неспособности обеспечить рост массы тела двух плодов.

Полученные нами данные показали, что у 324 (80,8%) пациенток со спонтанной многоплодной беременностью пульсационный индекс в МА, АП и СМА не выходил за пределы 95 и 5% разработанных нормативных показателей, подтверждая тот факт, что материнские и плодовые осложнения при многоплодии могут развиваться, в том числе, и при нормальных показателях маточно-плацентарного кровотока. У 56 (14%) беременных имели

место изолированные нарушения кровотока в системе мать—плацента—плод (МПП), у 21 (5,2%) – сочетанные нарушения в нескольких звеньях системы МПП. У 69 из 77 (89,6%) пациенток с нарушениями кровотока в системе МПП впоследствии диагностирована ЗР плода/плодов, у 60 (77,9%) – ПЭ, у 47 (61%) – наступили ранние преждевременные роды, у 65 (84,4%) - родились маловесные для гестационного срока новорожденные.

Средний срок беременности, при котором были выявлены патологические значения пульсационного индекса в МА ($> 95\%$), составил $28,8 \pm 5,1$ нед. Средний срок беременности при выявленном нарушении кровотока в артерии пуповины ($\text{ПИ} > 95\%$) был несколько выше, чем в МА – $30,9 \pm 5,8$ нед ($p=0,04$), что отражает этапность развития гемодинамических нарушений в системе МПП.

Помимо проведения доплерографии при УЗ исследовании перед родоразрешением оценивали расположение плодов в матке. Физиологическое положение плодов в матке (головное/головное) отмечено в 52,4% (210 из 401) наблюдений; тазовое или поперечное положения хотя бы одного плода из двойни – у 47,6% (191 из 401) пациенток.

3.1.2. Течение беременности у пациенток со спонтанной дихориальной диамниотической двойней

Анализ течения беременности спонтанной ДХДА двойней показал, что достаточно высокой была частота возникновения токсикоза первой половины беременности различной степени тяжести (у 116 из 403; 28,8%). Это потребовало стационарного лечения у 43 из 116 (37,1%). Синдром гиперстимуляции яичников легкой степени, не требующий стационарного лечения, выявлен лишь у 4 (1%) беременных после применения стимулятора овуляции менотропина по поводу СПКЯ.

Наиболее часто течение I триместра осложнялось угрозой прерывания беременности, диагностированной в сроки от 5 до 10 нед. гестации у трети обследованных (145 из 403; 36%), и начавшимся выкидышем, выявленным у

четверти беременных (99 из 403; 24,6%), в том числе, по причине формирования ретрохориальной или ретроамниотической гематом (у 62 из 99; 62,6%) и предлежания хориона (у 37 из 99; 37,4%), что потребовало стационарного лечения у 78 из 99 (78,8%).

Факторами угрозы прерывания спонтанной многоплодной беременности в I триместре были ($p < 0,05$): замершая беременность в анамнезе (OR 3.32; 95% ДИ: 2.89-6.30), СПКЯ (OR 2.23; 95% ДИ: 1.12-4.13), первая беременность (OR 2.17; 95% ДИ: 1.77-4.77), ожирение (OR 2.14; 95% ДИ: 1.64-3.03) и анемия в I триместре (OR 1.99; 95% ДИ: 1.25-3.17).

Редукция одного или двух эмбрионов при спонтанной беременности четырьмя (2) или тремя плодами (3) на сроках 8-10 нед. гестации произведена у 5 пациенток с беременностью, наступившей после стимуляции овуляции. У двух (из 3) наблюдаемых после редукции эмбриона/эмбрионов беременность протекала без осложнений, роды наступили в срок. У одной (из 3) пациентки после редукции 1-го из трех плодов беременность в дальнейшем протекала с угрозой прерывания и закончилась ПР на сроке 26 нед. У двух пациенток произошел поздний выкидыш в сроки 19 и 20 нед. Следовательно, частота позднего выкидыша при спонтанных ДХДА двойнях составила 0,5% (2 из 403).

Во II и III триместрах также отмечалась высокая частота угрозы прерывания беременности - у 160 из 403 (39,7%) пациенток, что было чаще, чем при одноплодной беременности – 10-25% [29, 115]. Факторами риска прерывания беременности во II и III триместрах были ($p < 0,05$): невынашивание беременности в анамнезе (OR 4.16; 95% ДИ: 2.34-6.67), анемия во II и III триместрах (OR 2.56; 95% ДИ: 1.67-6.17), первые роды (OR 2.38; 95% ДИ: 1.17-4.63), ожирение (OR 2.03; 95% ДИ: 1.79-3.56). Начавшийся выкидыш во II триместрах диагностирован у 52 (12,9%) пациенток I группы. Стационарное лечение получали большинство беременных с угрозой прерывания (106 из 160): один раз – 50 пациенток, 2 раза – 39, 3 раза – 17.

Среди наиболее частых осложнений многоплодной беременности следует отметить преэклампсию, которая развилась у 40,1% (161 из 401) пациенток со спонтанной ДХДА двойней, что было чаще, чем при одноплодной беременности (17,3-24,5%) и, возможно, явилось результатом «гиперплацентоза» [28, 75, 93, 409].

Основными факторами риска развития ПЭ при многоплодии были ($p < 0,001$): поздний репродуктивный возраст - 37 и более лет (OR 3.37; 95% ДИ: 1.33-8.54), преэклампсия в анамнезе (OR=5.45; 95% ДИ: 3.45-8.34), артериальная гипертензия до беременности (OR 4.45; 95% ДИ: 2.44-8,48), третьи и более роды (OR=3.56; 95% ДИ: 1.78-5.56), тромбофилии (OR=2.86; 95% ДИ: 1.74-4.45). Также преэклампсия в 3,1 раза чаще ($p < 0,05$) возникла при ожирении, в 2,6 раза чаще при анемии во второй половине беременности, в 2,2 раза чаще при эндометриите в анамнезе.

У пациенток с преэклампсией в 4,4 раза чаще ($p < 0,001$), чем у беременных без ПЭ, возникал токсикоз первой половины беременности, в 3,4 раза чаще угроза прерывания беременности I триместре с формированием ретрохориальной гематомы. Как правило, во II и III триместрах при ПЭ выявлялась более высокая частота отставания в росте плода/плодов. Развитию преэклампсии предшествовала в большинстве случаев патологическая прибавка массы и отеки, вызванные беременностью.

Нами отмечено раннее начало ПЭ при многоплодии - в сроки 22-29 нед. ($26,3 \pm 6,5$ нед.): 22-23 нед. - у 16 из 161 (9,9%); 24-25 нед. - у 35 (21,7%); 26-27 нед. - у 45 (28%); 28-29 нед. - 29 (18%); 30-35 - 21 (13%), 36-39 - 15 (9,3%), что подчеркивает необходимость проводить динамическое наблюдение, начиная с первого триместра, с целью своевременной диагностики и лечения преэклампсии. Значительная выраженность отечного синдрома выявлена у 46 (28,6%) пациенток; в том числе, у трети беременных (15 из 46) с сочетанием ПЭ и гестационного сахарного диабета (ГСД).

У 23 пациенток (14,3%) имела место тяжелая степень ПЭ с началом клинических проявлений на 24-32 нед. гестации, что у 3 беременных явилось

показанием к досрочному родоразрешению в 27-33 недель. У беременных с ПЭ в 4,3 раза чаще отмечалась преждевременная отслойка плаценты, по сравнению с пациентками, течение беременности которых не осложнилось преэклампсией. Преждевременная отслойка плаценты возникла у 19 из 23 (82,6%) беременных с тяжелой степенью ПЭ.

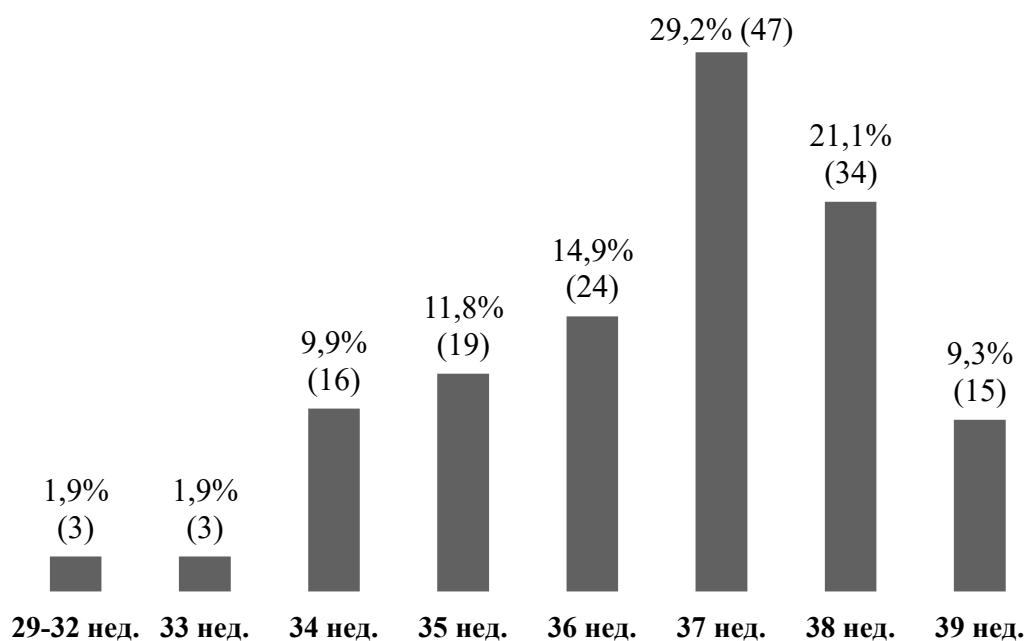


Рис. 3.2. Сроки родоразрешения у 161 беременной с преэклампсией

Из данных рис. 3.2. видно, что практически у половины пациенток с ПЭ (8 из 161) родоразрешение произведено в сроки до 37 нед. гестации, что еще раз подчеркивает важность своевременного выявления и лечения данного осложнения.

При спонтанном многоплодии также повышалась частота гестационного сахарного диабета, который развился у 34 из 401 (8,5%) пациенток I группы. Факторами риска развития ГСД были ($p=0,002$): инсулинорезистентность до беременности ($OR=7.34$; 95% ДИ: 3.12-8.45), ожирение ($OR=5.34$; 95% ДИ: 3.23-7.34), СПКЯ ($OR=4.12$; 95% ДИ: 2.23-6.76).

Диагноз ГСД установлен в сроки 20-28 нед. гестации по выявленной гипергликемии натощак (у 14) или результатам перорального глюкозотолерантного теста (у 20). У 19 из 34 (55,9%) беременных с ГСД потребовалось назначение болюсного и базис-болюсного режимов

инсулинотерапии в сроки 23-34 нед. гестации. У 15 (44,1%) ГСД был инсулиннезависимым.

Одним из самых частых гестационных осложнений как первой, так второй половины беременности при спонтанном многоплодии была анемия. Всего у 77 из 403 (19,1%) наблюдаемых в I триместре беременности в сроки 9-12 недель выявлена анемия, что было чаще, чем при одноплодной беременности – 8,7-12,5% [2, 382], и обусловлено повышенной потребностью в железе при многоплодии, начиная с самых ранних сроков гестации. В I триместре минимальный уровень гемоглобина (85-93 г/л) отмечен у 7 пациенток с выявленными в анамнезе гиперпластическими процессами эндометрия (у 3) и аденомиозом (у 4), что подтверждает необходимость диагностики и коррекции железодефицита еще на этапе подготовки к беременности.

Частота анемии увеличивалась с 19,1% в I триместре до 42,4% (170 из 401) в III триместре, что больше, чем при одноплодной беременности – 19%-26,9% [2, 18, 64]. Наиболее низким был уровень гемоглобина (69-109 г/л, в среднем $90,2 \pm 7,1$ г/л) в сроки от 15 до 29 нед. ($25,4 \pm 6,9$ нед.). При этом у половины беременных (у 86 из 170) анемия возникла в сроки от 15 до 24 нед. гестации, что подтверждает целесообразность более частого контроля уровня гемоглобина во II триместре, начиная с 15 недели.

Большинству пациенток с анемией (112 из 170; 65,9%) в женской консультации препараты железа во II и III триместрах назначены не были. У трети беременных с анемией (58 из 170; 34,1%) оказалось недостаточным приема препаратов железа в профилактической дозе. Всем беременным с анемией нами проводилась антианемическая терапия, включающая, помимо диеты, пероральные препараты двух- и трехвалентного валентного железа, по показаниям препараты железа вводились парентерально.

Несмотря на проводимую антианемическую терапию, у беременных с тяжелой степенью анемии в 3,1 раза чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток без анемии, развивалась ЗРП, в 2,5 раза чаще - ПЭ, в 5,4 раза чаще -

преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 4,2 раза чаще наступали преждевременные роды, что подчеркивает целесообразность детального изучения гомеостаза железа при подготовке к беременности, своевременного выявления анемии во время беременности и назначения препаратов железа в лечебных дозах, начиная со второго триместра.

Всего преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), сопровождающаяся кровотечением различной степени выраженности, в сроки от 24 до 37 недель гестации возникла у 8 (2%) беременных со спонтанной ДХДА двойней; отслойка предлежащей плаценты – у 4 (1%). Высокая частота ПОНРП при многоплодии была, по-видимому, обусловлена большой суммарной массой плодов из-за перерастяжения матки.

Другими факторами риска развития преждевременной отслойки плаценты были ($p=0,002$): тромбофилии ($OR=5.34$; 95% ДИ: 2.98-8.78), ПЭ ($OR=4.35$; 95% ДИ: 2.95-7.78,) и ГСД ($OR=3.34$; 95% ДИ: 2.14-6.74), а также третьи и более роды ($OR=4.31$; 95% ДИ: 2.56-6.45).

Предиктором ПОНРП в III триместре было повышение сосудистой резистентности в маточных артериях и артерии пуповины выше 95%. Объем кровопотери не превышал 200 мл. Величина кровопотери при отслойке плаценты возрастала пропорционально количеству родов ($r=0,73$).

Одним из частых гестационных осложнений при многоплодии является истмико-цервикальная недостаточность. ИЦН в сроки от 15 до 28 недель гестации была диагностирована у 23 из 403 (5,7%) беременных с ДХДА двойней. Факторами риска развития ИЦН были ($p=0,002$): многоводие ($OR\ 3.67$; 95% ДИ: 2.13-5.45), инфекции, передающиеся половым путем [ИППП] ($OR\ 3.45$; 95% ДИ: 2.57-5.67), гиперандрогения ($OR\ 3.25$; 95% ДИ: 1.56-6,23), воспалительные процессы половых органов в анамнезе ($OR\ 2.17$; 95% ДИ: 1.16-4.34). При этом не выявлено влияния ($p>0,05$) возраста и паритета на частоту развития ИЦН у беременных со спонтанной двойней.

Проведенное обследование показало, что длина шейки матки у беременных со спонтанной ДХДА двойней в сроки до 15 недель по данным

УЗИ составляла $41,3 \pm 5,4$ мм, с 15 по 24 нед. - $37,4 \pm 4,5$ мм, к концу беременности - $20,7 \pm 3,9$ мм, что подтверждает важность первичной УЗ оценки длины ШМ при многоплодии в 15-16 нед. Скорость укорочения шейки матки на 20-23 неделе составляла 0,22 мм/нед., на 23-26 – 1,43 мм/нед. ($p=0,02$), превышая таковую при одноплодной беременности - 0,13 и 0,58 мм/нед., соответственно [20, 330], что, вероятно, можно объяснить различными механизмами укорочения шейки матки: при двойне - более выраженным перерастяжением матки и ее механическим давлением на шейку матки, при одноплодной беременности - преждевременным созреванием шейки матки.

Проведенный анализ показал, что до 19-20 нед. гестации статистически значимой разницы в величине длины шейки матки у беременных с многоплодием, родивших впоследствии преждевременно и родивших в срок, не было. Начиная с 20-22 нед. у пациенток с многоплодием, родивших преждевременно, скорость укорочения шейки матки была в 6,8 раза больше, чем у беременных, родивших в срок (1,57 мм/нед. против 0,23 мм/нед.; $p<0,001$). И уже к 22-24 нед. гестации у пациенток, родивших преждевременно, длина ШМ была меньше, чем у беременных, родивших в срок: $33,3 \pm 4,6$ мм против $37,5 \pm 4,9$ мм ($p=0,03$).

На 22-24 нед. гестации максимальной была скорость укорочения шейки матки у пациенток, у которых впоследствии наступили ранние ПР (на 28-31 нед.), по сравнению с беременными, родившимися досрочно в сроки 31-34 нед.: 5,53 мм/нед. против 2,33 мм/нед. В результате, к 25-27 неделям у пациенток, родивших в сроки 31-34 недель, длина шейки матки составляла 27 мм, а у беременных, родивших преждевременно в сроки 28-31 нед., шейка матки была в 1,47 раз короче – 19 мм, что подчеркивает необходимость проведения ТВЭ еженедельно, после 25-27 недели – 2 раза в неделю.

Для определения риска преждевременных родов мы применяли ROC-анализ. Как следует из данных, представленных на рисунке 3.3, риск ПР в сроки 32-34 нед. при многоплодной беременности повышается при длине шейки матки ≤ 25 мм в 22-24 недели. При этом чувствительность равна 69%,

специфичность - 78%. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,715, что говорит об удовлетворительном результате ($p < 0,05$). Длина ШМ ≤ 19 мм является фактором риска наступления ранних ПР в 28-31 нед. (чувствительность – 45%, специфичность – 87%).

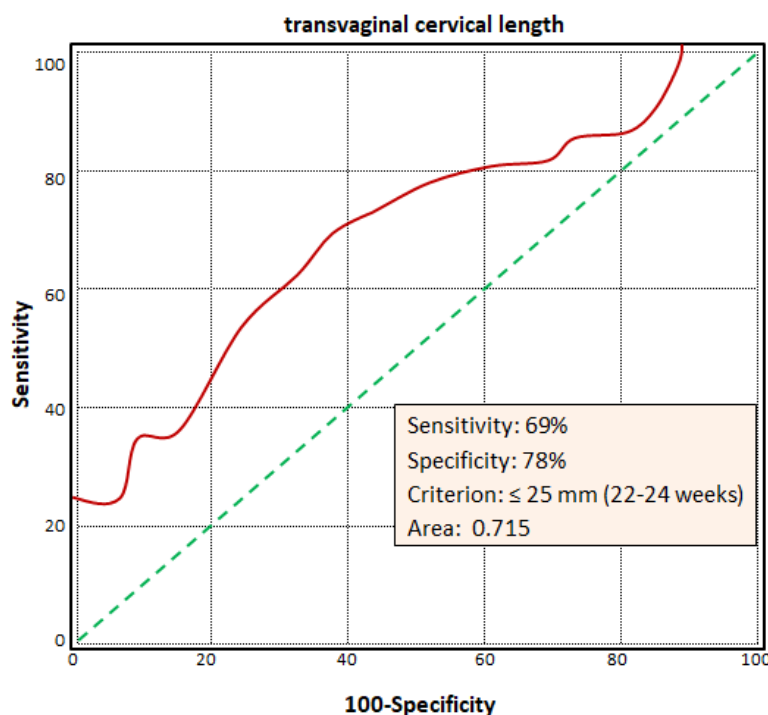


Рисунок 3.3. ROC-кривая для оценки развития преждевременных родов

У 16 из 21 (76,2%) пациенток с ИЦН проведена ее коррекция: у 8 беременных с выраженным укорочением шейки матки (длина ШМ менее 15 мм) в сроки от 15 до 22 недель были наложены швы на шейку матки (в том числе у 2 - с пролабированием плодного пузыря); у 8 пациенток при укорочении ШМ менее 25 мм в более поздние сроки (22-28 нед.) вводился акушерский pessary. У 5 из 21 (23,8%) беременных с ИЦН и пролабированием плодного пузыря после 28 недели гестации коррекция ИЦН не выполнялась. У всех пациенток с укорочением ШМ использовался вагинальный прогестерон.

Благодаря проведенной коррекции ИЦН (серкляж, акушерский pessary, микронизированный вагинальный прогестерон) у 16 беременных удалось пролонгировать беременность на $14,3 \pm 3,4$ недели, что было статистически значимо больше ($p = 0,02$), чем у 5 нелеченых пациенток ($5,5 \pm 1,4$ нед.). Полученные результаты выявили эффективность коррекции ИЦН при

выраженном укорочения ШМ посредством серкляжа в сроки до 22 недель, в том числе, при пролабировании плодного пузыря, и акушерского пессария – в более поздние сроки (после 22 недель).

Одним из основных осложнений и причиной неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодной беременности являются преждевременные роды. Сроки родоразрешения у беременных со спонтанной ДХДА двойней представлены на рис. 3.4.

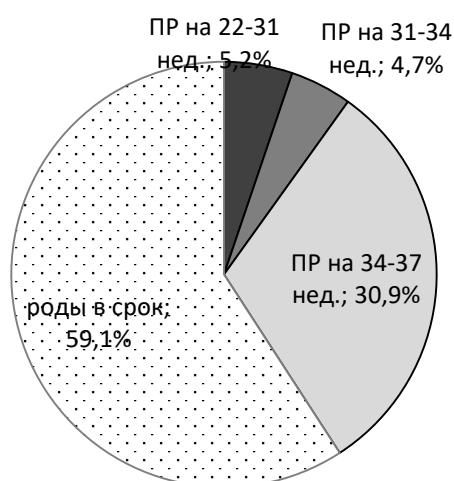


Рис. 3.4. Сроки родоразрешения у беременных со спонтанной ДХДА двойней

Обращает внимание, что частота наступления очень ранних и ранних ПР на 22-31 нед. у беременных со спонтанной двойней составила 5,2% (21 из 401); ПР в сроки 31-34 нед. - 4,7% (19 из 401); частота наступления ПР в сроки 34-37 нед. была выше - 30,9% (124 из 401). Роды в срок произошли у 59,1% (237 из 401) беременных с двойней.

Стоит отметить, что в сроки от 22 до 31 недели у 17 из 21 (80,9%) пациенток роды были спонтанными, у 4 (19,1%) – индуцированными. Характеристика начала родов в сроки от 22 до 31 нед. гестации представлена на рис. 3.5. Преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) в сроки от 22 до 31 нед. беременности произошло у 10 (47,6%) пациенток I группы.



Рис. 3.5. Характеристика начала родов в сроки от 22 до 31 нед. гестации у беременных со спонтанной ДХДА двойней

Спонтанное развитие родовой деятельности в сроки 22-31 нед. отмечено у 7 (33,3%) пациенток. По медицинским показаниям в сроки 27-31 нед. были родоразрешены 4 (19,1%) беременных: 2 – в связи с преждевременной отслойкой плаценты (у 1 – диагностирована тромбофилия, у 1 – ГСД), 2 – в связи с тяжестью ПЭ, ранним началом (22-24 нед.) и отсутствием эффекта от проводимой терапии.

В сроки 31-34 и 34-37 нед. гестации спонтанными были роды у 78,9% и 80,7%, соответственно ($p=0,67$) беременных, индуцированы роды у 21,2% и 19,3% пациенток ($p=0,58$). В сроки 31-37 нед. самопроизвольно со схваток роды начались у 50 из 143 (35%) беременных, с преждевременного излития околоплодных вод – у 65 (45,5%). По медицинским показаниям (ухудшение соматического состояния матери, ПЭ, ЗРП, внутриутробная гипоксия по данным доплерографии и КТГ) были родоразрешены 28 (19,5%) наблюдаемых. Статистически значимых различий в характеристике начала родов у беременных, родоразрешенных в сроки 31-34 нед. и 34-37 нед. гестации, не выявлено ($p>0,05$) [рис. 3.6].

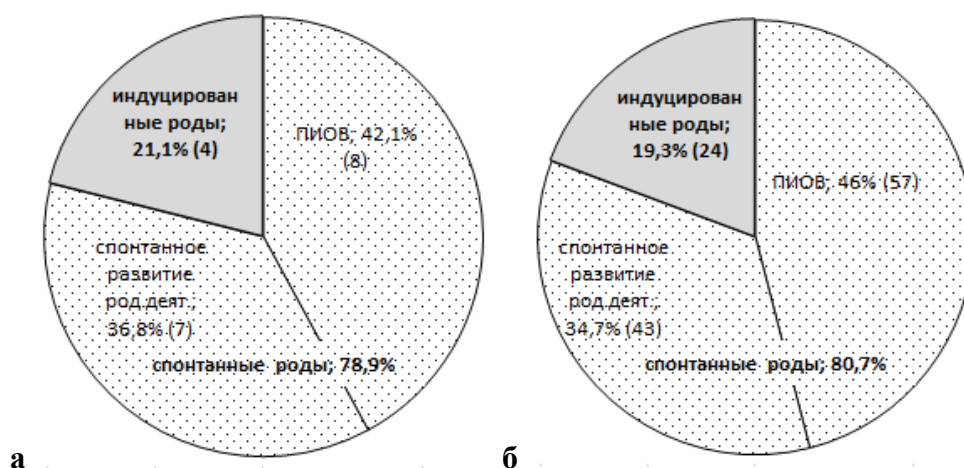


Рис. 3.6. Характеристика начала родов в сроки 31-34 нед. (а) и 34-37 нед. (б) гестации у беременных со спонтанной ДХДА двойней

Факторами риска ПР при спонтанных двойнях были ($p < 0,05$): ИЦН (OR 4.67; 95% ДИ: 3.66-13.01), невынашивание беременности в анамнезе (OR 3.39; 95% ДИ: 2.23-11.73), угроза прерывания беременности во II трим. (OR 3.31; 95% ДИ: 2.17-5.03), поздний репродуктивный возраст (OR 2.95; 95% ДИ: 1.45-5.99), тяжелая степень преэклампсии (OR 2.34; 95% ДИ: 1.12-4.45).

В сроки 37-39 нед. гестации спонтанными были роды у 57.8% беременных: самопроизвольно со схваток роды началась у 85 из 237 (35,9%), с излития околоплодных вод – у 52 (21,9%). Родовозбуждение путем амниотомии или введения геля проведено у 100 (42,2%) пациенток на сроках 38-39 нед. гестации (рис. 3.7).



Рис. 3.7. Характеристика начала родов в сроки 37-39 нед. гестации у беременных со спонтанной ДХДА двойней

Аntenатальные потери при спонтанных двойнях составили 0,9% (7 из 802). В сроки 22-31 нед. погибли 5 плодов (у 3 пациенток), 33 и 34 нед. нед. –

2 плода (у 2 пациенток). У 2 беременных со спонтанными двойней в сроки 24 и 28 нед. антенатально погибли оба плода. У первой пациентки с длительно текущей угрозой прерывания беременности и анемией тяжелой степени роды начались на 24 нед. гестации самопроизвольно; причиной антенатальной гибели двух плодов с выраженной ЗР (суммарная масса плодов составила 1270 г, разницей в массе – 70 г) была асфиксия. У второй пациентки в срок 26 нед. диагностирована тяжелая ПЭ, лечение оказалась неэффективным, в срок 28 нед. оба плода погибли, проведено экстренное КС, у плодов выявлена внутриутробная инфекция (герпес и цитомегаловирус).

В сроки 30, 33 и 34 нед. гестации антенатально погибли по одному плоду у 3 пациенток с анемией тяжелой степени и длительно текущей угрозой прерывания беременности, по поводу чего все пациентки получали неоднократное лечение в стационаре. Несмотря на проводимую терапию, у одной беременной (из 3) роды начались самопроизвольно, у двух пациенток из-за гипоксии плодов проведено экстренное КС. ЗР менее 3-го перцентиля диагностирована у 2 погибших плодов, диссоциация в ПМП со вторым плодом более 25% (селективная задержка плода) - у 1.

Следовательно, антенатальные потери у пациенток со спонтанным многоплодием были обусловлена, в первую очередь, недоношенностью, задержкой развития плода/плодов, дискордантным ростом плодов и гипоксией, а также такими гестационными осложнениями, как анемия, угроза прерывания беременности, преэклампсия и внутриутробная инфекция, что еще раз подчеркивает необходимость своевременного выявления и лечения перечисленных осложнений.

Прибавка веса пациенток I группы, доносивших беременность до сроков 22-28 нед., составляла $7,6 \pm 3,4$ кг; до 28-30 нед. - $8,6 \pm 4,3$ кг; до 30-32 нед. - $10,7 \pm 4,3$ кг; до 32-34 - $11,7 \pm 3,8$ кг; 34-36 нед. - $15,4 \pm 5,1$ кг; 36-38 нед. - $16,2 \pm 4,9$ кг; 38-39 - $16,3 \pm 4,5$ кг. Нами определена обратная корреляция между значениями исходной массы пациенток и прибавки массы тела за всю беременность ($r = -0,68$), а также прямая зависимость между ростом пациенток

и прибавкой веса ($r=0,65$; $p=0,03$). Важно подчеркнуть выявленную обратную корреляцию ($r=-0,68$; $p=0,02$) между частотой внутриутробной задержки роста плода и общей прибавкой массы тела беременных.

На основании полученных данных нами разработана процентильная таблица прибавки массы тела в зависимости от срока гестации, которая легла в основу нормативов прибавки веса для пациенток с многоплодной беременностью (таб. 3.6), что считаем чрезвычайно важным для прогнозирования ЗР плода/плодов. Адекватной считаем прибавку массы тела беременной выше 50-го перцентиля. Стоит подчеркнуть, что у 94 из 146 (64,4%) пациенток с ЗРП прибавка массы тела была менее 10-го перцентиля.

Таблица 3.6

Нормативы прибавки массы тела беременных со спонтанной ДХДА двойней

Перцентили	Срок гестации					
	28-30	30-32	32-34	34-36	36-38	38-39
5	3,7	4,6	6,0	7,9	9,0	9,1
10	4,4	6,0	7,0	9,0	10,0	10,1
25	5,6	7,7	9,7	12,0	13,0	13,2
59	7,5	10,3	12,4	15,0	16,0	16,4
75	9,2	12,1	15,0	17,7	19,6	20,0
90	11,1	14,4	17,6	20,8	22,4	22,5
95	12,6	16,3	19,7	23,2	24,5	24,6

3.1.3. Течение и исходы родов при спонтанной дихориальной диамниотической двойне

Через естественные родовые пути родила половина беременных со спонтанной ДХДА двойней (53,1%; 213 из 401). У большинства (188 из 213) первый плод был рожден в головном предлежании, у 25 (из 213) – в тазовом. Второй плод был рожден в головном предлежании у 158 из 213 (74,2%) беременных [у 6 плодов осуществлен комбинированный наружно-внутренний поворот]; в тазовом – у 55 из 213 (24,8%) [у 3 плода осуществлен комбинированный наружно-внутренний поворот]. Методы родоразрешения у пациенток I группы представлены на рис. 3.9.

Стоит особо выделить группу пациенток, родоразрешение которых проведено в сроки 22-27 нед. гестации; в указанные сроки все 7 пациенток

родили через естественные родовые пути, однако исходы были неблагоприятные, так как практически все дети погибли: у 1 беременной в срок 24 недели гестации антенатально погибли оба плода; у 3 – оба ребенка погибли постнатально, у 3 – один ребенок погиб постнатально. Следовательно, родоразрешение беременных со спонтанным многоплодием через естественные родовые пути в сроки 22-27 нед. гестации имеет наиболее неблагоприятный исход, так как сопровождается гибелью детей.

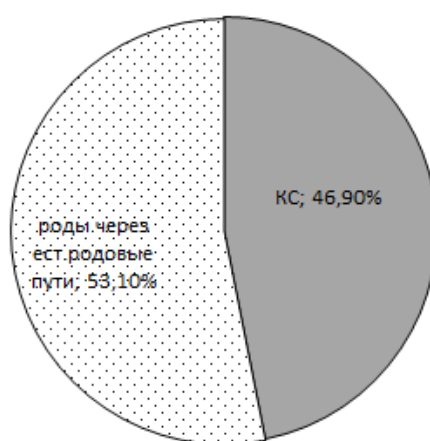


Рис. 3.8. Методы родоразрешения у беременных со спонтанной ДХДА двойней

У 40 из 213 (18,8%) пациенток, родивших через естественные родовые пути в сроки от 31 до 39 нед. ($36,7 \pm 1,8$ нед.) гестации, роды осложнились слабостью родовой деятельности. Дискоординация родовой деятельности диагностирована у 19 из 213 (8,9%) пациенток.

Дефект последа выявлен у 21 из 213 (9,9%) пациентки, всем произведено ручное обследование матки.

Оперативно абдоминальным путем родоразрешена практически половина беременных со спонтанной двойней (45,1%; 181 из 401). Как указано ранее, в сроки 22-27 нед. гестации КС не выполнялось. В сроки 28-30 нед. частота проведения операции КС составила 64,3% (9 из 14), в сроки 31-33 нед. (57,9%; 11 из 19); в 34-36 нед. частота проведения операции КС снизилась до 48,4% (60 из 124), в 37-39 нед. – до 42,6% (101 из 237).

Частота выполнения КС в экстренном порядке при спонтанных ДХДА двойнях (128 из 181; 70,7%) была статистически значимо больше, чем

планового КС (53 из 181; 29,3%) [$p=0,02$]. При доношенной беременности частота выполнения экстренного и планового КС статистически значимо не отличалась ($p=1,35$): 49,5% (50 из 101) и 50,5% (51 из 101).

Показанием к экстренному КС у пациенток с двойней явились: хроническая гипоксия (у 65), ЗР плода/плодов (у 56), тяжесть ПЭ и отсутствие эффекта от проводимой терапии (у 3), ПР (9), первичная слабость родовой деятельности (у 12). Показаниями к плановому КС были: тазовое или поперечное предлежание первого плода (у 25), рубец на матке (у 3), суммарная масса плодов более 6 кг (у 56).

КС на втором плоде произведено у 7 из 401 (1,7%) наблюдаемых I группы в связи с коллизией плодов в сроки 33 и 34 нед. (2), выпадением пуповины в срок 34 и 37 нед. (2), запущенным поперечным положением второго плода после излития вод в срок 33-38 нед. (3). При КС на втором плоде всего родилось 14 новорожденных: преждевременно (на 33 и 34 нед.) – 4, в срок (на 37 и 38 нед.) – 10. У 7 детей, рожденных первыми через естественные родовые пути, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8 баллов, на 5-й – 9 баллов. В то же время, у детей, рожденных вторыми путем операции КС, оценка по шкале Апгар была ниже ($p<0,05$), составляя 4-8 и 6-9 баллов, соответственно; асфиксия выявлена у 3, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС – у 1, НМК 1-2 степени – у 1. Все 14 новорожденных выжили.

Общая кровопотеря при оперативных родах, в среднем, составила $728,9 \pm 176,6$ мл, при родах через естественные родовые пути – $328,8 \pm 84,2$ мл. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде (до 24 часов после родов) возникло у 33 (8,2%) рожениц I группы.

Также следует отметить, что кровотечение возникало чаще ($p=0,02$) при родах через естественные родовые пути (у 23 из 213 [8,5%]), чем при операции КС (10 из 181 [4,5%]). Стоит особо отметить 5 беременных в возрасте 30-37 лет, родивших на 35-39 нед. гестации, у которых операция КС сопровождалась массивной кровопотерей (1550-2000 мл). Многорожавшими были 3 (из 5)

пациентки; тяжелая ПЭ отмечена у 3; отслойка плаценты – у 2; рубец на матке после КС имел место у 1; суммарная масса плодов составила 4280-6000 г.

При родах через естественные родовые пути массивная кровопотеря (1500-2500 мл) отмечена у 4 беременных в возрасте 24-39 лет, родивших на 35-38 нед. гестации; многорожавшими были 3 пациентки; тяжелая ПЭ диагностирована у 2; тяжелая степень анемии – у 2; со схваток роды начались у 3; суммарная масса плодов составила 4850-6550 г.

Следовательно, беременные со спонтанной ДХДА двойней с 3-мя и более родами в анамнезе, рубцом на матке после КС и большой суммарной массой плодов (более 6000 г) находятся в группе риска по возникновению кровотечения в родах, в связи с чем, у таких беременных при выборе метода родоразрешения предпочтение следует отдавать операции КС.

Всего у пациенток I группы со спонтанной ДХДА двойней родились живыми 794 из 802 (99%) ребенка (у 2 из 403 пациенток I группы произошел поздний выкидыш). Как уже указывалось выше, 7 плодов погибли антенатально, 1 (0,1%) – погиб интранатально из-за асфиксии. У пациентки с интранатально погибшим плодом роды начались в срок 36 нед. гестации самопроизвольно со схваток, в первом периоде родов отмечен разрыв матки по рубцу (после удаления субсерозного узла 4 см со вскрытием полости матки), общая кровопотеря в родах составила 2500 мл.

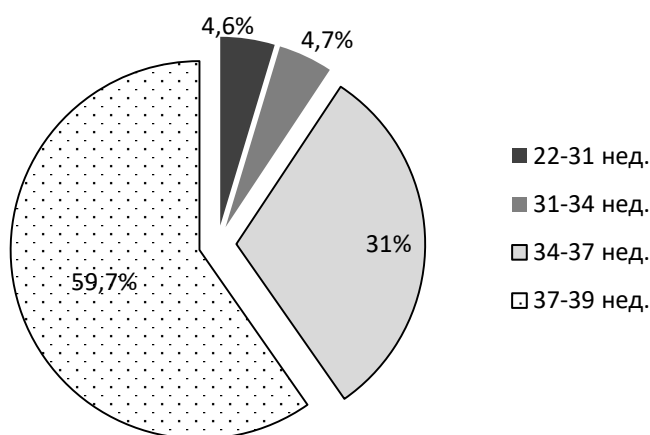


Рис. 3.9. Гестационный возраст новорожденных из спонтанных ДХДА двойен

Всего у пациенток со спонтанной ДХДА двойней преждевременно родились 40,3% детей (320 из 794) [рис. 3.9].

В сроки 22-31 нед. родили 37 детей, в сроки 31-34 нед. – 37, в сроки 34-37 нед. – 246. Своевременно родились 474 из 794 (59,7%) ребенка.

3.1.4. Состояние новорожденных из спонтанных дихориальных диамниотических двоен

В состоянии асфиксии родились 150 из 794 (18,9%) детей: тяжелой (1-3 баллов по шкале Апгар) – 9 (1,1%), умеренной (4-7 баллов) – 141 (17,8%). Как и следовало ожидать, чаще асфиксия выявлена у недоношенных детей, рожденных в сроки 22-31 нед. (у 34 из 37; 91,9%) и 31-37 нед. (у 61 из 283; 21,6%), чем у доношенных (у 55 из 794; 6,9%) [$p<0,001$].

У маловесных для гестационного срока детей оценка по шкале Апгар была ниже, чем у новорожденных нормотрофиков, рожденных в те же сроки ($p=0,03$). Различий в оценке состояния детей, рожденных путем экстренной операции КС и через естественные родовые пути (ЕР), в аналогичные сроки не выявлено ($p>0,05$) [таб. 3.7].

Таблица 3.7

Оценка по шкале Апгар у новорожденных из спонтанных ДХДА двоен при различных методах родоразрешения [М (Q1; Q3)]

Срок гест. (нед.)	Оценка по шкале Апгар (баллы)					
	на 1-й минуте			на 5-й минуте		
	КС план	КС экстр	ЕР	КС план	КС экстр	ЕР
22-27	-	-	4,8 (1; 7)	-	-	6,2 (5; 7)
28-30	-	5,8 (4; 7)	6 (3; 8)	-	6,9 (5; 8)	7,2 (5; 8)
31-33	-	7,5 (7; 8)	7,4 (1; 8)	-	8,1 (7; 9)	8,1 (7; 9)
34-36	8 (8; 8)*	7,6 (3; 8)	7,6 (2; 8)	9 (9; 9)*	8,4 (6; 9)	8,5 (4; 9)
37-39	7,9 (7; 9)	7,8 (6; 8)	7,8 (5; 9)	8,9 (8; 9)	8,8 (8; 9)	8,8 (6-10)

* $p<0,05$

Стоит отметить, что операция КС в плановом порядке производилась только, начиная со срока 34 нед. гестации. При этом оценка по шкале Апгар детей, рожденных путем планового КС в сроки 34-36 нед., была статистически значимо ($p=0,01$) выше, чем таковая у детей, рожденных путем экстренного

КС и через естественные родовые пути в эти же сроки, как на 1-й минуте (8; 7,6 и 7,6 балла, соответственно), так и на 5-й (9; 8,4 и 8,5 балла). Следовательно, при родоразрешении беременных с многоплодием в сроки 34-36 нед. и наличии показаний предпочтение следует отдавать плановой операции КС. В то же время, оценка по шкале Апгар детей, рожденных своевременно путем планового и экстренного КС, а также через естественные родовые пути, статистически значимо не отличалась ($p>0,05$), что свидетельствовало об отсутствии влияния метода родоразрешения на состояние доношенных новорожденных из спонтанных ДХДА двоен. Следовательно, при доношенной многоплодной беременности можно использовать любой метод родоразрешения.

Дыхательные расстройства различной степени выраженности при рождении были выявлены у 308 из 794 (38,9%) детей. Как и следовало ожидать, дети, рожденные в сроки 22-31 нед. и 31-34 нед., имели статистически значимо ($p=0,02$) более высокую оценку по шкале Сильвермана (4,6 и 2,5 балла), чем в 35-36 нед. (1,8 балла) и 37-39 нед. (1,5 балла); выявлена обратная корреляция ($r=-0,69$) между гестационным возрастом и баллами по шкале Сильвермана.

В отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с дыхательной недостаточностью переведены 186 из 794 (23,4%) детей; из них 89 (11,2%) новорожденных нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), 97 (12,2%) – во вспомогательной вентиляции с постоянным положительным давлением (СРАР). При этом, если в сроки 22-34 нед. гестации потребность в ИВЛ и СРАР была максимальной (100%, 93,3% и 84,6%), то по мере увеличения гестационного возраста детей этот показатель стал более низким, и минимальной потребность в ИВЛ и СРАР была у детей с признаками морфофункциональной незрелости (МФН), рожденных на 37, 38 и 39 нед. - 3%, 1,8% и 1,9%, соответственно [рис. 3.10].

Всего с признаками МФН в сроки 37-39 недель родились 194 из 474 (40,9%) доношенных ребенка I группы. Факторами риска развития МФН у

новорожденных из спонтанных ДХДА двоен были ($p < 0,05$): ГСД (OR 3.76; 95% ДИ: 2.45-61), ЗРП (OR 3.36; 95% ДИ: 2.59-5.22), экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения в срок 37 нед. (OR 2.45; 95% ДИ: 1.23-4.56).

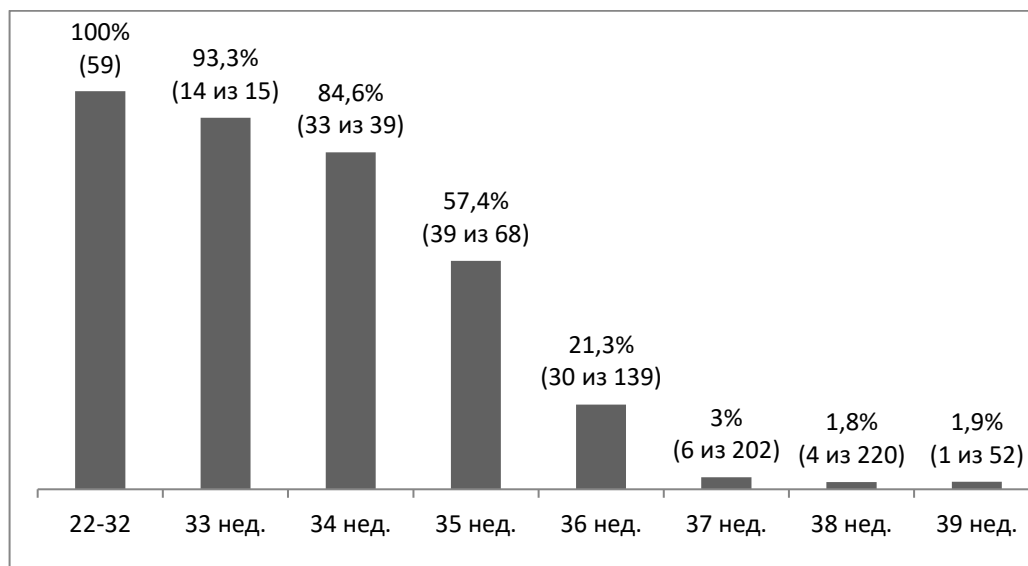


Рис. 3.10. Потребность в респираторной поддержке у детей

Параметры физического развития и средняя суммарная масса доношенных детей, статистически значимо ($p < 0,05$) превышая таковые у недоношенных детей (таб. 3.8 и 3.9).

Таблица 3.8

Параметры физического развития новорожденных из двоен ($M \pm SD$)

Параметр физ. развития	Срок гестации на момент родоразрешения			
	22-31 нед.	31-34 нед.	34-37 нед.	37-39 нед.
масса, г	1392,7 $\pm$ 271,1	1773,7 $\pm$ 287,1	2396,7 $\pm$ 356,1	2747,5 $\pm$ 342,3
рост, см	38,2 $\pm$ 2,5	41,7 $\pm$ 2,7	46,3 $\pm$ 2,5	48,4 $\pm$ 2,0
МРП	33,2 $\pm$ 6,5	42,1 $\pm$ 5,1	51,7 $\pm$ 6,5	56,6 $\pm$ 5,4
окр. головы, см	27,6 $\pm$ 1,6	30,3 $\pm$ 1,5	32,5 $\pm$ 1,5	33,8 $\pm$ 1,3
окр. груди, см	23,2 $\pm$ 1,7	26,9 $\pm$ 2,1	29,8 $\pm$ 2,1	31,6 $\pm$ 1,7

Таблица 3.9

Средняя суммарная масса близнецов и разница в их массе

Срок (нед.)	Средняя суммарная масса новорожденных, г	Разница в массе, г / %	
22-31	2786,8 $\pm$ 370,6	143,6 $\pm$ 107,5	5,1 $\pm$ 4,5%
33-35	3534,8 $\pm$ 474,5	274,4 $\pm$ 194,1	9,3 $\pm$ 7,4%
35-37	4789,3 $\pm$ 578,4	279,9 $\pm$ 254,6	10,1 $\pm$ 8,2%
37-39	5499,8 $\pm$ 591,8	265,2 $\pm$ 241,5	9,5 $\pm$ 7,1%

Суммарная масса детей 6000 г выявлялась у 56 из 794 (7,1%) ДХДА двоен. Следует подчеркнуть, что у трети пациенток (13 из 38) с гипотоническим кровотоком суммарная масса детей превышала 6000 г, что подтверждает важность оценки ПМП и суммарной массы плодов с целью прогнозирования риска развития гипотонического кровотока.

Оценка физического развития детей при многоплодии до настоящего времени проводится на основании нормативов, разработанных для новорожденных от одноплодной беременности, что затрудняет выявление маловесных для гестационного срока детей и приводит к нерациональной тактике ведения детей из двойни. В связи с чем, одной из задач нашего исследования стала разработка нормативных параметров физического развития новорожденных из двойни. Одним из наиболее информативных критериев оценки физического развития является масса тела новорожденных.

Полученные в ходе исследования параметры физического развития новорожденных из двоен сравнивали с таковыми при одноплодной беременности в зависимости от гестационного возраста согласно данным литературы [32]. Как показало наше исследование, средняя масса новорожденных из двойни была на 9,7%-14,9% меньше, чем у детей от одноплодной беременности, независимо от гестационного возраста при рождении (рис. 3.11).

Так как различия между детьми из многоплодной и одноплодной беременностей получены при сравнении массы новорожденных, нами рассчитана процентильная таблица значений именно этого показателя в зависимости от гестационного возраста (таб. 3.12), которая легла в основу нормативов физического развития (НФР) новорожденных из спонтанной ДХДА двойни, что, несомненно, имеет большое значение для выявления маловесных для гестационного срока детей-двоен и позволяет назначить адекватное лечение.

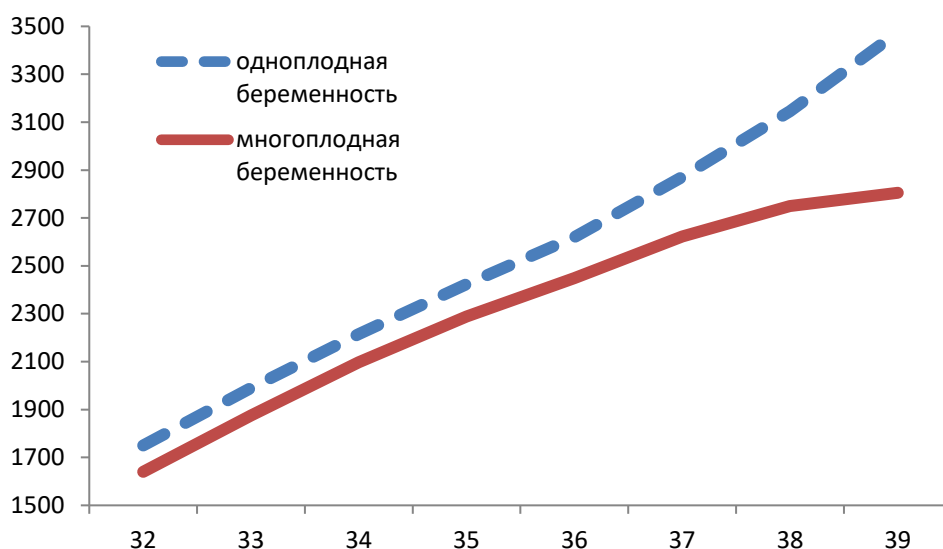


Рис. 3.11. Масса новорожденных при одноплодной беременности и детей из спонтанных ДХДА двоен

Кроме того, учитывая тот факт, что при ведении беременности двойней акушеры имеют дело с суммой масс двух плодов, значительное увеличение которой может приводить к перерастяжению матки, осложненному течению родов и послеродового периода, особое внимание следует уделять критериям «крупного» плода при двойне (табл. 3.10). При доношенной многоплодной беременности новорожденных с массой тела более 3000 г (т.е. для обоих плодов 6000 и более г) следует расценивать как «крупных».

Таблица 3.10

Масса тела (г) новорожденных из спонтанных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста при рождении

Нед. гестации	Перцентили						
	3	10	25	50	75	90	97
32	1400	1492	1625	1815	1975	2015	2179
33	1394	1625	1735	1975	2122	2205	2382
34	1680	1812	1965	2205	2410	2504	2650
35	1845	2018	2148	2300	2520	2733	2940
36	1900	2073	2255	2480	2750	2978	3182
37	2126	2283	2450	2700	2948	3121	3300
38	2190	2350	2550	2750	3003	3202	3409
39	2440	2480	2590	2805	3103	3245	3438

Кроме того, величина массо-ростового показателя (пондералового индекса) у детей из двойни, родившихся на 37 и более нед. гестации,

колебалась от 55 до 60 и были ниже ($p < 0,05$), чем у доношенных детей от одноплодной беременности – 59-68 [32] (рис. 3.12).

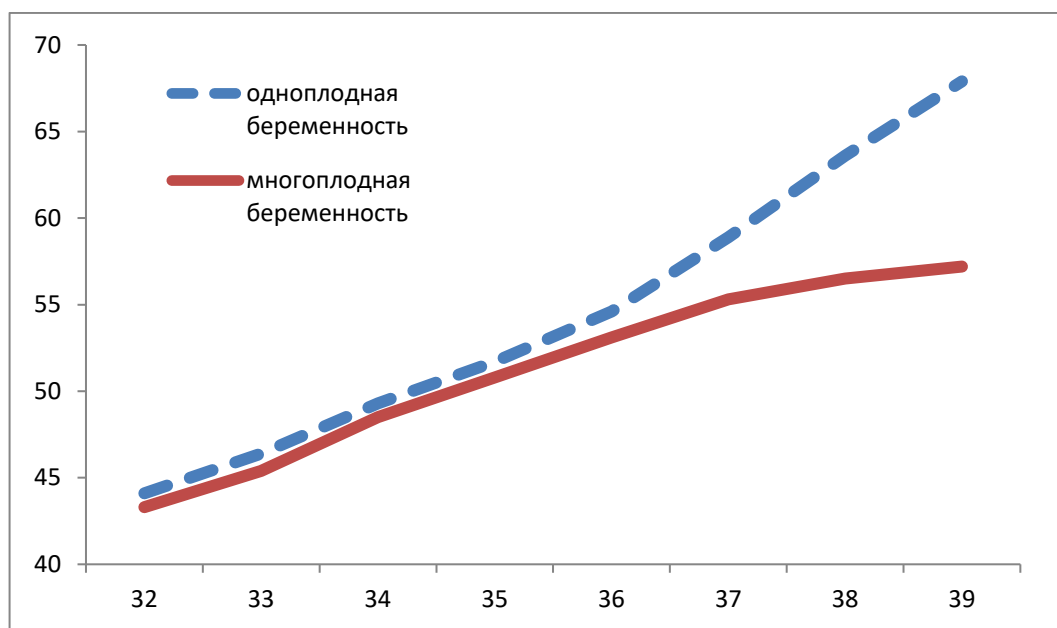


Рис. 3.12. Пондераловый индекс у детей при одноплодной беременности и детей из спонтанных ДХДА двоен

То есть, разница в средних значениях пондералового индекса у новорожденных из двоен, по сравнению с детьми от одноплодной беременности, становится статистически значимой ($p < 0,05$) после 37 нед. беременности (8,5%), достигая максимального значения в 18,8% в 39 нед., что обусловлено, по нашему мнению, снижением темпов прироста массы у детей из двойни в эти сроки гестации и необходимо учитывать при оценке параметров физического развития двоен и, особенно, для обоснованного выявления маловесных для гестационного срока детей. Поэтому для достоверной оценки физического развития новорожденных при многоплодной беременности считаем целесообразным, кроме массы новорожденного, определение пондералового индекса.

В связи с чем, нами рассчитана процентильная таблица значений пондералового индекса для многоплодной беременности в зависимости от гестационного возраста (таб. 3.11), которая легла в основу нормативов физического развития (НФР) новорожденных из спонтанной ДХДА двойни,

что, несомненно, имеет большое значение для выявления маловесных для гестационного срока новорожденных.

Таблица 3.11

Величина пондералового индекса у новорожденных из спонтанных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста при рождении

Нед. гестации	Перцентили						
	3	10	25	50	75	90	97
32	33,8	35,8	38,9	40,3	42,3	43,9	44,6
33	35,3	38,5	41,8	42,6	44,2	48,7	50,8
34	37,6	42,2	43,4	48,5	50,9	51,1	52,4
35	42,6	45,5	46,5	50,1	52,4	54,6	56,8
36	43,3	47,3	49,3	53,1	55,4	57,4	60,3
37	45,9	48,4	52,2	55,5	59,8	62,5	63,3
38	48,1	50	53	56,3	60,6	63,7	66,8
39	49,3	51,8	55,8	58,2	62,4	66,6	67,5

Помимо массы тела и роста новорожденных, нами оценена также величина окружности головы и груди (таб. 3.8). Однако было установлено, что окружность головы и груди новорожденных при ДХДА двойне статистически значимо не отличается ($p>0,05$) от этих показателей при одноплодной беременности. Поэтому считаем нецелесообразным указанные параметры учитывать при выявлении маловесных для гестационного срока детей-двоен. Маловесных новорожденных из многоплодной беременности следует определять на основании двух показателей – массы тела и пондералового индекса.

В соответствии с разработанными нами НФР маловесными для гестационного срока были четверть детей, рожденных в сроки 22-31 нед. (9 из 37; 24,3%) и треть (249 из 757; 32,9%; $p=0,04$), рожденных в сроки 31-39 нед., что было чаще, чем при одноплодной беременности – 9% и 18%, соответственно [32, 79]. Маловесным для гестационного срока был один ребенок у 34,1% (136 из 399) пациенток I группы, оба новорожденных – у 15,3% (61 из 399).

Факторами риска рождения маловесных детей при многоплодии были ($p<0,05$): тяжелая преэклампсия (OR=5.45; 95% ДИ: 3.15-9.37), анемия тяжелой степени во II и III триместре гестации (OR 3.69; 95% ДИ: 2.44-5.66),

низкая прибавка веса пациентки за беременность - менее 10 перцентиля разработанных нами нормативов (OR 3.55; 95% ДИ: 2.15-5.56), токсикоз первой половины беременности (OR 2.65; 95% ДИ: 1.45-3.43), оболочечное прикрепление пуповины и расстояние от места прикрепления пуповины до края плаценты более 3-4 см (OR 2.45; 95% ДИ: 1.56-5.69).

Вследствие перенесенной перинатальной гипоксии-ишемии внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) II-IV степени диагностированы у 20 из 794 (2,5%) детей (в том числе, ВЖК III-IV степени – у 9), гипоксическое поражение ЦНС без ВЖК – у 21 (2,6%), нарушения мозгового кровообращения (НМК) 1-2 степени – у 4 (0,5%) [таб. 3.12].

Таблица 3.12

Заболеваемость у новорожденных из спонтанных ДХДА двоен (n=794)

Заболевания		Частота (n / %)
ВЖК		20 / 2,5
гипоксическое поражение ЦНС без ВЖК		21 / 2,6
НМК		4 / 0,5
отечный синдром		111 / 14
анемия		2 / 0,3
Респираторные нарушения	БГМ	17 / 2,1
	аспирационный синдром	5 / 0,6
	пневмония	5 / 0,6
	легочное кровотечение	1 / 0,1
	пневмоторакс	-
	бронхолегочная дисплазия	3 / 0,4
Внутриутробная инфекция	врожденный везикулез	7 / 0,9
	омфалит	3 / 0,4
	дакриоцистит	3 / 0,4
	конъюнктивит	1 / 0,1
	перитонит	-
	сепсис	5 / 0,6
Геморрагическая болезнь		5 / 0,6
ДВС-синдром		1 / 0,1
острая почечная недостаточность		1 / 0,1
экстрасистолия		1 / 0,1
тромбоз подвздошных сосудов		1 / 0,1
некротизирующий энтероколит		-
ДЖКТ		16 / 2%
кефалогематома		6 / 0,8

Фактором развития ВЖК был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 нед. гестации (OR 3,66; 95% ДИ: 1,29-6,67): в сроки 26-27

нед. гестации ВЖК диагностированы у 7 из 12 (58,3%), 28–29 недель – у 5 из 10 (50%), 30–31 недель – у 5 из 15 (33,3%), 32 нед. – у 3 из 22 (13,6%).

Частота возникновения ВЖК была обратно пропорциональна значениям массы тела при рождении: при массе тела более 2250 г ВЖК диагностированы у 3 из 127 недоношенных детей (2,4%); 1551–2250 г – у 4 из 150 (2,7%); 1251–1500 г – у 2 из 15 (13,3%); 1001–1250 г – у 3 из 12 (25%); 751–1000 г – у 4 из 10 (40%); у недоношенных с массой тела менее 750 г – 4 из 6 (66,7%). ВЖК чаще выявлялись у детей, рожденных вторыми – у 15 из 397 (3,8%), чем у детей, рожденных первыми – у 5 (1,3%) [$p=0,01$].

Нами отмечено, что частота церебральных поражений была практически одинаковой как у детей, родившихся через естественные пути, так и при кесаревом сечении, как экстренном, так и плановом: 11 из 425 (2,6%); 7 из 263 (2,7%); 3 из 106 (2,8%), соответственно ($p>0,05$). При этом тяжесть поражений ЦНС (выявлены ВЖК III–IV степени) была более выражена при родах через естественные родовые пути, чем при экстренном и плановом КС: 6 из 425 (1,4%); 2 из 263 (0,8%); 1 из 106 (0,9%), соответственно [$p=0,03$]. Следовательно, абдоминальное оперативное родоразрешение в сроки до 33 нед. гестации снижало частоту внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени по сравнению с частотой их развития при родоразрешении через естественные родовые пути.

Внутриутробная инфекция выявлена у 19 из 794 (2,4%) детей. Факторами развития внутриутробной инфекции у новорожденных были: недоношенность (OR 3.56; 95% ДИ:1.39–8.23, $p=0,002$) и инфекционные заболевания в анамнезе у матери (OR 2.45; 95% ДИ:1.44–5.32, $p=0,005$).

Кефалогематома образовалась у 6 (0,8%) детей, рожденных у 3 беременных: ПИОВ произошли у 2 (из 3), длительный безводный промежуток отмечен у 2, затянувшийся второй период родов (3 часа) при использовании региональной анестезии) – у 1 повторнородящей.

Дискинезия желудочно-кишечного тракта (ДЖКТ) обнаружена у 16 (2%) детей; фактором развития была недоношенность (OR 4.45; 95% ДИ:1.78-8.68, $p=0,001$).

Осложнение после медицинского вмешательства, в частности после использования постоянных сосудистых катетеров (тромбоз подвздошных вен), возникло у 1 (из 794) новорожденного.

У 25 из 794 (3,1%) детей выявлены врожденные пороки развития [ВПР] (дефект межжелудочковой перегородки [ДМЖП], полидактилия, гидронефроз почки и пр.). Развитие службы пренатальной диагностики позволило избежать рождения детей с тяжелыми ВПР (таб. 3.13).

Таблица 3.13

**Врожденные пороки развития у новорожденных из спонтанных
ДХДА двоен (n=794)**

Пороки	Частота (n / %)
ДМЖП	7 / 0,9
ДМЖП с пороками развития грудины	1 / 0,1
врожденное гидроцеле	4 / 0,5
синдактилия	3 / 0,4
гидронефроз почки	4 / 0,5
мультикистоз почки	3 / 0,4
расщепление верхней губы	1 / 0,1
стигмы	1 / 0,1
атрезия пищевода	1 / 0,1
Всего	25 / 3,1

В постнатальном периоде на 1-7 сутки после рождения умерли 3,4% (11 из 320) недоношенных детей: 9 (из 11) – рождены в сроки 22-31 нед. через естественные родовые пути, 2 – в сроки 32 и 35 нед. путем экстренного КС. Оценка по шкале Апгар при рождении у 11 детей варьировала от 1 до 7 баллов. У всех 11 погибших постнатально детей выявлена дыхательная недостаточность, у 10 – БГМ, у 9 – ВЖК 2-4 степени, у 5 – внутриутробная инфекция, у 4 – кожно-геморрагический синдром. Основной причиной смерти явились недоношенность, дыхательная недостаточность, ВЖК 4 степени и внутриутробная инфекция.

Таким образом, общие перинатальные потери в группе спонтанных ДХДА двоен составили 2,4% (19 из 802). Установлено, что именно недоношенность определяла неблагоприятные перинатальные исходы у беременных с двойней (OR 2.25; 95% ДИ:1.04-4.45, $p=0,005$).

3.1.5. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав крови новорожденных из спонтанных дихориальных диамниотических двоен

У 126 новорожденных I группы из спонтанных ДХДА двоен, рожденных у 64 пациенток в сроки от 32 до 39 нед. гестации (операция КС в экстренном порядке проведена у 20 беременных, КС в плановом порядке – у 18; родили через естественные родовые пути – 26), изучены лабораторные показатели клинического анализа крови, КОС и газов крови.

В нашем исследовании более выраженный дефицит буферных оснований, как признак метаболического ацидоза, чаще выявлялся у детей из спонтанных ДХДА двоен, рожденных вторыми, чем у детей, рожденных первыми ($-4,54 \pm 5,0$ и $-3,30 \pm 3,75$ ммоль/л) [таб. 3.14].

Таблица 3.14

Лабораторные показатели крови у новорожденных из спонтанной двойни ($M \pm \sigma$) в зависимости от порядка рождения

Лабораторные показатели крови		Ребенок, рожденный первым	Ребенок, рожденный вторым	p-value
Клинический анализ крови	Hb, г/л	183,3 $\pm$ 29,5	186,5 $\pm$ 29,5	0,43
	Ht, %	51,0 $\pm$ 7,4	51,5 $\pm$ 7,9	0,67
	RBC, $\times 10^{12}$ /л	5,1 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,9	0,87
	PLT, $\times 10^9$ /л	263,3 $\pm$ 72,4	248,1 $\pm$ 73,4	<0,001
	WBC, $\times 10^9$ /л	16,1 $\pm$ 6,6	15,2 $\pm$ 6,1	0,66
КОС и газы крови	pH	7,32 $\pm$ 0,07	7,33 $\pm$ 0,08	0,34
	BE, ммоль/л	-3,30 $\pm$ 3,75	-4,54 $\pm$ 5,0	0,02
	pO ₂ , мм рт.ст.	25,7 $\pm$ 16,1	18,4 $\pm$ 12,6	<0,001
	pCO ₂ , мм рт.ст.	39,2 $\pm$ 10,0	45,8 $\pm$ 9,9	0,03
	sO ₂ , %	36,4 $\pm$ 20,7	26,6 $\pm$ 20,3	0,01
	HCO ₃ , ммоль/л	21,7 $\pm$ 4,3	21,9 $\pm$ 4,1	0,79
	tCO ₂ , ммоль/л	23,1 $\pm$ 4,2	23,1 $\pm$ 4,8	0,69

Помимо нарушения газообмена, к метаболическому ацидозу может приводить повышенное образование углекислого газа, определяемое по увеличению его парциального давления в крови, что отмечено в нашем исследовании. У детей из спонтанной ДХДА двойни, рожденных вторыми, парциальное давление углекислого газа в пуповинной крови было выше, чем у детей, рожденных первыми ($45,8 \pm 9,9$ и $39,2 \pm 10,0$ мм рт. ст.), а показатели кислородной обеспеченности были, наоборот, ниже: pO_2 ($18,4 \pm 12,6$ и $25,7 \pm 16,1$ мм рт. ст.) и sO_2 ($26,6 \pm 20,3$ и $36,4 \pm 20,7$ %), что свидетельствовало о признаках метаболического ацидоза у детей, рожденных вторыми.

Также нами выявлены отличия в лабораторных показателях крови у новорожденных из спонтанной ДХДА двойни в зависимости от метода родоразрешения (таб. 3.15).

Таблица 3.15

Лабораторные показатели крови у новорожденных из спонтанной двойни при различных методах родоразрешения ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Самостоятельные роды			Кесарево сечение		
		Ребенок, рожденный первым	Ребенок, рожденный вторым	p	Ребенок, рожденный первым	Ребенок, рожденный вторым	p
Клинический анализ	Hb, г/л	$189,5 \pm 24,5$	$191,4 \pm 27,6$	0,15	$182,3 \pm 28,7$	$183,6 \pm 28,6$	0,38
	Ht, %	$53,2 \pm 6,9$	$54,5 \pm 7,6$	0,35	$50,2 \pm 7,6$	$49,9 \pm 6,1$	0,41
	RBC, $\times 10^{12}/л$	$5,3 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,8$	0,66	$5,1 \pm 0,9$	$5,2 \pm 0,9$	0,69
	PLT, $\times 10^9/л$	$259,4 \pm 71,9$	$255,5 \pm 75,7$	0,12	$261,7 \pm 75,2$	$258,2 \pm 73,6$	0,26
	WBC, $\times 10^9/л$	$16,5 \pm 7,9$	$15,1 \pm 6,7$	0,59	$16,9 \pm 6,5$	$14,1 \pm 7,5$	0,02
КОС и газы крови	pH	$7,36 \pm 0,09$	$7,31 \pm 0,08$	0,03	$7,34 \pm 0,08$	$7,29 \pm 0,09$	0,03
	BE, ммоль/л	$-5,5 \pm 4,7$	$-5,2 \pm 5,7$	0,27	$-2,4 \pm 3,1$	$-3,9 \pm 3,1$	0,02
	pO_2, мм рт.ст.	$27,3 \pm 10,5$	$17,1 \pm 13,4$	0,03	$22,8 \pm 13,1$	$16,3 \pm 11,7$	0,03
	pCO_2, мм рт.ст.	$39,2 \pm 9,8$	$41,5 \pm 9,6$	0,19	$44,8 \pm 9,2$	$45,1 \pm 10,8$	0,52
	sO_2, %	$41,5 \pm 20,1$	$29,3 \pm 22,4$	<0,001	$32,2 \pm 21,7$	$25,5 \pm 21,3$	0,02
	HCO_3, ммоль/л	$19,7 \pm 4,2$	$20,5 \pm 3,8$	0,63	$23,8 \pm 3,6$	$23,2 \pm 5,2$	0,77
	tCO_2, ммоль/л	$20,8 \pm 4,5$	$21,6 \pm 4,6$	0,49	$24,9 \pm 3,2$	$24,7 \pm 4,5$	0,69

Как видно из таб. 3.16, при родоразрешении через естественные родовые пути у новорожденных из спонтанных двоен, рожденных вторыми, имелись признаки ацидоза, по сравнению с детьми, рожденными первыми: более низкие показатели pH ($7,31 \pm 0,08$ и $7,36 \pm 0,09$, соответственно), pO_2 ($17,1 \pm 13,4$ и $27,7 \pm 10,5$ мм рт. ст.) и sO_2 ($29,3 \pm 22,4$ и $41,5 \pm 20,1$ %), что было обусловлено

наличием интервала между рождением близнецов и служило косвенным признаком нарушения плодово-плацентарного кровотока и поступления ко второму плоду крови с большим количеством продуктов неполного окисления, воздействующих на биохимические процессы в клетках и вызывающих тканевую гипоксию.

Интервал времени между рождением детей при родах через естественные родовые пути в нашем исследовании варьировал от 20 до 62 мин, в среднем составляя $26,4 \pm 8,2$ мин. Чем больше был указанный интервал, тем более выраженным был дефицит буферных оснований и большей величина pCO_2 у близнеца, рожденного вторым ($p=0,02$), особенно при длительности интервала более 40 минут. Метаболический ацидоз различной степени (значения ВЕ от -4 до -16 ммоль/л) выявлен у 17 из 26 (65,4%) детей из двоен, рожденных вторыми через естественные родовые пути; при этом в 70,6% (12 из 17) наблюдений интервал между рождением детей превышал 40 минут. Показатели pCO_2 40 мм рт. ст. и выше обнаружены у 64,7% (11 из 26) детей, рожденных вторыми через естественные родовые пути; в 72,7% (8 из 11) наблюдений интервал между рождением детей колебался от 40 до 60 мин.

Согласно Клиническим рекомендациям «Многоплодная беременность» [73] интервал между рождением плодов из двойни в 30 минут следует считать оптимальным, так как он ассоциирован с наилучшими исходами для новорожденных. Нами определено значение критического интервала между рождением детей. С этой целью применяли ROC-анализ. Как следует из данных, представленных на рисунке 3.13, критическим является значение порога 40 минут. При этом чувствительность равна 68%, специфичность - 81%. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,738, что говорит об удовлетворительном результате ($p<0,05$).

При родоразрешении путем операции кесарева сечения дети, рожденные вторыми, по сравнению с детьми, рожденные первыми (таб. 3.16), также имели признаки ацидоза: более низкие значения pH ($7,29 \pm 0,09$ и $7,34 \pm 0,08$), pO_2

($16,3 \pm 11,7$ и $22,8 \pm 13,1$ и мм рт. ст.), sO_2 ($25,5 \pm 21,3\%$ и $32,2 \pm 21,7$) и большой дефицит буферных оснований ($-2,4 \pm 3,1$ и $-3,9 \pm 3,1$ ммоль/л).

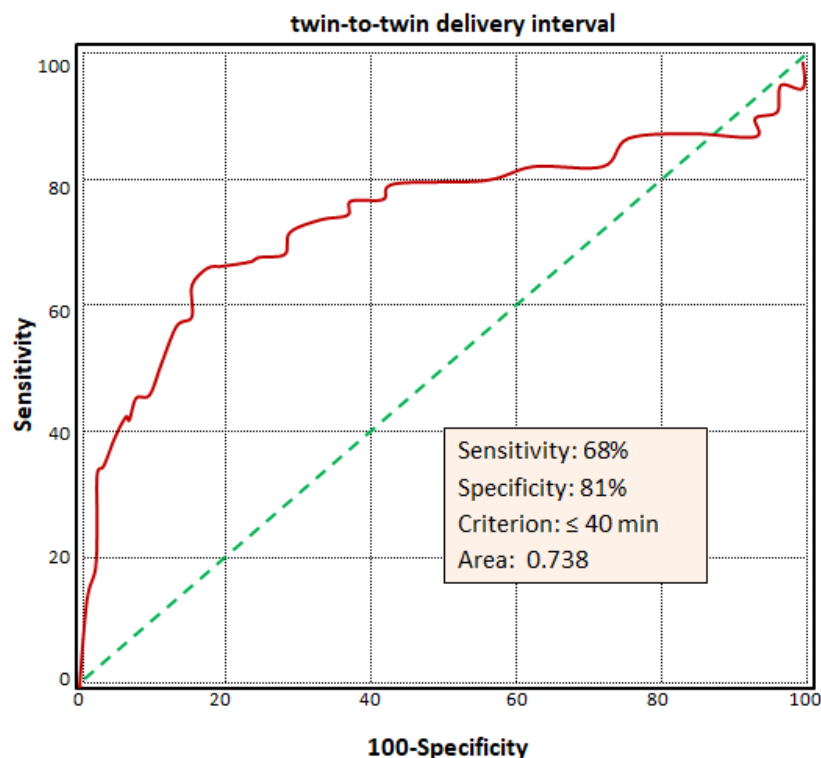


Рисунок 3.13. ROC-кривая для оценки значения критического интервала времени между рождением детей

Однако риск развития ацидоза у детей, рожденных вторыми, при проведении операции КС, во время которой дети из двойни извлекаются практически одновременно, был ниже, чем при естественном родоразрешении (ЕР), при котором между рождением близнецов имеется определенный интервал времени. Ведь при проведении операции КС отмечена меньшая разница, чем при ЕР, между детьми из двойни, рожденными первыми и вторыми, в показателях кислородной обеспеченности: pO_2 ($6,1 \pm 6,9$ и $9,2 \pm 10,7$ мм рт. ст.; соответственно; $p < 0,001$) и sO_2 ($7,3 \pm 8,4$ и $12,7 \pm 11,5$ мм рт. ст.; $p < 0,001$).

Кроме того, при естественном родоразрешении у детей отмечен более выраженный дефицит буферных оснований и, как следствие, метаболический ацидоз, по сравнению с КС: $-5,5 \pm 5,1$ и $-3,1 \pm 4,2$ ммоль/л, соответственно ($p < 0,001$) [таб. 3.16].

Однако нельзя не отметить, что в целом дети, родившиеся через естественные родовые пути, по сравнению с детьми, рожденными

оперативным путем (как экстренной, так и плановой КС), имели лучшие лабораторные показатели клинического анализа крови.

Таблица 3.16

Лабораторные показатели крови у новорожденных из спонтанных двоен при различных методах родоразрешения ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Метод родоразрешения		p-value
		ЕР	КС	
Клинический анализ крови	Hb, г/л	192,3±29,1	181,1±28,7	<0,001
	Ht, %	53,8±6,6	50,1±7,1	<0,001
	RBC, $\times 10^{12}/л$	5,5±0,9	5,0±0,9	<0,001
	PLT, $\times 10^9/л$	255,2±73,1	254,2±72,5	0,68
	WBC, $\times 10^9/л$	16,9±7,2	14,2±6,2	<0,001
КОС и газы крови	pH	7,30±0,08	7,31±0,09	0,64
	BE, ммоль/л	-5,5±5,1	-3,1±4,2	<0,001
	pO ₂ , мм рт.ст.	25,9±11,5	19,1±14,5	0,02
	pCO ₂ , мм рт.ст.	39,5±10,1	45,4±9,1	0,03
	sO ₂ , %	35,8±22,3	29,2±19,7	0,03
	HCO ₃ , ммоль/л	20,2±4,8	23,9±3,5	0,02
	tCO ₂ , ммоль/л	21,1±4,5	24,8±3,5	0,04

Так, ведение родов через естественные родовые пути (по сравнению с операцией КС) характеризовалось более высокими уровнями гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и лейкоцитов у новорожденных.

У детей из двоен, родившихся самостоятельно, по сравнению с детьми, рожденными путем операции КС (как экстренной, так и плановой), были выше показатели кислородной обеспеченности (pO₂ и sO₂) и ниже значения pCO₂, HCO₃ и tCO₂. Поэтому ведение многоплодных родов через естественные родовые пути, по-нашему мнению, возможно при отсутствии сопутствующих осложнений и желании пациентки родить самостоятельно.

Интересные данные получены нами при анализе лабораторных показателей крови в зависимости от массы тела детей. Из данных таб. 3.17 видно, что новорожденные с меньшей массой тела, по сравнению с детьми с большей массой, имели меньшее число лейкоцитов, а также низкие значения кислородной обеспеченности (pO₂ и sO₂), вероятно, из-за подавления белого ростка костного мозга и сдвига дифференциации плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток у плодов с ЗР и гипоксией во время беременности [235, 269].

Таблица 3.17

Лабораторные показатели крови у большего и меньшего по массе новорожденного из спонтанных ДХДА двоен ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Ребенок с большей массой	Ребенок с меньшей массой	p-value
Клинический анализ	Hb, г/л	184,3 $\pm$ 28,3 (99-270)	185,7 $\pm$ 29,3 (112-299)	0,39
	Ht, %	51,5 $\pm$ 7,3 (22,9-76,5)	51,7 $\pm$ 6,8 (29,2-74,4)	0,51
	RBC, $\times 10^{12}$ /л	5,1 $\pm$ 0,8 (2,1-8,1)	5,2 $\pm$ 0,8 (2,2-7,8)	0,39
	PLT, $\times 10^9$ /л	258,7 $\pm$ 72,6 (55-522)	254,9 $\pm$ 73,5 (42,4-494)	0,44
	WBC, $\times 10^9$ /л	15,9 $\pm$ 6,3 (2,5-49,2)	14,2 $\pm$ 6,1 (2,1-41,1)	0,03
КОС и газы крови	pH	7,32 $\pm$ 0,08 (7,16-7,43)	7,31 $\pm$ 0,14 (7,12-7,41)	0,49
	BE, ммоль/л	-3,7 $\pm$ 4,6 (-21,9-8,8)	-3,8 $\pm$ 4,3 (-21,3-15,2)	0,31
	pO ₂ , мм рт.ст.	22,9 $\pm$ 10,1 (3,5-112,5)	19,1 $\pm$ 15,2 (3,3-68,3)	0,02
	pCO ₂ , мм рт.ст.	43,8 $\pm$ 10,9 (20,4-89)	44,7 $\pm$ 12,1 (9,2-95,7)	0,45
	sO ₂ , %	33,8 $\pm$ 20,8 (3,9-96,5)	28,1 $\pm$ 21,6 (0,4-87,3)	0,03
	HCO ₃ , ммоль/л	22,2 $\pm$ 4,8 (7,5-35,1)	22,4 $\pm$ 3,8 (10,5-31,6)	0,72
	tCO ₂ , ммоль/л	23,2 $\pm$ 4,1 (7,9-35,2)	23,6 $\pm$ 5,4 (11,6-39,5)	0,66

Действительно, в нашем исследовании маловесные новорожденные для гестационного срока, по сравнению с нормотрофиками, имели более низкое число лейкоцитов ($14,1 \pm 5,4$ и $15,9 \pm 6,2 \times 10^9$ /л; $p=0,02$), показатели pO₂ ($19,2 \pm 12,6$ и $22,8 \pm 10,9$ мм рт. ст.; $p=0,03$) и sO₂ ($27,3 \pm 19,1$ и $33,9 \pm 20,4\%$; $p=0,04$), что является основанием для выбора оперативного родоразрешения у беременных с ЗРП и внутриутробной гипоксией во избежание нарастания ацидоза, более характерного для родов через естественные родовые пути.

При этом дети, рожденные первыми с меньшей массой тела, по сравнению с детьми, рожденными первыми с большей массой (таб. 3.18), имели статистически значимо более низкие значения (при $p \leq 0,05$) pH пуповинной крови, содержание pO₂ и sO₂; более высокое – pCO₂, что свидетельствовало у признаках метаболического ацидоза у детей с меньшей массой тела (вне зависимости от порядка рождения) из-за отставании в росте плода и гипоксии во время беременности.

Аналогичная тенденция отмечена и с детьми из двойни, рожденными вторыми: если у них была меньшая масса тела (по сравнению со вторыми новорожденными с большей массой), они имели статистически значимо более низкое (при $p \leq 0,05$) содержание в пуповинной крови лейкоцитов ($15,3 \pm 6,7$ и $14,6 \pm 6,5 \times 10^9$ /л, соответственно) и более высокое – tCO₂ ($22,6 \pm 4,9$ и $23,8 \pm 4,4$

ммоль/л, соответственно). Следовательно, у беременных с диагностированной ЗР и гипоксией плода/плодов во избежание нарастания ацидоза родоразрешение целесообразно проводить путем операции КС.

Таблица 3.18

Лабораторные показатели крови у новорожденных из спонтанной двойни, рожденных первыми и вторыми, с большей или меньшей массой тела ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Ребенок, рожденный первым			Ребенок, рожденный вторым		
		с большей массой	с меньшей массой	p	с большей массой	с меньшей массой	p
Клинический анализ	Hb, г/л	183,1 $\pm$ 27,2	182,4 $\pm$ 26,5	0,78	187,1 $\pm$ 29,2	185,9 $\pm$ 30,2	0,35
	Ht, %	51,8 $\pm$ 7,6	50,7 $\pm$ 6,4	0,45	51,3 $\pm$ 7,2	50,7 $\pm$ 8,5	0,45
	RBC, $\times 10^{12}$ /л	5,1 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,9	0,67	5,2 $\pm$ 0,9	5,1 $\pm$ 0,8	0,57
	PLT, $\times 10^9$ /л	263,8 $\pm$ 73,6	258,5 $\pm$ 71,4	0,34	248,8 $\pm$ 75,6	249,4 $\pm$ 73,9	0,42
	WBC, $\times 10^9$ /л	16,1 $\pm$ 6,8	15,2 $\pm$ 6,7	0,38	15,3 $\pm$ 6,7	14,6 $\pm$ 6,5	0,03
КОС и газы крови	pH	7,35 $\pm$ 0,07	7,30 $\pm$ 0,09	0,02	7,31 $\pm$ 0,08	7,32 $\pm$ 0,07	0,61
	BE, ммоль/л	-3,22 $\pm$ 3,8	-3,54 $\pm$ 3,9	0,64	-4,04 $\pm$ 5,1	-4,21 $\pm$ 4,5	0,34
	pO ₂ , мм рт.ст.	24,7 $\pm$ 11,2	21,1 $\pm$ 19,4	0,02	18,6 $\pm$ 9,2	18,4 $\pm$ 9,5	0,71
	pCO ₂ , мм рт.ст.	41,7 $\pm$ 9,6	45,4 $\pm$ 10,6	0,03	45,7 $\pm$ 9,3	45,6 $\pm$ 10,6	0,65
	sO ₂ , %	38,4 $\pm$ 20,8	29,4 $\pm$ 25,2	0,02	27,3 $\pm$ 21,2	26,2 $\pm$ 19,8	0,32
	HCO ₃ , ммоль/л	22,3 $\pm$ 3,9	22,6 $\pm$ 3,6	0,61	21,6 $\pm$ 3,7	22,3 $\pm$ 4,2	0,36
	tCO ₂ , ммоль/л	23,6 $\pm$ 4,9	24,1 $\pm$ 3,9	0,35	22,6 $\pm$ 4,9	23,8 $\pm$ 4,4	0,04

Нами выявлена прямая корреляция между оценкой новорожденных из ДХДА двоен по шкале Апгар на 1-й минуте и показателями pH в венозной крови ($r_s=0,72$); также обнаружена обратная корреляция между оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте и величиной дефицита буферных оснований ($r_s=-0,78$). Асфиксия диагностирована у 5 из 48 недоношенных (10,4%) и у 1 из 80 (1,3%) доношенного новорожденного ($p<0,001$). Нами подтверждено, что у детей, рожденных в асфиксии, значения pH были ниже ($7,2\pm 0,1$), а дефицит оснований больше ($-6,3\pm 5,3$ ммоль/л), чем у детей, рожденных в удовлетворительном состоянии ($7,4\pm 0,1$ и $-3,5\pm 4,8$ ммоль/л, соответственно; $p=0,02$; $p=0,03$).

У детей с ВЖК при рождении значения pH и количество тромбоцитов были ниже ($7,2\pm 0,1$ и $243,1\pm 75,4 \times 10^9$ /л), а дефицит оснований больше ($-5,9\pm 5,2$ ммоль/л), чем у детей без ВЖК ($7,4\pm 0,06$; $265,4\pm 71,6 \times 10^9$ /л; $-3,2\pm 4,2$ ммоль/л, соответственно) [$p=0,03$; $p<0,001$; $p=0,02$].

3.1.6. Выписка домой и перевод на второй этап лечения новорожденных из спонтанных двоен

На второй этап переведены 310 из 783 (39,6%) детей из спонтанных ДХДА двоен, требующих лечения. Выписано домой 60,4% (473 из 783) детей из спонтанных ДХДА двоен. Редко выписывались домой дети, гестационный возраст при рождении которых составлял 33 нед. (6,7%) и 34 нед. (12,8%).

Как видно из данных рис. 3.14, с увеличением срока гестации количество выписанных детей увеличивалось, составляя в 38 нед. – 81,8%, в 39 нед. – 94,2%, что подчеркивает необходимость пролонгирования беременности до сроков 38-39 нед. гестации.

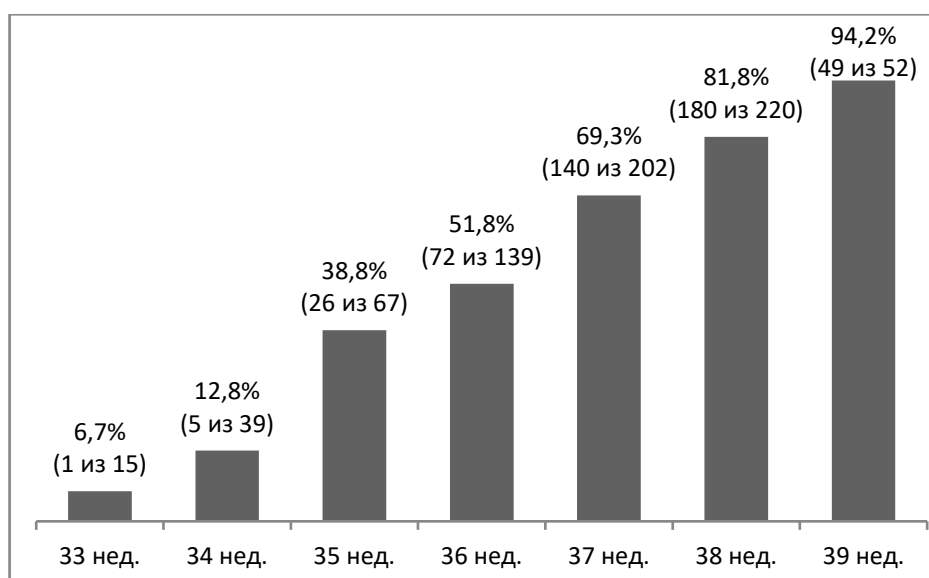


Рис. 3.14. Выписка домой детей, рожденных на различных сроках гестации

Таким образом, спонтанная многоплодная беременность двойней входит в группу риска по частоте возникновения многочисленных гестационных осложнений: угрозы прерывания (у 36% - в I триместре, у 39,7% - во II триместре), начавшегося выкидыша (у 24,6%), истмико-цервикальной недостаточности (у 5,2%), ЗР плода/плодов (у 28,2%), дискордантного роста плодов (у 11,5%), ПЭ (у 40,1%), гестационного сахарного диабета (у 8,5%), анемии (19,1% - в I триместре, 42,4% - во II и III триместрах), наступления очень ранних и ранних ПР на 22-31 нед. (у 5,2%), ПР в сроки 31-37 нед. (у 35,7%).

Проведенный анализ показал, что фетометрия является современным УЗ инструментом, позволяющим своевременно выявить отставание в росте плода/плодов, а также дискордантный рост плодов при многоплодии. Нами разработаны НФР плодов из спонтанной ДХДА двойни, имеющие большое значение для раннего выявления нарушения роста плода/плодов и позволяющие диагностировать отставание в росте плода/плодов при многоплодии. При спонтанных ДХДА двойнях сроки 24-28 нед. являются критическими для диагностики выраженной ЗР плода/плодов (ПМП $<5\%$), сроки 23-24 нед. гестации – для выявления дискордантного роста плодов.

Выявленная обратная корреляция ($r=-0,68$; $p=0,02$) между частотой внутриутробной задержки роста плода и общей прибавкой массы тела беременных позволила нам разработать процентильные таблицы прибавки веса в зависимости от срока гестации, которые легли в основу нормативов прибавки веса для пациенток с многоплодной беременностью, что чрезвычайно важно для прогнозирования ЗРП.

У беременных со спонтанной двойней при выраженном укорочения ШМ (в том числе, при пролабировании плодного пузыря) в сроки до 22 недель коррекции ИЦН проводится посредством серкляжа, в более поздние сроки (после 22 недель) – путем введения акушерского пессария.

При многоплодии нами отмечена высокая частота родоразрешения операцией КС (у 45,1%) у беременных со спонтанной ДХДА двойней. Частота выполнения КС в экстренном порядке при спонтанных ДХДА двойнях (70,7%) была больше, чем планового КС (29,3%) [$p=0,02$].

Так как оценка по шкале Апгар детей, рожденных путем планового КС в сроки 34-36 нед., была выше, чем таковая у детей, рожденных путем экстренного КС и через естественные родовые пути в эти же сроки, как на 1-й минуте (8; 7,6 и 7,6 балла, соответственно), так и на 5-й (9; 8,4 и 8,5 балла), при родоразрешении в сроки 34-36 нед. предпочтение следует отдавать плановой операции КС. В то же время, при доношенной многоплодной беременности можно использовать любой метод родоразрешения.

Фактором риска развития ВЖК у детей из ДХДА двоен был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 нед. гестации (OR 3,66; 95% ДИ: 1,29-6,67). Кроме того, частота образования ВЖК была обратно пропорциональна значениям массы тела при рождении. При этом абдоминальное оперативное родоразрешение снижало частоту внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени по сравнению с частотой их развития при родоразрешении через естественные родовые пути.

Общие перинатальные потери в группе спонтанных ДХДА двоен составили 2,4% (19 из 802). Установлено, что именно недоношенность определяла неблагоприятные перинатальные исходы у беременных с двойней (OR 2,25; 95% ДИ: 1,04-4,45, $p=0,005$).

Проведенное обследование детей, рожденных от многоплодной беременности как беременности высокого риска по развитию осложнений, выявило, что показатели КОС, газов крови и клинический анализ крови у новорожденных из ДХДА двоен различаются в зависимости от порядка рождения, массы тела при рождении, наличия хронической гипоксии, что необходимо учитывать при выборе сроков и метода родоразрешения.

Так, у детей из спонтанной ДХДА двойни, рожденных вторыми, парциальное давление углекислого газа в пуповинной крови было выше, чем у детей, рожденных первыми ($45,8 \pm 9,9$ и $39,2 \pm 10,0$ мм рт. ст.), а показатели кислородной обеспеченности были, наоборот, ниже: pO_2 ($18,4 \pm 12,6$ и $25,7 \pm 16,1$ мм рт. ст.) и sO_2 ($26,6 \pm 20,3$ и $36,4 \pm 20,7$ %), что свидетельствовало о признаках метаболического ацидоза у детей, рожденных вторыми. В большей степени это касается самостоятельных родов, учитывая худшие показатели второго ребенка из двойни, особенно если новорожденный маловесный для гестационного срока, страдает от гипоксии и имеет ВЖК, а также увеличен интервал времени между рождением детей более 40 минут. При выявлении задержки роста плода/плодов и гипоксии во время беременности оптимальным является оперативное родоразрешение.

3.2. Течение и исходы спонтанной трехплодной и четырехплодной беременности (II группа)

Нами изучены истории беременности и родов 20 пациенток с трех- и четырехплодием (II группа), обследованных в 2010-2018 гг. в ЦПСИР, беременность у которых наступила спонтанно. Все пациентки отказались от редукции эмбрионов.

У 16 из 20 (80%) пациенток развилась тройня, при этом у 4 из 16 (25%) беременных вариантом многоплодия явилась трихориальная триамниотическая (ТХТА) тройня, у 12 (75%) - дихориальная триамниотическая (ДХТА) тройня. У 4 из 20 (20%) беременных возникла четырехплодная беременность (у всех диагностировано тетрахориальное тетраамниотическое четырехплодие).

Возраст 20 беременных составил $27,8 \pm 3,5$ лет, исходный вес – $68,3 \pm 13,3$ кг, ИМТ – $24,2 \pm 4,3$ кг/м². Обращало на себя внимание значительное количество беременных с многоплодием, страдающих ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) – 25% (5 из 20), что статистически значимо не отличалось от частоты заболевания при спонтанных двойнях – 17,1% ($p=0,13$).

У 5 (25%) пациенток диагностировано бесплодие, длительность которого колебалась от 2 до 12 лет, у 2 – бесплодие было вторичным. Анализ исходов предшествующих беременностей показал, что искусственные аборты в прошлом произведены у 6 (30%) пациенток. Прочие неблагоприятные исходы предшествующих беременностей (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, внематочная беременность) отмечены у 5 из 20 (25%).

3.2.1. Особенности течения спонтанной трех- и четырехплодной беременности

Токсикоз первой половины беременности различной степени тяжести развился у 14 из 20 (70%) пациенток II группы, что было в 2,4 раза чаще, чем

в I группе (28,8%; $p=0,01$); однако стационарного лечения потребовало состояние 6 из 14 (42,9%) беременных II группы (37,1% - I группе; $p=0,56$).

Наиболее частым осложнением I триместра была угроза прерывания беременности. Данное осложнение диагностировано у 10 из 20 (50%) пациенток II группы. При этом 5 из 10 (50%) беременных были старше 35 лет ($37,8 \pm 5,5$ лет), у 5 (50%) - в анамнезе имела место замершая беременность, у 4 (40%) – выявлено ожирение, у 4 (40%) - анемия в I триместре. Угроза прерывания беременности чаще отмечалась при спонтанных тройнях (у 50%), чем при спонтанных ДХДА двойнях (I группа) – у 36% ($p=0,02$). Начавшийся выкидыш в I триместре диагностирован у четверти беременных (5 из 20; 25%) старше 35 лет с замершей беременностью в анамнезе и анемией в I триместре, что не отличалось от частоты данного осложнения в I группе - 24,6% ($p=0,34$).

Угрозой прерывания осложнилось течение беременности II триместра у 10 из 20 (50%) пациенток II группы, начавшийся выкидыш во II триместре диагностирован у 5 (25%), что было чаще, чем у беременных I группы - 39,7% и 12,9%, соответственно ($p=0,03$). Стационарное лечение получали большинство беременных II группы с угрозой прерывания (70%).

Во II и III триместрах с целью оценки физического развития плодов при многоплодии были определены фетометрические показатели плодов из спонтанной беременности 3-мя и 4-мя плодами (II группа), а также произведен сравнительный анализ с данными пациенток со спонтанной ДХДА двойней (I группа).

Значения БПР, ОГ, ОЖ и ДБ плодов в соответствующие сроки гестации были больше у беременных I группы, чем у пациенток II группы; однако различия оказались статистически незначимы ($p>0,05$). И только величина ПМП, начиная со сроков 33-34 нед. гестации, была меньше при спонтанных тройнях ($1782 \pm 98,4$ г) и четырехплодной беременности ($1571 \pm 134,5$ г), по сравнению с таковой при спонтанных двойнях - $2214,2 \pm 134,2$ г ($p=0,03$) [рис. 3.15]. На более ранних сроках гестации ПМП статистически значимо не отличалась между беременными I и II групп.

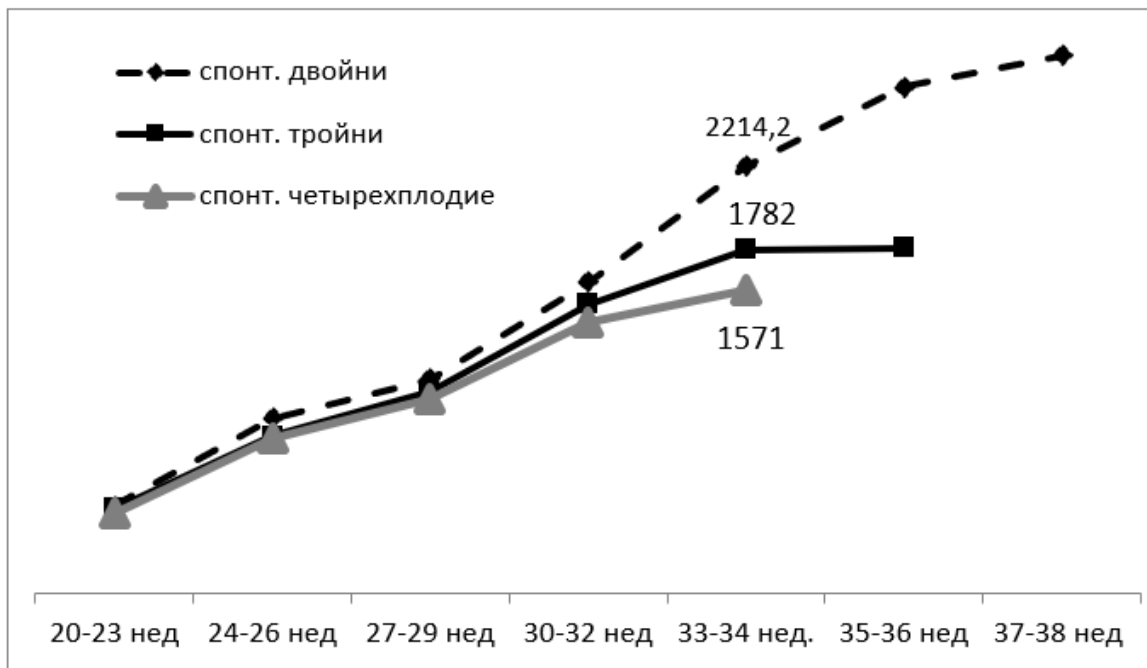


Рис. 3.15. Предполагаемая масса плодов I и II групп

Учитывая небольшую выборку ($n=20$) беременных II группы рассчитать процентильные таблицы и кривые для значений ПМП из спонтанных троен не представлялось возможным. В связи с чем, для выявления ЗРП у пациенток II группы мы использовали разработанные нами НФР плодов из спонтанной ДХДА двойни I группы (Глава 3.1).

Отставание роста плода/плодов (ПМП одного или обоих плодов менее 10-го перцентиля) по данным фетометрии к концу II триместра диагностировано у 6 из 20 (30%) пациенток II группы со спонтанной трех- и четырехплодной беременностью, что было больше частоты ЗРП в I группе (22,4%), но различия оказались статистически незначимы ($p=0,35$). У половины беременных II группы (3 из 6; 50%) отставание в росте плода/плодов возникло до 31 недели гестации, но не ранее 25 недели.

По мере прогрессирования беременности количество пациенток с ЗР плода/плодов увеличивалось, составляя к моменту родоразрешения при трехплодной беременности 56,3% (9 из 16), при четырехплодной – 75% (3 из 4), превышая таковую при спонтанной двойне - 38,4% ($p<0,05$).

В то же время, селективная задержка роста плода (разница в массе плодов более 25% при ЗР одного плода с ПМП менее 10-го перцентиля) по данным

фетометрии к моменту родоразрешения выявлена у 15% (3 из 20) пациенток II группы, что было больше, чем частота селективной ЗРП в I группе (спонтанные ДХДА двойни) в аналогичные сроки – 1,8% ($p < 0,001$). Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) диагностирован у 25% (5 из 20) беременных II группы, против 6% - в I группе ($p < 0,001$).

Маловодие одного или двух плодов отмечено у 10% (2 из 20) пациенток с многоплодием. Умеренное многоводие одного плода, обусловленное патологией прикрепления пуповины (оболочечное – у 1, краевое – у 1), выявлено у 2 (10%) пациенток со спонтанной трех- и четырехплодной беременностью. При этом величина максимального вертикального кармана амниотической жидкости не превышала 8-9 см.

Всем беременным с тремя и четырьмя плодами во II и III триместрах проведена УЗ доплерография с целью изучения кровотока в системе мать–плацента–плод. Одной из задач нашего исследования было определение отклонений показателей доплерографии при спонтанной беременности тремя и четырьмя плодами. Как показали результаты нашего исследования, у пациенток с 3-4-мя плодами (II группа), также как и у беременных со спонтанной ДХДА двойней (I группа), значения ПИ в МА постепенно снижались на протяжении II и III триместров гестации. Однако различий в значениях ПИ в МА у беременных I и II групп не обнаружено ($p > 0,05$), в связи с чем, при обследовании беременных с тремя и четырьмя плодами считаем целесообразным использовать нормативные показатели ПИ в МА, разработанные нами для беременности ДХДА двойней I группы (Глава 3.1).

Сравнение линий регрессии значений пульсационного индекса в МА, АП и СМА плодов при беременности 3-мя и 4-мя плодами не выявило различий между плодами ($p > 0,05$), при головном и тазовом предлежании плодов ($p > 0,05$), а также у беременных при отдельно расположенных и слившихся плацентах ($p > 0,05$).

Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока («нулевой», или «ретроградный», диастолический кровоток в артерии пуповины) выявлены у 3 из 20 (15%) пациенток II группы (у одного плода - в 1 наблюдении, у двух – в 2-х) в сроки 26-29 нед. гестации при МХ типе плацентации и оболочечном прикреплении пуповины.

Преэклампсия развивалась у 12 (60%) пациенток со спонтанным трех- и четырехплодием, что было больше, чем при спонтанных ДХДА двойнях - 40,1% ($p=0,03$) и, вероятно, обусловлено влиянием «гиперплацентоза» [105, 276, 327, 430].

У беременных II группы ПЭ развивалась в сроки от 22 до 28 нед., в среднем, в $26,9 \pm 6,2$ нед. В большинстве случаев (у 9 из 12) развитию преэклампсии предшествовала патологическая прибавка массы и отеки, вызванные беременностью, у 3 – ПЭ началась с протеинурии. Тяжелая форма ПЭ в срок 29 нед. развивалась у 2 (16,7%) пациентки с тройней, что явилось показанием к досрочному родоразрешению в 33 нед. гестации – у 1.

Инсулиннезависимый ГСД в срок 23 нед. гестации отмечен лишь у 3 (15%) пациенток II группы и инсулинорезистентностью до беременности, что было больше, чем в I группе - 8,5% ($p=0,03$).

Анемия в I триместре выявлена у 5 из 20 (25%) пациенток II группы, не чаще, чем в I группе – 19,1% ($p>0,05$). Анемия во II и III триместрах диагностирована у 55% (11 из 20) пациенток, что было чаще, чем у беременных со спонтанной ДХДА двойней (I группа) - 42,4% ($p>0,05$). У пациенток II группы минимальным был гемоглобин в сроки $25,9 \pm 5,8$ нед. гестации, его уровень составил $89,3 \pm 16,3$ г/л. Всем пациенткам с анемией в нашей клинике проводилась антианемическая терапия, включающая, помимо диеты, пероральные препараты двух- и трехвалентного железа в лечебных дозах, по показаниям препараты железа вводились парентерально.

Несмотря на проводимую антианемическую терапию, у 4 беременных с анемией развивалась ЗРП, у 3 - ПЭ, у 1 - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, что подчеркивает целесообразность детального

изучения гомеостаза железа у наблюдаемых с многоплодием, своевременного выявления анемии и назначения препаратов железа в лечебных дозах, начиная с конца первого триместра.

ИЦН диагностирована у 7 из 20 (35%) беременных II группы с воспалительными процессами половых органов в анамнезе (у 5), многоводием (у 3) и гиперандрогенией (у 2). При этом обнаружена зависимость частоты данного осложнения от количества плодов при спонтанно наступившей многоплодной беременности: ИЦН отмечалась чаще у пациенток с четырьмя плодами, чем с тремя и двумя: 75%, 12,5% и 7%, соответственно ($p < 0,05$).

В связи с укорочением длины шейки матки у 4 пациенток с тройнями проведена коррекция ИЦН: у 2 беременных с выраженным укорочением шейки матки (длина ШМ менее 15 мм) в сроки 20 и 22 недели беременности были наложены швы на шейку матки; у 2 пациенток при укорочении ШМ менее 25 мм в более поздние сроки (25 и 27 нед.) – введен акушерский пессарий. У 3 беременных в связи с пролабированием плодного пузыря и отсутствием условий коррекция ИЦН не проводилась. У всех пациенток с укорочением ШМ использовался вагинальный прогестерон.

Благодаря проведенному лечению (серкляж, акушерский пессарий, микронизированный вагинальный прогестерон) у 4 пациенток удалось продлить беременность до $30,2 \pm 2,2$ недели, что было статистически значимо ($p = 0,02$) больше, чем у 3 нелеченых пациенток – $24,8 \pm 2,1$ нед.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сопровождающаяся кровотечением 250 мл, в срок 33 недели гестации возникла у 1 (5%) беременной с трехплодной беременностью и тяжелой формой ПЭ. Кровотечения из-за предлежания плаценты не выявлено среди пациенток II группы.

Как показали результаты нашего исследования, важной для оценки течения многоплодной беременности является определение прибавки массы тела беременных. Этот показатель у пациенток II группы, доносивших беременность до сроков 32-34 нед. гестации, составил $12,5 \pm 2,9$ кг; до 34-36

нед. - $15,1 \pm 4,6$ кг. Различий в показателях прибавки массы тела между I и II группами в аналогичные сроки не выявлено ($p > 0,05$).

Перед родоразрешением при УЗ исследовании оценивали расположение плодов в матке. Головное предлежание всех плодов из тройни отмечено у 18,7% беременных (против 52,4% - при спонтанных ДХДА двойнях; $p = 0,02$); тазовое или поперечное положения хотя бы одного плода выявлено у 81,3% пациенток с тройнями, а также у всех плодов при четырехплодной беременности.

В II группе в сроки 15 и 16 нед. гестации антенатально погибли 2 плода из МХ пары – по одному плоду у двух беременных с ДХТА тройнями, родивших через естественные родовые пути на 32 и 33 нед.; оба погибших плода были мумифицированы. Следовательно, наиболее неблагоприятным является МХ тип плацентации, что подчеркивает необходимость точного определения типа плацентации при тройнях.

3.2.2. Исходы беременности у пациенток с трех- и четырехплодной беременностью

Ранние преждевременные роды (в срок 28-30 нед.) отмечены только при спонтанном многоплодии четырьмя плодами (75%; 3 из 4), ни одна из беременных четырьмя плодами не рожала позже 33 недели. В то же время, поздние ПР в 34-36 нед. произошли у большинства беременных со спонтанными тройнями (75%; 12 из 16). И если при трех- и четырех плодной беременности все роды были преждевременными, то при спонтанных ДХДА двойнях у большинства пациенток (59,1%) роды были в срок (рис. 3.16).

В сроки от 23 до 30 нед. гестации ПР произошли у 3 из 4 (75%) беременных с четырехплодием: спонтанными были роды у 2 пациенток (начались самопроизвольно со схваток), индуцированными – у 1 (родоразрешена из-за ухудшения соматического состояния).

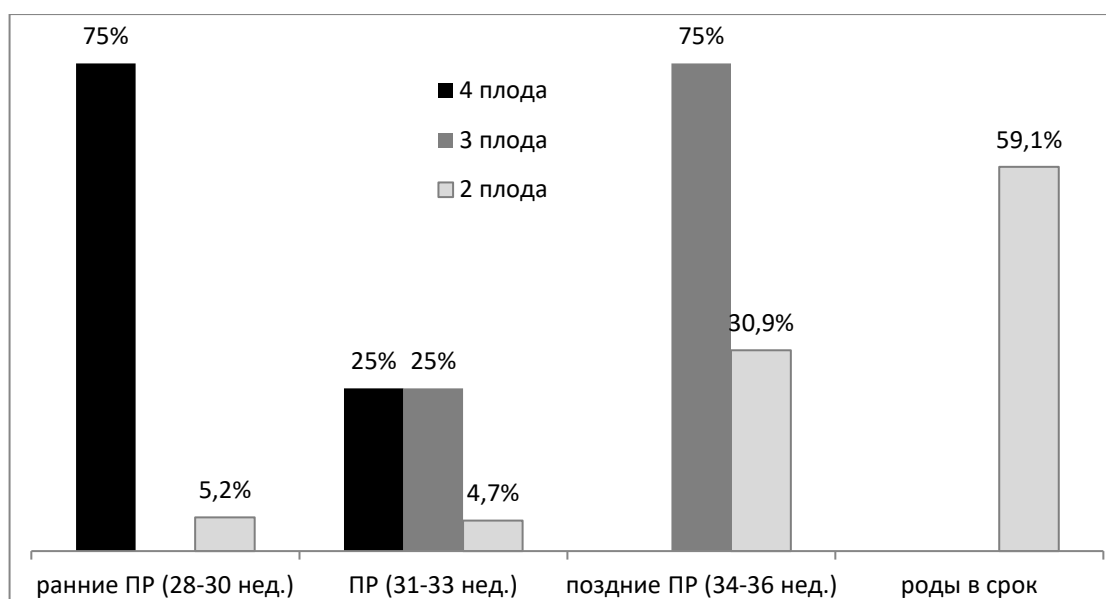


Рис. 3.16. Сроки родов у пациенток с многоплодной беременностью различного порядка

В сроки 31-36 нед. гестации спонтанными были роды у 82,3% (14 из 17) беременных II группы. При этом самопроизвольно со схваток роды начались у трети беременных (10 из 17; 58,8%), с ПИОВ – у 4 (23,5%) [рис. 3.17].

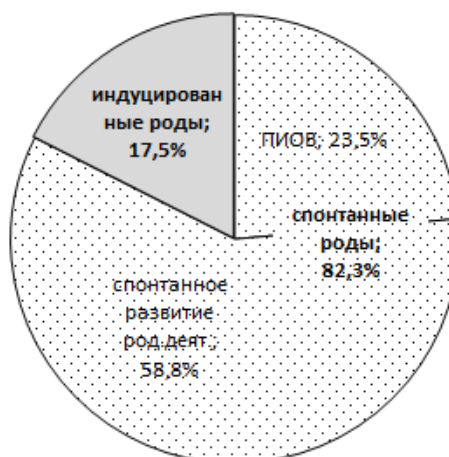


Рис. 3.17. Характеристика начала родов в сроки от 31 до 36 недель гестации у беременных со спонтанным многоплодием

По медицинским показаниям (ухудшение соматического состояния матери, тяжелая ПЭ, ЗРП, хроническая гипоксия плода/плодов по данным доплерографии и КТГ) были родоразрешены 3 из 17 беременных (17,6%).

Частота выполнения КС при спонтанном многоплодии тремя плодами составила 75% (12 из 16), четырьмя плодами – 100%. При этом у беременных II группы преимущественно проводилось плановое КС – у 68,7% (11 из 16), экстренное КС выполнялось реже у 31,3% (5 из 16).

Родили через естественные родовые пути в сроки 31-36 нед. лишь 4 из 20 (20%) многорожавших пациенток II группы с трехплодием и диагностированной ИЦН, поступивших в приемное отделение в потужном периоде с полным открытием шейки матки. Все 12 детей родились недоношенными и маловесными для гестационного срока, имели общий отечный синдром и дыхательную недостаточность, которая была связана с наличием пневмопатии (первичного или вторичного ателектаза, отечно-геморрагического синдрома, синдрома гиалиновых мембран легких, бронхолегочной дисплазии), что подтверждает необходимость оперативного родоразрешения у беременных с 3-4-мя плодами.

Общая кровопотеря при оперативных родах у пациенток II группы, в среднем, составила $723,9 \pm 132,6$ мл, при родах через естественные родовые пути - $345,7 \pm 87,2$ мл, что не отличалось от таковой у пациенток с двойней I группы ($p=0,45$).

Заслуживает внимания пациентка с четырьмя плодами после стимуляции овуляции и тяжелой ПЭ (суммарная масса детей – 5830 г), у которой время экстренного КС отмечена кровопотеря в объеме 980 мл, что потребовало проведения реинфузии аутологичной эритроцитарной массы аппаратом Cellsaver в объеме 240 мл.

Всего в II группе родились живыми 62 новорожденных: у пациенток со спонтанным трехплодием – 46 детей, четырехплодием – 16 детей. При этом в сроки 22-31 нед. гестации родились 12 (19,4%) детей (только от четырехплодной беременности); в сроки 31-36 недель - 50 (80,6%).

3.2.3. Состояние новорожденных из трех- и четырехплодной беременности

В состоянии умеренной асфиксии (4-7 баллов по шкале Апгар) родились 7 из 62 (11,3%) детей II группы, в состоянии тяжелой асфиксии (1-3 балла) – 2 (3,2%), что было в 3 раза чаще, чем у детей из спонтанных двоен - 1,1%

($p=0,01$). Асфиксия чаще диагностирована у детей, рожденных в 22-31 нед. (у 7 из 12; 58,3%), чем в 31-36 нед. (у 1 из 50; 5%).

Дыхательные расстройства различной степени выраженности при рождении диагностированы у 42 из 62 (67,7%) детей II группы. В ИВЛ нуждалось 8 из 42 (19%) новорожденных с РДС, родившихся на 23-34 нед. гестации, в СРАР - 12 из 42 (31,1%).

Анализ параметров физического развития 62 новорожденных II группы выявил, что у детей из спонтанных троен, родившихся в сроки 31-34 нед. гестации, масса была больше, чем у детей, родившихся в эти сроки от четырехплодной беременности: $1724,3 \pm 490,9$ г и $1656,2 \pm 234,4$ г, соответственно ($p < 0,05$) [таб. 3.19].

Таблица 3.19

**Параметры физического развития новорожденных при многоплодии
трем и четырем плодами ($M \pm SD$)**

Парам. физ. развития	Срок гестации на момент родоразрешения			
	22-31 нед.	31-34 нед.		34-36 нед.
	4 плода	3 плода	4 плода	3 плода
масса, г	$1029,2 \pm 114,4$	$1724,3 \pm 490,9$	$1656,2 \pm 234,4^*$	$1840,8 \pm 137,4$
рост, см	$36,4 \pm 3,1$	$40,3 \pm 1,4$	$40,2 \pm 3,1$	$42,8 \pm 1,7$
МРП	$29,4 \pm 3,3$	$43,8 \pm 2,5$	$43,2 \pm 5,5^*$	$44,0 \pm 6,7$
окр. головы, см	$26,3 \pm 2,2$	$31,0 \pm 1,5$	$29,5 \pm 1,8$	$29,8 \pm 1,5$
окр. груди, см	$23,1 \pm 2,2$	$26,8 \pm 1,4$	$26,2 \pm 1,3$	$26,8 \pm 1,6$
суммарн.масса	$4069,0 \pm 323,4$	$5774,3 \pm 611,6$	$6334,6 \pm 1123,1^*$	$5400,8 \pm 739,4$

*различия между параметрами детей при беременности тремя и четырьмя плодами статистически значимы ($p < 0,05$)

Параметры физического развития детей из спонтанных троен, рожденных в сроки 34-36 недель гестации (все беременные с четырехплодием родоразрешены до 34 недели) были меньше ($p < 0,05$), чем таковые у детей из спонтанных ДХДА двоен в эти же сроки: $1840,8 \pm 137,4$ и $2396,7 \pm 356,1$ г, соответственно (масса); $42,8 \pm 1,7$ и $46,3 \pm 2,5$ см (рост); $44,0 \pm 6,7$ и $51,7 \pm 6,5$ (МРП); $29,8 \pm 1,5$ и $32,5 \pm 1,5$ см (окружность головы); $26,8 \pm 1,6$ и $29,8 \pm 2,1$ см (окружность груди).

Маловесными были 3 из 12 (25%) детей, рожденных в сроки 22-31 нед., и 20 из 50 (40%) – в сроки 31-39 нед. Факторами риска рождения маловесных новорожденных для гестационного срока были ($p<0,05$): тяжелая преэклампсия ($OR=5.34$; 95% ДИ: 2.36-7.45), анемия средней и тяжелой степени во II и III триместрах гестации ($OR=3.15$; 95% ДИ: 2.04-5.12), низкая прибавка веса пациентки за беременность - менее 10-го перцентиля разработанных нами нормативов для многоплодной беременности ($OR\ 3.07$; 95% ДИ: 1.56-4.78), оболочечное прикрепление пуповины ($OR\ 2.18$; 95% ДИ: 1.15-5.45).

ВЖК 1-4 степени диагностированы у 5 из 46 (10,9%) новорожденных из спонтанных троен, рожденных в сроки 23-30 нед. гестации. При четырехплодии из-за низкого гестационного возраста новорожденных частота развития ВЖК 1-4 степени была выше, составляя 37,5% (6 из 16). Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявлено у 4 (6,5%) детей от спонтанной трех- и четырехплодной беременности, нарушения мозгового кровообращения (НМК) 1-2 степени – у 3 (4,8%) новорожденных II группы; фактором развития был низкий гестационный возраст при рождении - до 30 нед. гестации ($OR\ 3.21$; 95% ДИ: 1.21-6.12).

Отечный синдром обнаружен у 9 из 62 (14,5%) детей, геморрагическая болезнь (кожно-геморрагический синдром) – у 3 (4,8%), некротизирующий энтероколит - у 1 (1,6%) новорожденного с хронической внутриутробной гипоксией.

Врожденные пороки развития (ВПР) выявлены у 3 из 62 (4,8%) детей: крипторхизм - у 1, дефект межжелудочковой перегородки – у 1, транспозиция магистральных сосудов – у 1.

Постнатально погибли 2 из 62 (4,3%) детей II группы (только из троен), рожденных в сроки 24 и 26 недель гестации. У обоих погибших постнатально детей отмечена ЭНМТ, а также выявлены ВЖК III степени, у 1 ребенка диагностирована генерализованная внутриутробная инфекция вследствие ИЦН у матери, у 1 – транспозиция магистральных сосудов.

Итого, перинатальные потери в II группе составили 6,3% (4 из 64), что в 2,6 раза было больше, чем в I группе спонтанных ДХДА двоен – 2,4% ($p=0,001$). Все 60 новорожденных II группы переведены на II этап выхаживания.

Таким образом, установлен высочайший риск наступления следующих гестационных осложнений при спонтанной многоплодной беременности тремя и четырьмя плодами, по сравнению со спонтанной беременностью ДХДА двойней: угрозы прерывания беременности в I (50% и 36%) и во II триместрах (50% и 39,7%), токсикоза первой половины беременности (70% и 28,8%), начавшегося выкидыша во II триместре (20% и 12,9%), ПЭ (60% и 40,1%), ГСД (15% и 8,5%), ИЦН (35% и 7%), селективной ЗРП (15% и 6%), дискордантного роста плодов (25% и 1,8%), ПР (100% и 40,9%).

Беременных с трех- и четырехплодием целесообразно родоразрешать путем операции КС. При этом у беременных со спонтанным многоплодием чаще проводилось плановое КС (у 68,7%), чем экстренное (31,3%).

ВЖК 1-4 степени диагностированы у 10,9% новорожденных из спонтанных троен, рожденных в сроки 23-30 нед. гестации. При четырехплодии из-за низкого гестационного возраста новорожденных частота развития ВЖК 1-4 степени была выше, составляя 37,5%.

Перинатальные потери при спонтанной трех- и четырехплодной беременности составляют 6,3%, в то время как при ДХДА двойнях в 2,6 раза меньше – 2,4% ($p=0,001$).

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

4.1. Течение и исходы беременности дихориальной диамниотической двойней, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (III группа)

В III группу вошли 266 пациенток с ДХДА двойней, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ: у 238 из 266 (89,5%) выполнено ЭКО с собственными ооцитами (рис. 4.1), в том числе у 54 – ЭКО и перенос витрифицированных эмбрионов, у 51 – ЭКО и ИКСИ, у 16 – ЭКО с донорской спермой; у 28 (10,5%) - произведено ЭКО с донорскими ооцитами (ДО).

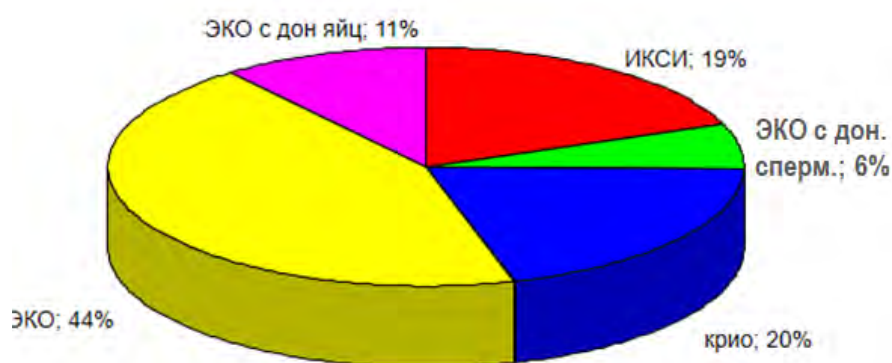


Рис. 4.1. Методы ВРТ, применяемые у пациенток III группы

В III группе в программах ЭКО было перенесено от 1 до 4 эмбрионов. Лишь в одном наблюдении (0,4%) беременность ДХДА двойней наступила в результате переноса 1-го эмбриона.

Количество неудачных попыток ЭКО в анамнезе у беременных III группы варьировало от 1 до 18, в среднем, составляя 2,5. Максимальное количество попыток ЭКО отмечено у наблюдаемых со сниженным овариальным резервом, текущая беременность у которых наступила после ЭКО с ДО (4,1; $p=0,02$). У пациенток, использовавших другие методы ЭКО, статистически значимых различий в числе неудачных попыток не обнаружено ($p>0,05$).

Возраст 266 беременных с индуцированной двойней варьировал от 23 до 52 лет. Выявлена прямая корреляция между возрастом беременных III группы и количеством попыток ЭКО в анамнезе ($r=0,76$). Было установлено, что пациентки III группы, у которых беременность наступила после применения ВРТ, были статистически значимо старше ($32,4 \pm 4,8$ лет), чем обследованные I группы со спонтанной двойней ($28,7 \pm 4,9$ лет) [$p=0,02$], что связано с длительным течением бесплодия и невынашиванием беременности в III группе. Наблюдаемые, которым проведено ЭКО с ДО, были статистически значимо старше ($39,9 \pm 7,9$ лет), чем пациентки, которым выполнено ЭКО с собственными ооцитами ($32,7 \pm 4,2$ лет; $p=0,02$), ИКСИ ($30,22 \pm 4,18$ лет; $p=0,02$), ЭКО с донорской спермой ($28,2 \pm 5,3$ лет; $p=0,01$) и витрификация эмбрионов ($28,2 \pm 3,9$ лет; $p=0,02$).

Исходный вес 266 наблюдаемых III группы варьировал в пределах 43-155 кг, в среднем, составляя $63,1 \pm 11,4$ кг; ИМТ – $22,7 \pm 3,9$ кг/м² ($16,0$ - $53,6$ кг/м²). Было установлено, что пациентки III группы, у которых произведено ЭКО с ДО, имели максимальный вес и ИМТ ($69,0 \pm 12,1$ кг и $25,11 \pm 4,9$ кг/м², соответственно), по сравнению с наблюдаемыми, которым выполнено ЭКО с собственными ооцитами ($63,4 \pm 11,9$ кг и $22,6 \pm 3,6$ кг/м²), ИКСИ ($61,5 \pm 11,9$ кг и $22,45 \pm 4,7$ кг/м²), ЭКО с донорской спермой ($62,7 \pm 4,4$ и $22,6 \pm 2,4$ кг/м²) и проведена витрификация эмбрионов ($61,8 \pm 5,5$ кг и $23,02 \pm 3,1$) [$p \leq 0,05$]. В то же время, различия по указанным параметрам между пациентками I и III групп оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) выявлено у 53 из 266 (19,9%) пациенток III группы (индуцированные двойни), что статистически значимо ($p=0,55$) не отличалось от частоты ожирения в I группе - у 17,1%.

Обращает на себя внимание тот факт, что артериальная гипертензия (АГ) чаще встречалась при индуцированном (у 10 из 266; 3,8%), чем при спонтанном многоплодии (0,7%; $p=0,01$).

Стоит отметить, что у всех 266 обследованных III группы (ВРТ) и лишь у 16,6% наблюдаемых из I группы (спонтанные двойни) диагностировано

бесплодие. Длительность заболевания во III группе колебалась от 2 до 12 лет, в среднем, составляя $8,3 \pm 4,4$ года, что было больше, чем в I группе - $4,2 \pm 2,5$ года ($p=0,01$). У большинства пациенток III группы (185 из 266) имел место длительный анамнез бесплодия (более 5 лет), у 98 из 266 (36,8%) – диагностировано вторичное бесплодие. У 114 (42,8%) пациенток ведущим был эндокринный фактор бесплодия.

Количество предшествующих беременностей у 266 наблюдаемых группы ВРТ варьировало в пределах 0-13, родов – 1-5. В III группе (индуцированные двойни) отмечено статистически значимо меньшее число беременностей ($2,2 \pm 1,6$) и родов ($1,2 \pm 0,6$) в анамнезе, чем в I группе (спонтанные двойни): $2,6 \pm 1,9$ и $1,5 \pm 0,7$, соответственно ($p=0,03$), что можно объяснить наличием длительного бесплодия, требующего применения ВРТ.

У наблюдаемых III группы, текущая беременность у которых наступила после ЭКО с собственными ооцитами и ЭКО с ДО, в анамнезе было больше ($p=0,02$) беременностей ($2,4 \pm 1,7$ и $2,7 \pm 2,4$, соответственно), чем у пациенток, текущая беременность которых наступила после ИКСИ ($1,5 \pm 0,9$), ЭКО с донорской спермой ($1,5 \pm 0,6$) и витрификации эмбрионов ($1,6 \pm 0,6$). У 2 (0,8%) пациенток в анамнезе произведена операция КС.

Число первородящих в III группе (индуцированные двойни) составило 85,7% (228 из 266) и было больше, чем в I группе - 57,6% (232 из 403) [$p=0,02$]; первобеременных – 40,6% и 33,7%, соответственно ($p=0,45$). Неблагоприятные исходы предшествующих беременностей (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное невынашивание, внематочная беременность) чаще ($p=0,01$) отмечены в группе индуцированных двоен (у 85 из 266; 32%), чем в группе спонтанных двоен (у 17,6%). Артифициальные аборт в анамнезе произведены у 119 из 266 (44,7%) пациенток III группы (ВРТ), статистически значимо ($p=0,02$) чаще, чем у наблюдаемых I группы (у 31,3%).

4.1.1. Результаты УЗИ, фетометрии и доплерографии у пациенток с индуцированной дихориальной диамниотической двойней

У всех беременных с индуцированной ДХДА двойней тип плацентации подтвержден по данным УЗИ на основании визуализации λ -признака в сроки 11-14 нед. гестации. Толщина межплодовой перегородки у пациенток с ДХ типом плацентации, являющаяся одним из диагностических критериев хориальности, варьировала в пределах от 1,5 до 2,5 мм ($1,8 \pm 0,7$ мм).

Во II и III триместрах с целью оценки физического развития плодов при многоплодии были определены фетометрические показатели плодов индуцированных ДХДА двоен и произведен сравнительный анализ с таковыми в I группе. Нами обнаружены статистически значимые различия между фетометрическими показателями у беременных I и III групп только по одному параметру – предполагаемой массе плодов в сроки 36-38 нед. На более ранних сроках гестации значения ПМП не отличалась между группами (рис. 4.2).

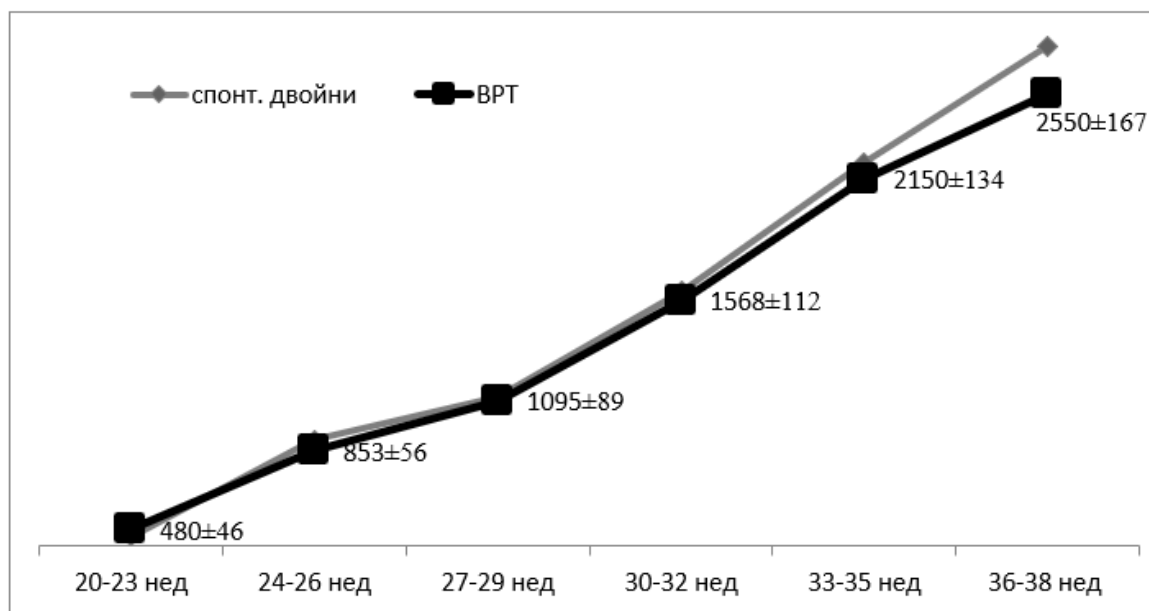


Рис. 4.2. Фетометрические показатели плодов из спонтанных и индуцированных ДХДА двоен

Нами рассчитана процентильная таблица значений именно этого показателя в зависимости от гестационного возраста (таб. 4.1).

Таблица 4.1

Предполагаемая масса плодов из индуцированных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста

Гестац. возраст, нед.	Перцентили						
	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
24	414	520	595	635	710	760	789
25	540	620	695	748	803	850	925
26	578	750	789	870	915	956	998
27	640	775	855	934	985	1037	1085
28	885	960	1050	1127	1188	1279	1300
29	1023	1100	1159	1305	1355	1429	1502
30	1114	1151	1243	1357	1565	1675	1753
31	1195	1293	1435	1571	1773	1878	1960
32	1294	1484	1603	1763	1832	1894	2073
33	1350	1594	1708	1857	2010	2084	2200
34	1547	1805	1930	2162	2380	2483	2630
35	1791	1990	2135	2256	2500	2702	2921
36	1873	2052	2236	2445	2673	2853	3026
37	2084	2267	2421	2682	2843	3043	3185
38	2102	2322	2533	2728	2968	3137	3300
39	2273	2415	2568	2779	2998	3198	3384

С учетом разработанной нами процентильной таблицы (таб. 4.1) отставание роста плода/плодов (ПМП одного или обоих плодов менее 10-го перцентиля) к концу II триместра диагностировано у 28,4% (73 из 257) беременных III группы (индуцированные двойни), что статистически значимо не отличалось от частоты ЗРП в I группе (спонтанные двойни) - 28,2% ($p=0,23$). По мере прогрессирования беременности число пациенток III группы (индуцированные двойни) с отставанием роста плода/плодов увеличивалось и к окончанию срока беременности составило 46,2% (103 из 223 пациенток, родоразрешенных в сроки 31-39 нед.), что было больше, чем в I группе (спонтанные ДХДА двойни) – 38,4% ($p=0,04$).

Было установлено, что у половины беременных III группы с ЗРП (50 из 103; 48,5%) отставание в росте плода/плодов возникло до 31 недели гестации (против 43,5% - в I группе; $p=0,54$), но не ранее 24 недели (таб. 4.2). При этом у 14,3% (15 из 103) наблюдаемых III группы отставание в росте плода/плодов имело место при сроках 24-28 нед. (против 11,6% - в I группе; $p=0,45$), у трети (35 из 103; 34%) – 28-31 нед. гестации (32,2% - в I группе; $p=0,67$). Стоит

отметить, что, как и в I группе, выраженная ЗРП (ПМП<3‰) наиболее часто выявлялась в сроки 28-31 нед. гестации - у 35,7% и 36,3% ($p=0,89$), что диктует необходимость проведения УЗИ в эти сроки.

Таблица 4.2

Сроки начала задержки роста плода/плодов у 103 пациенток с индуцированной ДХДА двойней

ПМП	24-28 нед.	28-31 нед.	31-34 нед.	>34 нед.
25‰-11‰ (n=68)	9 (13,2%)	19 (27,9%)	25 (36,8%)	15 (22,1%)
10‰-3‰ (n=24)	2 (8,3%)	13 (54,2%)	6 (25%)	3 (12,5%)
<3‰ (n=11)	4 (36,3%)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	1 (9,1%)

Отставание в росте одного плода имело место у 77 (34,5%) пациенток III группы (против 28,4% - в I группе; $p=0,04$), что было обусловлено, в основном, гипоплазией плаценты и аномальным прикреплением пуповины при индуцированном многоплодии. Отставание в росте обоих плодов одинаково часто выявлено у беременных III (26 из 223; 11,7%) и I (10%; $p=0,35$) групп.

Нами установлено, что факторами риска ЗР одного или обоих плодов из индуцированных двоен были ($p<0,05$): преэклампсия (OR=7.12; 95% ДИ: 3.23-9.34), маловодие (OR 4.45; 95% ДИ: 2.67-6.27), анемия тяжелой степени (OR 3.69; 95% ДИ: 2.39-5.78), низкая прибавка веса пациентки за беременность - менее 10 перцентиля [таб. 3.6] (OR 3.12; 95% ДИ: 2.15-5.23), токсикоз (OR 2.56; 95% ДИ: 1.15-3.35), оболочечное прикрепление пуповины (рис. 4.3. а) - более 3-4 см от края плаценты (OR 2.45; 95% ДИ: 1.34-5.67). Зависимости частоты ЗРП от метода ВРТ не выявлено ($p>0,05$).



Рис. 4.3. а. Оболочечное прикрепление пуповины на 6 см от края плаценты
 Маловодие плода / плодов чаще выявлялось при беременности, наступившей в результате применения ВРТ, по сравнению с группой

пациенток со спонтанным многоплодием: 17 из 257 (6,6%) и 11 из 401 (2,7%), соответственно ($p < 0,001$), и сопровождалось большей частотой ЗРП в III группе наблюдения. Важно отметить, что, как правило, маловодие выявлялось при выраженной ЗРП (ПМП < 3-го перцентиля); все пациентки родоразрешены в сроки 24-36 нед. гестации из-за внутриутробной гипоксии.

Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) по данным фетометрии диагностирован, начиная с 23 недели гестации, и выявлен в этот срок лишь у 16 из 257 (6,2%) беременных с индуцированной двойней (рис 4.3. б).

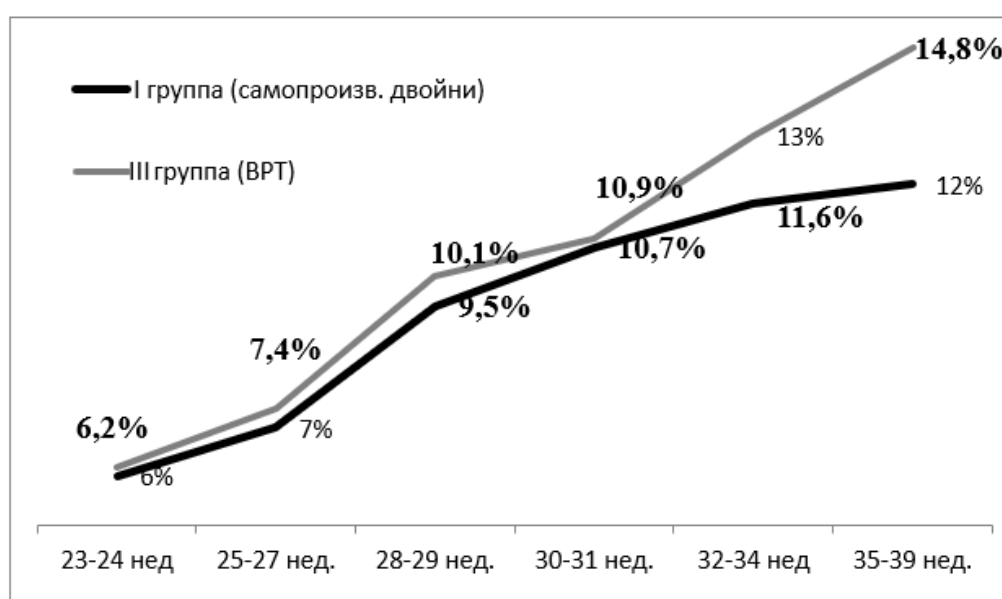


Рис. 4.3. б. Дискордантный рост плодов при ДХДА двойнях

К концу II триместра число пациенток с дискордантным ростом плодов статистически значимо не изменилось, составляя 7,4% (19 из 257). Далее количество беременных с дискордантным ростом плодов росло, составляя в сроки 28-29 нед. гестации – 10,1% (26 из 257), в сроки 30-31 нед. – 10,9% (28 из 257), 32-34 нед. – 13% (29 из 223). К моменту родоразрешения число таких наблюдаемых увеличилось до 14,8% (33 из 223), что было значимо не отличалось от частоты в I группе (спонтанные двойни) – 12,1% ($p = 0,12$).

Одной из задач нашего исследования была разработка процентильных таблиц показателей доплерографии не только для спонтанной, но и для ятрогенной многоплодной беременности. С этой целью в III группе использованы результаты доплерографии и значения ПИ в МА, АП и СМА в

зависимости от срока гестации у 158 беременных с индуцированной ДХДА двойней и относительно физиологическим течением беременности.

Было установлено, что у пациенток с индуцированной ДХДА двойней значения ПИ в МА статистически значимо не отличались от таковых у пациенток со спонтанной ДХДА двойней ($p > 0,05$). Следовательно, для оценки кровотока в МА у беременных с ятрогенным многоплодием целесообразно использовать нормативные значения пульсационного индекса в маточной артерии, разработанными нами для спонтанной ДХДА двойни. Сравнение линий регрессий не выявило значимых отличий в изученных показателях ПИ в левой и правой МА ($p > 0,05$).

Таблица 4.3

**Значения ПИ в артерии пуповины при неосложненной
беременности индуцированной ДХДА двойней (n=158)**

Нед. гестации	Перцентили						
	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95
16	1,12	1,18	1,3	1,46	1,52	1,62	1,75
17	1,11	1,16	1,29	1,35	1,5	1,61	1,74
18	1,11	1,15	1,25	1,34	1,49	1,6	1,65
19	1,1	1,14	1,24	1,32	1,46	1,52	1,62
20	1,08	1,11	1,23	1,25	1,4	1,45	1,57
21	1,01	1,09	1,2	1,23	1,32	1,41	1,55
22	0,99	1,05	1,18	1,2	1,3	1,4	1,47
23	0,99	1,03	1,17	1,17	1,26	1,38	1,42
24	0,98	1,01	1,15	1,15	1,25	1,35	1,38
25	0,89	0,98	1,13	1,11	1,17	1,31	1,36
26	0,86	0,94	1,08	1,09	1,16	1,28	1,33
27	0,84	0,86	0,96	0,99	1,06	1,15	1,23
28	0,79	0,85	0,94	0,99	1,1	1,15	1,22
29	0,78	0,84	0,91	0,99	1,1	1,18	1,22
30	0,75	0,83	0,88	0,99	1,06	1,17	1,19
31	0,74	0,78	0,87	0,95	1,06	1,15	1,19
32	0,73	0,77	0,87	0,95	1,02	1,12	1,16
33	0,72	0,76	0,86	0,87	1,01	1,06	1,14
34	0,71	0,76	0,85	0,88	0,99	1,06	1,12
35	0,7	0,75	0,84	0,88	0,98	1,04	1,11
36	0,7	0,75	0,82	0,88	0,98	1,03	1,11
37	0,7	0,74	0,81	0,88	0,97	1,03	1,10
38	0,7	0,74	0,8	0,87	0,96	1,03	1,10

Значения пульсационного индекса в АП у пациенток с ДХДА двойней постепенно снижались на протяжении II и III триместров гестации. Нами

рассчитана процентильная таблица значений ПИ в артерии пуповины при неосложненной беременности индуцированной ДХДА двойней (таб. 4.3).

Значения ПИ в средней мозговой артерии плодов у пациенток с индуцированной ДХДА двойней, также как и в I группе наблюдений, постепенно снижались на протяжении II и III триместров гестации. При этом значения ПИ в средней мозговой артерии у плодов из индуцированных ДХДА двоен в сроки 29-38 нед. гестации были выше, чем у плодов из спонтанных ДХДА двоен.

Нами рассчитана процентильная таблица значений пульсационного индекса в СМА плода при неосложненной беременности индуцированной ДХДА двойней (таб. 4.4), позволяющие выявить нарушения в системе МПП, прогнозировать гестационные осложнения и исходы многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

Таблица 4.4

Значения ПИ в средней мозговой артерии при неосложненном течении беременности индуцированной ДХДА двойней (n=158)

Нед. гестации	Перцентили						
	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95
20	1,42	1,47	1,56	1,68	1,82	1,87	1,96
21	1,39	1,45	1,55	1,66	1,78	1,85	1,94
22	1,38	1,44	1,53	1,65	1,78	1,84	1,93
23	1,36	1,43	1,52	1,64	1,75	1,83	1,92
24	1,32	1,41	1,5	1,62	1,75	1,8	1,88
25	1,3	1,38	1,51	1,6	1,69	1,77	1,86
26	1,29	1,36	1,45	1,59	1,69	1,77	1,86
27	1,29	1,36	1,45	1,59	1,69	1,77	1,85
28	1,29	1,36	1,44	1,54	1,69	1,77	1,84
29	1,29	1,35	1,44	1,54	1,69	1,76	1,83
30	1,29	1,34	1,44	1,52	1,69	1,75	1,83
31	1,28	1,33	1,42	1,51	1,66	1,74	1,8
32	1,27	1,33	1,42	1,5	1,63	1,73	1,79
33	1,26	1,32	1,39	1,5	1,62	1,71	1,78
34	1,24	1,31	1,38	1,45	1,6	1,69	1,74
35	1,2	1,28	1,36	1,43	1,58	1,68	1,73
36	1,2	1,25	1,33	1,42	1,55	1,64	1,7
37	1,15	1,22	1,3	1,41	1,52	1,63	1,67
38	1,13	1,2	1,29	1,39	1,51	1,59	1,65

Сравнение линий регрессии значений пульсационного индекса в АП и СМА плодов при неосложненной беременности не выявило различий между

1-м и 2-м плодами из двойни ($p > 0,05$), при головном и тазовом предлежании плодов ($p > 0,05$).

Всем 52 пациенткам III группы с диагностированной ЗР плода/плодов во время УЗИ проводилась доплерография кровотока в системе МПП. Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока («нулевой» диастолический кровоток в артерии пуповины) выявлены у 5 (9,6%) пациенток III группы с ЗРП, что было чаще ($p=0,01$), чем в I группе - у 4 (2,9%). Степень выявленных нарушений кровотока в системе МПП коррелировала с выраженностью ЗРП ($r_s=0,79$; $p=0,03$). У 10 из 12 (83,3%) пациенток с выявленным «нулевым» диастолический кровоток в артерии пуповины отмечено оболочечное прикрепление пуповины, у 7 (58,3%) – маловодие и выраженная ЗР плода / плодов, что потребовало досрочного родоразрешения с диагнозом гипоксия плода/плодов у 5 (41,7%) наблюдаемых.

У 127 из 257 (49,4%) пациенток с индуцированной двойней значения ПИ в МА и АП не выходили за пределы 5-го и 95-го перцентилей разработанных нами нормативных показателей. У 98 (38,1%) беременных имели место изолированные нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод (МПП), у 32 (12,5%) – сочетанные нарушения в нескольких звеньях системы МПП. Обращает внимание, что в I группе беременных (спонтанные ДХДА двойни) показатели кровотока в системе МПП были лучше: у 14% отмечались изолированные нарушения, а сочетанные только у 5,2% ($p<0,001$). У 117 из 130 (90%) пациенток с нарушениями кровотока в системе МПП впоследствии диагностирована ЗР плода/плодов, у 103 (79,2%) – ПЭ, у 82 (63,1%) – наступили ранние преждевременные роды, у 111 (85,4%) – родились маловесные для гестационного срока дети.

Средний срок беременности, при котором были выявлены патологические значения пульсационного индекса в МА ($> 95\%$) при индуцированной беременности, составил $28,1 \pm 5,5$ нед., статистически значимо не отличаясь от такового при спонтанной двойне ($28,8 \pm 5,1$ нед.;

$p=0,34$). Средний срок беременности при выявленном нарушении кровотока в артерии пуповины ($\text{ПИ} > 95\%$) был несколько выше ($29,5 \pm 5,8$ нед.), чем при спонтанных двойнях ($30,9 \pm 5,8$ нед.; $p=0,04$). В III группе гемодинамические нарушения отмечались в 2 раза чаще у одного из плодов, чем у обоих.

Перед родоразрешением, помимо проведения доплерографии, при УЗ исследовании оценивали расположение плодов в матке. Физиологическое положение плодов в матке (головное/головное) отмечено в 53,3% (137 из 257) наблюдений; тазовое или поперечное положения хотя бы одного плода из двойни – у 46,7% (120 из 257) пациенток; различия между группами статистически незначимы ($p>0,05$).

4.1.2. Особенности течения беременности у пациенток с индуцированной дихориальной диамниотической двойней

В соответствии с задачами исследования нами проведен сравнительный анализ течения беременности спонтанной и индуцированной ДХДА двойней. Не отличалась между группами частота возникновения токсикоза первой половины беременности различной степени тяжести (28,8% - в I группе, 27,4% - в III, $p=0,13$), а также потребность в стационарном лечении при данном осложнении (37,1% и 35,6%, соответственно; $p=0,67$).

В I триместре беременности у 18 из 266 (6,8%) наблюдаемых III группы (ятрогенное многоплодие) развивался синдром гиперстимуляции яичников. В I группе (самопроизвольные двойни) СГЯ возникал реже ($p<0,001$) - лишь у 4 (1%) пациенток, получавших до наступления текущей беременности лечение СПКЯ. Стоит отметить, что в III группе СГЯ возникал только после ЭКО с собственными яйцеклетками (у 11), донорской спермой (у 2) и ИКСИ (у 5). Как и следовало ожидать, у пациенток, перенесших ЭКО с донорскими яйцеклетками и витрификацию эмбрионов, СГЯ не выявлено.

Установлено, что в I триместре угроза прерывания беременности (у 159; 59,8%) и начавшийся выкидыш (у 106; 39,8%) чаще диагностированы у пациенток с индуцированной беременностью, чем у обследованных со

спонтанной двойней (36% и 24,6%; $p=0,02$), что не противоречит данным других авторов [9, 50, 51, 77].

Проведенный анализ показал, что факторами риска угрозы прерывания индуцированной многоплодной беременности в I триместре были ($p<0,05$): замершая беременность в анамнезе (OR 3.36; 95% ДИ: 2.86-6.36), СПКЯ (OR 2.67; 95% ДИ: 1.34-4.56), поздний репродуктивный возраст пациенток [37 и более лет] (OR 2.19; 95% ДИ: 1.79-4.56), ожирение (OR 2.15; 95% ДИ: 1.66-3.13), анемия в I триместре (OR 1.95; 95% ДИ: 1.28-3.16). Несмотря на гормональную поддержку, частота угрозы прерывания беременности была в 3 раза выше у пациенток с 3-мя и более неудачными попытками ЭКО в прошлом, а также у наблюдаемых, у которых текущая беременность наступила в программе ЭКО с ДО ($p<0,001$).

Частота возникновения различных осложнений в I триместре у беременных с ДХДА двойней I и III групп представлена на рис. 4.4.

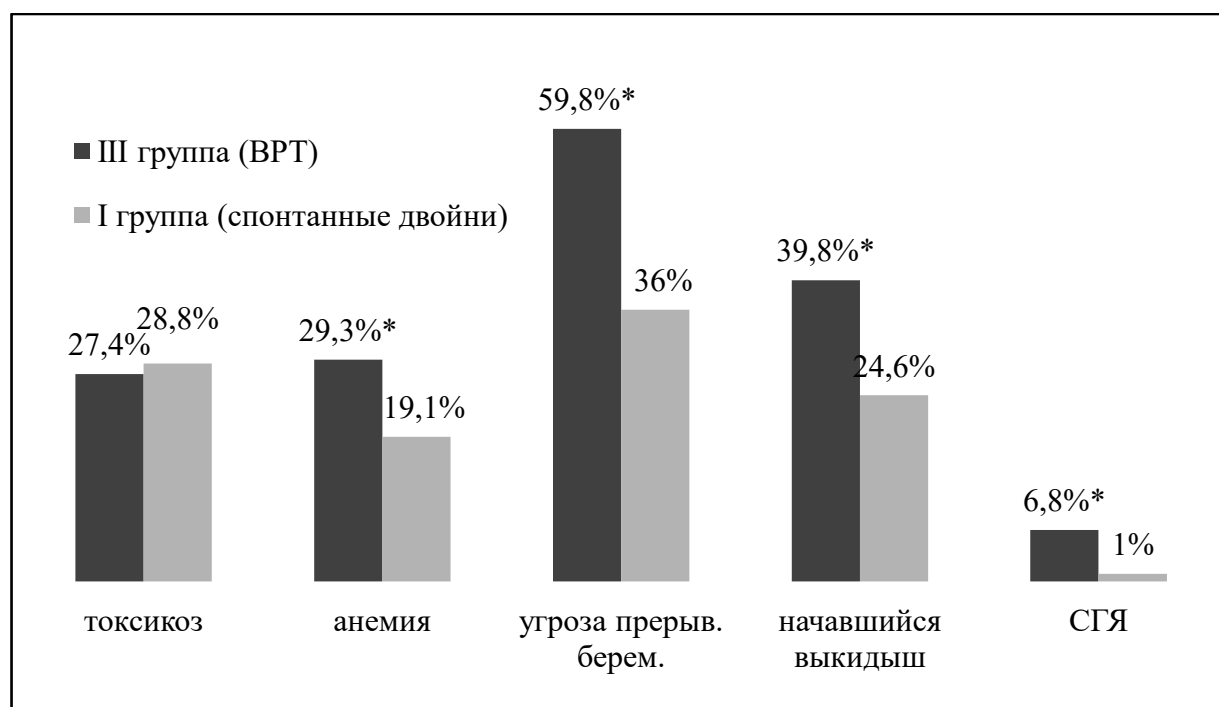


Рис. 4.4. Частота возникновения осложнений в I триместре у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (* $p<0,05$)

У каждой пятой (53 из 266; 19,9%) пациентки III группы с многоплодной беременностью, наступившей после применения ВРТ, в I триместре произведена редукция эмбриона/эмбрионов. Один эмбрион редуцирован при

тройне до двойни у 38 (из 53) пациенток, 2 эмбриона редуцированы при четырехплодной беременности - у 15. В сроки 4-5 нед. гестации редукция выполнена у 6 из 53 (11,3%) беременных, 6-7 нед. – у 17 (32,1%), 8-9 нед. – у 15 (28,3%), 10-11 нед. – у 12 (22,6%), 12-13 нед – 3 (5,7%).

После редукции поздний выкидыш в сроки 17-21 нед. гестации произошел у 6 из 53 (11,3%) беременных, у которых вмешательство произведено в ранние сроки гестации (4-9 нед.). Помимо позднего выкидыша, неблагоприятные исходы редукции отмечены еще у 2 из 53 (3,8%) беременных III группы (рис. 4.5). У 1 (1,9%) пациентки после редукции 1-го эмбриона (в срок 9 нед.) беременность двойней протекала с угрозой прерывания и анемией; в срок 23 недели антенатально погиб один плод от асфиксии; в этот же срок произошло ПИОВ; второй плод погиб интранатально по причине асфиксии. У 1 (1,9%) пациентки после редукции 1-го эмбриона (в срок 8 нед.) беременность протекала с угрозой прерывания и анемией; в срок 25 нед. после ПИОВ произошли преждевременные роды; родились два недоношенных ребенка с ЭНМТ и ВЖК 3 степени; один новорожденный переведен на второй этап выхаживания, второй - погиб постнатально.

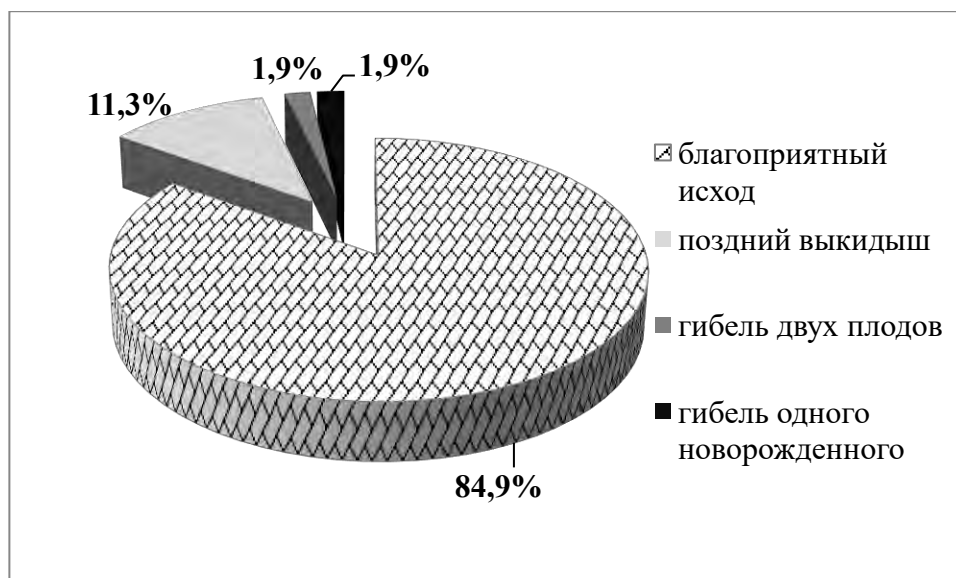


Рис. 4.5. Исходы ятрогенной многоплодной беременности после редукции плода/плодов

Длительность беременности в III группе (ВРТ) после редукции плода / плодов составила $32,7 \pm 6,7$ нед., что было статистически значимо меньше

($p=0,03$), чем у беременных III группы без редукции ($34,9 \pm 3,8$ нед.), и позволило нам расценивать редукцию как фактор риска преждевременных родов у пациенток, беременность которых наступила после применения ВРТ.

Угрозой прерывания во II триместре осложнилось течение беременности у 131 (из 266) наблюдаемой (49,2%) с индуцированной ДХДА двойней, в том числе, у всех (53) наблюдаемых после редукции эмбриона/эмбрионов. Угроза прерывания реже имела место у пациенток I группы (спонтанные двойни) - у 39,7% [$p=0,02$], чем III (индуцированные двойни), что отмечали и другие авторы [42, 100, 109]. Начавшийся выкидыш также реже ($p=0,02$) диагностирован в I группе (у 52 из 403; 12,9%), чем в III (у 82 из 266; 30,8%).

Всего в сроки 15-22 нед. гестации поздний выкидыш произошел у 9 из 266 (3,4%) пациенток III группы (индуцированные двойни), статистически значимо чаще ($p<0,001$), чем у беременных I группы (спонтанные двойни) - 0,5%. Причиной позднего выкидыша у наблюдаемых III группы, кроме редукции плода/плодов, была истмико-цервикальная недостаточность (у 3).

Среди наиболее частых осложнений многоплодной беременности следует отметить преэклампсию, которая развилась у 92 из 257 (35,9%) пациенток с индуцированной многоплодной беременностью вследствие «гиперплацентоза» [75, 93, 105, 409]; при этом статистически значимых различий по частоте возникновения ПЭ с I группой (спонтанные двойни) не выявлено (40,1%; $p=0,32$).

Основными факторами риска развития ПЭ при индуцированном многоплодии были ($p<0,05$): преэклампсия в анамнезе (OR=5.15; 95% ДИ: 3.67-8.56), артериальная гипертензия до беременности (OR 4.67; 95% ДИ: 2.54-8.44), третьи и более роды (OR=3.71; 95% ДИ: 1.78-5.34), ожирение (OR 3.22; 95% ДИ: 1,67-6,78), анемия тяжелой степени (OR 3.02; 95% ДИ: 1.54-5.45), эндомиометрит в прошлом (OR 2.45; 95% ДИ: 1.27-5.89), поздний репродуктивный возраст - 37 и более лет (OR 2.15; 95% ДИ: 1,04-4,45), а также ЭКО с ДО (OR 3.05; 95% ДИ: 1,37-6,38).

Нами выявлено более раннее начало ПЭ у беременных с индуцированной ДХДА двойней (в сроки 20-27 нед., $23,4 \pm 5,6$ нед.), по сравнению с пациентками со спонтанной ДХДА двойней (в сроки 22-29 нед., $26,3 \pm 6,5$ нед., $p=0,02$). Развитию преэклампсии в большинстве случаев предшествовала патологическая прибавка массы и отеки, вызванные беременностью. В сроки 20-22 нед. гестации ПЭ развилась только у беременных с индуцированной ДХДА двойней (у 6 из 92; 6,7%) [рис. 4.6], что подчеркивает чрезвычайную важность своевременного выявления данного осложнения, в том числе посредством скрининга I триместра на ПЭ, у пациенток, беременность у которых наступила после использования ВРТ, а также назначение антигипертензивных препаратов.

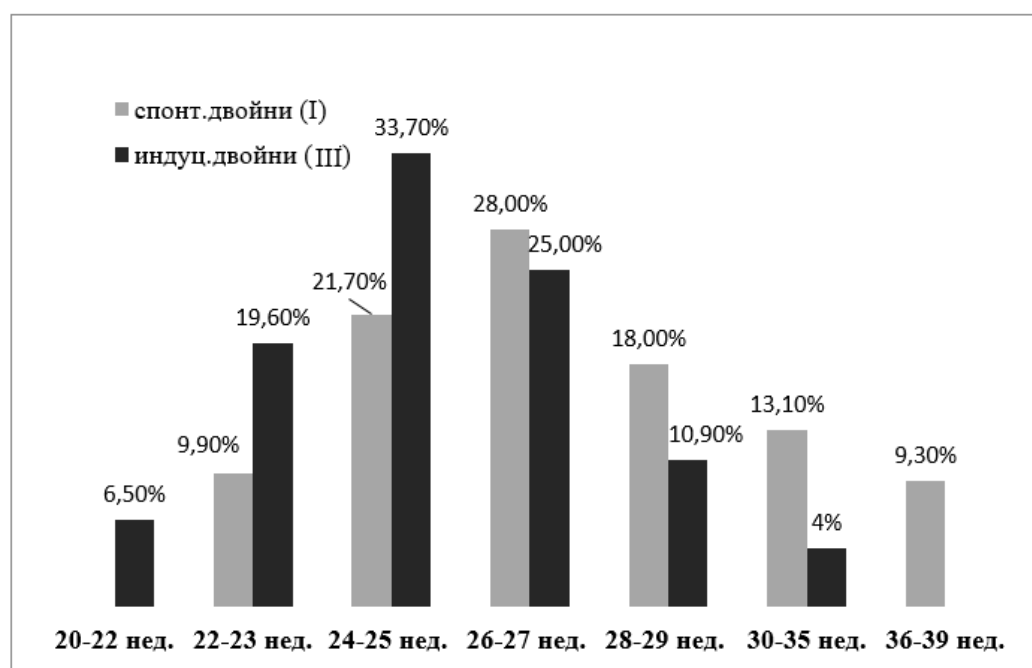


Рис. 4.6. Сроки развития преэклампсии у беременных с ДХДА двойней (* $p<0,05$)

В сроки 22-23 и 24-25 нед. гестации ПЭ реже отмечена у беременных I группы со спонтанной двойней (9,9% и 21,7%, соответственно), чем у пациенток III группы с индуцированным многоплодием (19,6% и 33,7%; $p<0,05$). В то же время, в сроки 26-27 и 28-29 нед. гестации преэклампсия, наоборот, чаще развивалась у беременных I группы (28% и 18%, соответственно), чем III группы (25% и 11%; $p>0,05$).

Как при спонтанных, так при индуцированных ДХДА двойнях, во II и III триместрах при ПЭ выявлялась более высокая частота ЗРП (в 3,4 и 3,9 раза), селективной ЗРП (в 2,3 и 2,8 раза) и ПОНРП (в 1,9 и 2,2 раза).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с ятрогенным многоплодием отмечена большая частота тяжелых форм ПЭ, чем у беременных со спонтанной двойней (22,8% [21 из 92] и 14,3% [23 из 161] $p=0,03$), что, по всей видимости, объясняется более старшим возрастом пациенток III группы, большей частотой АГ до проведения ЭКО, а также большей выраженностью анемии на фоне ятрогенной многоплодной беременности. При этом у 5 пациенток III группы (ВРТ) тяжесть ПЭ явилась показанием к досрочному родоразрешению в 27-31 нед.

Сроки родоразрешения у беременных I и III групп с преэклампсией представлены на рис. 4.7. Из данных рис. 4.7 следует, что в ранние сроки гестации (29-32 и 33 нед.) реже были родоразрешены беременные со спонтанной двойней и тяжелым течением преэклампсии (1,9% и 1,9%, соответственно), чем пациентки с индуцированным многоплодием (9,8% и 3,3%; $p<0,05$).

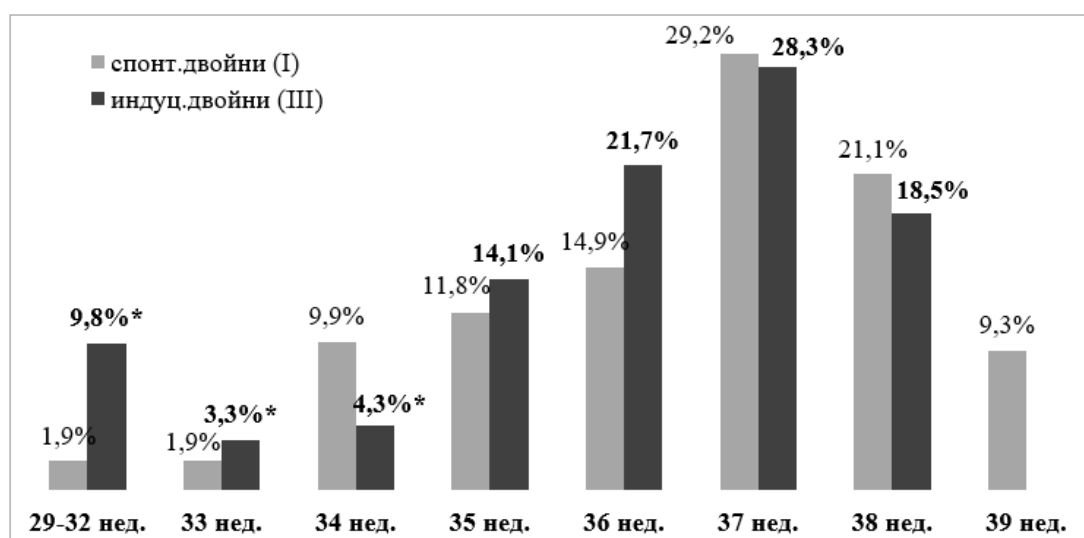


Рис. 4.7. Сроки родоразрешения беременных с ДХДА двойней и тяжелым течением преэклампсии (* $p<0,05$)

У пациенток с многоплодной беременностью, наступившей после применения ВРТ, также была выше частота развития гестационного сахарного

диабета (у 35 из 257; 13,6%), по сравнению с наблюдаемыми со спонтанной двойней (у 8,5%; $p=0,03$). Факторами риска развития ГСД при индуцированном многоплодии были ($p<0,05$): инсулинорезистентность до беременности (OR=7.67; 95% ДИ: 3.34-8.15), СПКЯ (OR=5.38; 95% ДИ: 3.46-7.67), ожирение (OR=4.34; 95% ДИ: 2.27-6.79), 3 и более неудачные попытки ЭКО (OR=2.56; 95% ДИ: 2.56-6.15).

Частота возникновения гестационных осложнений у 658 наблюдаемых I и III групп во II и III триместрах представлена на рис. 4.8

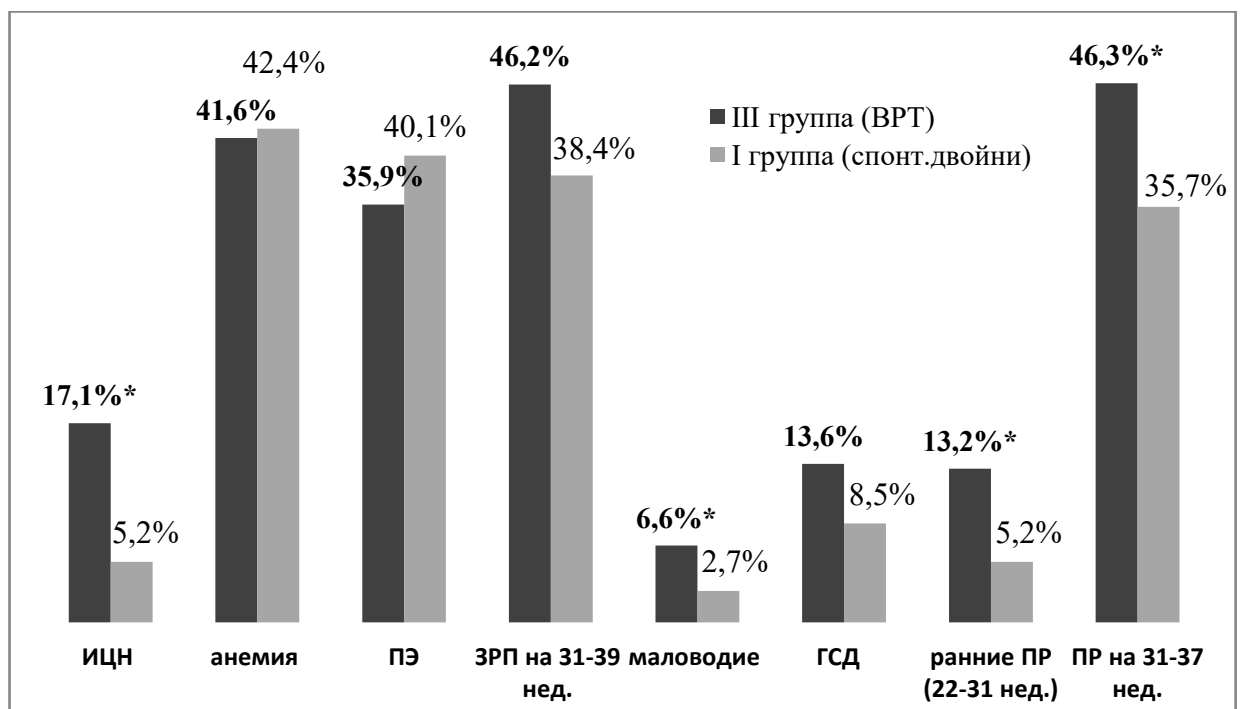


Рис. 4.8. Частота гестационных осложнений во II и III триместрах у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (* $p<0,05$)

Диагноз ГСД установлен в сроки 20-28 нед. гестации по выявленной гипергликемии натощак (у 15) или результатам перорального глюкозотолерантного теста (у 20). У 20 из 35 (57,1%) беременных с ГСД потребовалось назначение болюсного и базис-болюсного режимов инсулинотерапии в сроки 23-34 нед. гестации. У 15 (42,9%) ГСД был инсулиннезависимым.

Одним из наиболее частых гестационных осложнений при многоплодии была анемия. Среди беременных III группы (ятрогенное многоплодие) в сроки 9-12 недель статистически значимо чаще ($p<0,001$) развивалась анемия (у 78

из 266; 29,3%), по сравнению с беременными I группы (спонтанные двойни) - у 77 из 403 (19,1%), что подчеркивает необходимость прегравидарной оценки гомеостаза железа, включающие определение биохимических маркеров дефицита железа для выявления и коррекции латентного дефицита железа.

Минимальным уровень гемоглобина (85-93 г/л) выявлен у 9 пациенток III группы, беременность у которых наступила после ЭКО с собственными яйцеклетками, страдающими в анамнезе аденомиозом и гиперплазией эндометрия, что свидетельствует о возможном латентном дефиците железа перед наступлением беременности. Анемия легкой степени выраженности (уровень гемоглобина – 105-109 г/л) отмечена после ИКСИ и ЭКО с донорской спермой. В I триместре не выявлено анемии ни у одной из 28 пациенток, беременность у которых наступила после ЭКО с донорскими яйцеклетками (у трети менструации были редкими и скудными), а также после переноса витрифицированных эмбрионов, так как у большинства пациенток проведена прегравидарная подготовка, включающая антианемическую терапию.

Частота анемии во III группе увеличивалась с I триместра (с 29,3%), достигая в III триместре 41,6% (107 из 257). И хотя различий в частоте анемии и уровне гемоглобина между III (41,6%; $90,9 \pm 6,8$ г/л) и I (42,4%; $90,2 \pm 7,1$ г/л) группами не выявлено ($p=0,12$), однако после проведения ЭКО наиболее низкий уровень гемоглобина зафиксирован в более ранние сроки ($23,8 \pm 10,8$ нед.), чем при спонтанных двойнях ($25,4 \pm 6,9$ нед.) [$p=0,03$]. При этом у половины беременных с индуцированной двойней и анемией (у 53 из 107) осложнение возникло в сроки от 14 до 22 нед. гестации, что подтверждает целесообразность более частого контроля уровня гемоглобина, начиная с конца первого триместра.

Большинству пациенток с анемией (72 из 107; 67,3%) в женской консультации препараты железа во II и III триместрах назначены не были. У трети беременных с анемией (35 из 107; 32,7%) оказалось недостаточным приема препаратов железа в профилактической дозе. Всем беременным с анемией в нашей клинике проводилась антианемическая терапия,

включающая, помимо диеты, пероральные препараты двух- и трехвалентного железа, по показаниям препараты железа вводились парентерально.

Как и в I группе наблюдений, несмотря на проводимую антианемическую терапию, у беременных с ятрогенным многоплодием и тяжелой степенью анемии в 3,2 раза чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток без анемии, развивалась ЗРП, в 2,8 раза чаще - ПЭ, в 3,5 раза чаще - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 4,4 раза чаще наступали преждевременные роды, что подчеркивает целесообразность детального изучения гомеостаза железа перед ЭКО, своевременного выявления анемии во время беременности и назначения препаратов железа в лечебных дозах, начиная с конца первого триместра.

Всего преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), сопровождающаяся кровотечением различной степени выраженности, в сроки от 23 до 36 недель гестации возникла у 5 из 257 (1,9%) беременных из I группы со спонтанной ДХДА двойней; отслойка предлежащей плаценты – у 3 (1,2%). При этом различия в частоте данного осложнения с I группой (спонтанные двойни) статистически незначимы – 2% и 1%, соответственно ($p > 0,05$). В то же время, в III группе кровотечение, обусловленное ПОНРП или предлежащей плаценты, возникало в более ранние сроки беременности, чем в I группе: на $32,5 \pm 1,9$ нед. и $34,6 \pm 1,5$ нед., соответственно ($p = 0,02$). Объем кровопотери не превышал 300 мл, статистически значимо ($p = 0,56$) не отличаясь от данного показателя в I группе (спонтанные двойни).

Частота возникновения многоводия не различалась между группами ($p = 0,67$): у 18 из 257 (7%) - в III группе (ВРТ), у 28 из 401 (7%) – в I (спонтанные двойни). Как правило, отмечалось умеренное многоводие, обусловленное патологией прикрепления пуповины (оболочечное – у 9, краевое – у 9). При этом величина максимального вертикального кармана амниотической жидкости, как правило, не превышала 9-10 см.

Одним из частых гестационных осложнений при многоплодии является истмико-цервикальная недостаточность, которая в сроки от 15 до 28 недель гестации выявлена у 44 из 257 (17,1%) пациенток с индуцированным многоплодием, что было в 3,3 раза чаще, чем при спонтанных двойнях - у 5,2% ($p<0,001$) и подтверждало важность первичной УЗ оценки длины ШМ при многоплодии в 15-16 нед.

Стоит отметить, что, если в I группе беременных со спонтанной двойней влияние возраста на развитие ИЦН было статистически незначимо ($p=0,12$), то в III группе (ВРТ) поздний репродуктивный возраст пациенток (37 и более лет) влиял на частоту развития ИЦН и явился фактором риска (OR 2,86; 95% ДИ: 1,37-6,02, $p=0,005$). Другими факторами риска развития ИЦН при индуцированном многоплодии были ($p<0,05$): многоводие (OR 3.69; 95% ДИ: 2.15-5.49), гиперандрогения (OR 3.47; 95% ДИ: 1.59-6,33), воспалительные процессы половых органов в анамнезе (OR 2.34; 95% ДИ: 1.19-4.39). Влияния методов ВРТ на частоту ИЦН не выявлено ($p>0,05$).

Длина шейки матки у 257 беременных с индуцированной ДХДА двойней в сроки до 15 недель по данным УЗИ составляла $40,9\pm 5,2$ мм, с 15 по 24 нед. - $36,3\pm 4,2$ мм, к концу беременности - $19,3\pm 3,3$ мм, что статистически значимо не отличалось от длины ШМ у беременных со спонтанной ДХДА двойней: $41,25\pm 5,4$ мм ($p=0,65$); $37,4\pm 4,5$ ($p=0,34$) и $20,1\pm 3,9$ мм ($p=0,12$), соответственно. Скорость укорочения шейки матки при индуцированных двойнях на 20-23 неделе равнялась 0,24 мм/нед., на 23-26 – 0,56 мм/нед. ($p=0,02$), что соответствовало таковой при спонтанных ДХДА двойнях: 0,22 мм/нед. ($p=0,23$), 1,43 мм/нед. ($p=0,17$).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий между длиной ШМ и скоростью ее укорочения между пациентками двух групп, факторы риска преждевременных родов при спонтанной и индуцированной двойне были идентичными: риск ПР 31-34 нед. был повышен при длине шейки матки ≤ 25 мм в 22-24 недели (чувствительность – 69%, специфичность – 78%); длину

ШМ ≤ 19 мм считали фактором риска наступления ранних ПР в 28-31 нед. (чувствительность – 45%, специфичность – 97%).

У 32 из 44 (72,7%) пациенток III группы (ВРТ) проведена коррекция ИЦН. У 17 беременных с выраженным укорочением шейки матки (длина ШМ менее 15 мм) в сроки от 15 до 22 недель были наложены швы на шейку матки (в том числе у 3 - с пролабированием плодного пузыря). У 15 пациенток при укорочении ШМ менее 25 мм в более поздние сроки (22-28 нед.) вводился акушерский пессарий. У всех пациенток с укорочением ШМ использовался вагинальный прогестерон. У 12 из 44 (27,3%) беременных с пролабированием плодного пузыря после 28 недели гестации коррекция ИЦН не выполнялась, у них удалось пролонгировать беременность лишь на $5,3 \pm 1,5$ нед. В то же время, благодаря проведенному лечению (серкляж, акушерский пессарий, микронизированный вагинальный прогестерон) у 32 пациенток беременность была пролонгирована на $13,9 \pm 3,2$ недели ($p=0,02$).

Одним из основных осложнений и причиной неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодной беременности являются преждевременные роды. Обращает внимание высокая частота наступления очень ранних и ранних ПР на 22-31 нед. 13,2% (34 из 257), а также ПР в 31-34 нед. - 8,9% (23 из 257) в III группе беременных (ятрогенное многоплодие), что было больше, чем у наблюдаемых I группы (спонтанные двойни): 5,2% и 4,7%, соответственно ($p=0,01$).

Разница между группами беременных в частоте ПР в сроки 34-37 нед. была менее выраженная (30,9% - в I группе, 37,4% - в III), хотя и статистически значимая ($p=0,04$). Таким образом, преждевременные роды произошли почти у половины беременных с двойней, что согласуется с данными мировой литературы - 50-60% [61, 93, 124, 169, 261].

Также нами проведен сравнительный анализ частоты гестационных осложнений у пациенток с индуцированной беременностью одним и двумя плодами (III и V группы). Установлено, что перенос двух эмбрионов, по сравнению с переносом одного эмбриона, повышает частоту всех

гестационных осложнений, что подчеркивает целесообразность ограничения числа переносимых эмбрионов до одного эмбриона (рис. 4.9).

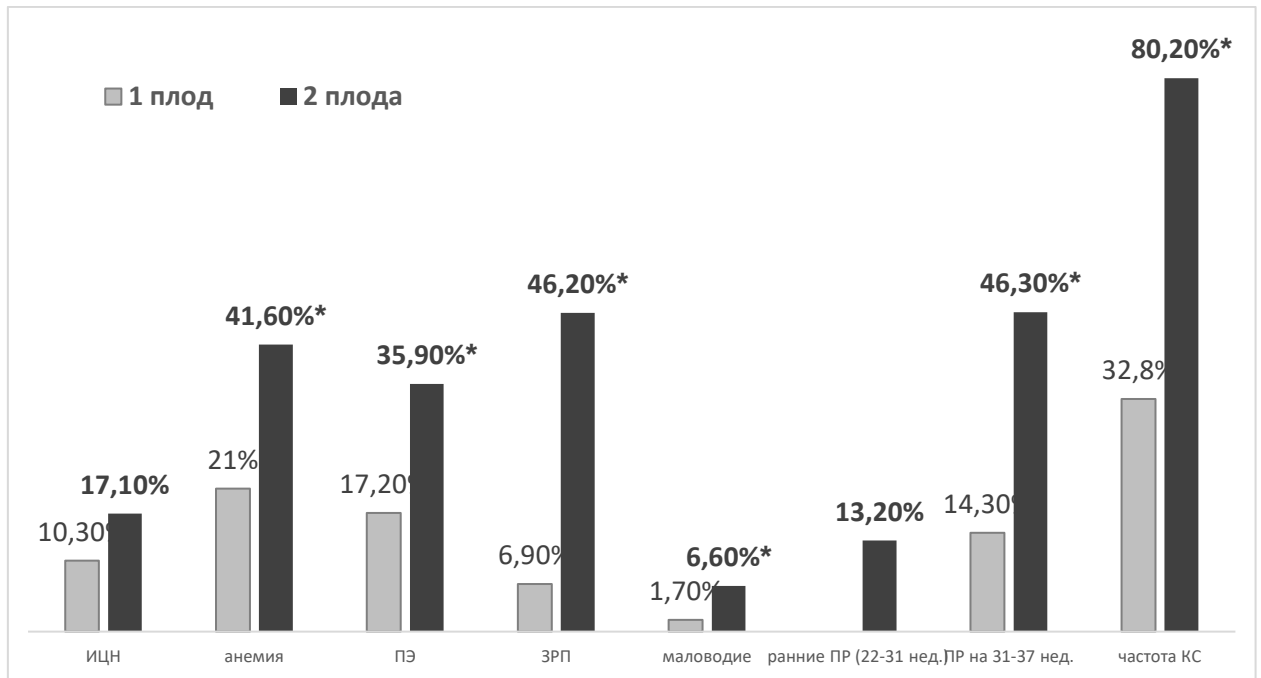


Рис. 4.9. Частота гестационных осложнений во II и III триместрах при индуцированной беременности одним и двумя плодами (* $p < 0,05$)

Роды в срок были реже у пациенток, у которых применялись ВРТ (104 из 257; 40,5%), чем беременные со спонтанной двойней (59,1%) [$p = 0,03$]. Данные представлены на рис. 4.10.

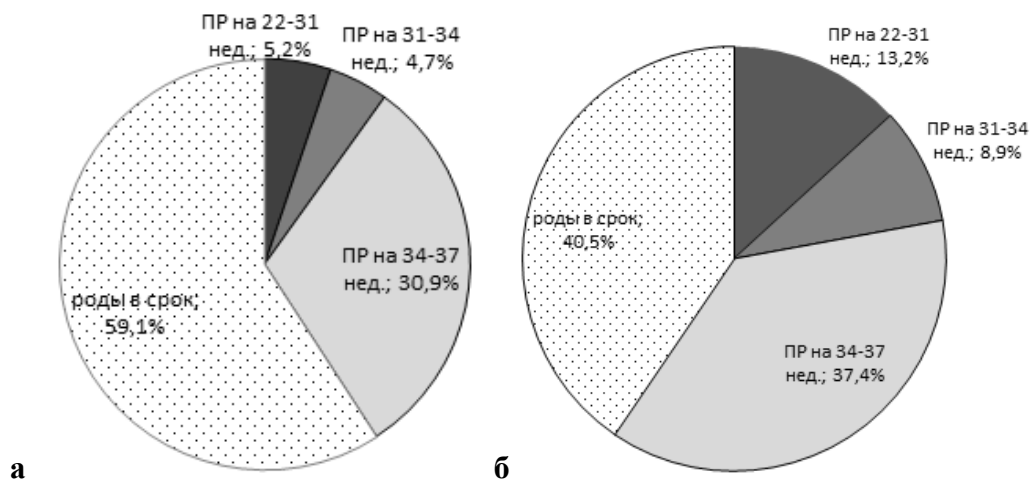


Рис. 4.10. Сроки родоразрешения у пациенток со спонтанной (а) и индуцированной (б) ДХДА двойней

Стоит отметить, что в сроки от 22 до 31 нед. гестации у 23 из 34 (67,6%) беременных с ятрогенным многоплодием (III группа) роды были спонтанными, у 11 (32,4%) – индуцированными. Важно подчеркнуть, что в I

группе (спонтанное многоплодие) индуцированными были роды лишь у 19,1% беременных ($p=0,02$).

Как следует из данных рис. 4.11, в сроки от 22 до 31 нед. беременности в III группе (ВРТ) ПИОВ произошло у 19 из 34 (55,9%) пациенток, что было чаще, чем в I группе (47,6%) [$p=0,03$].

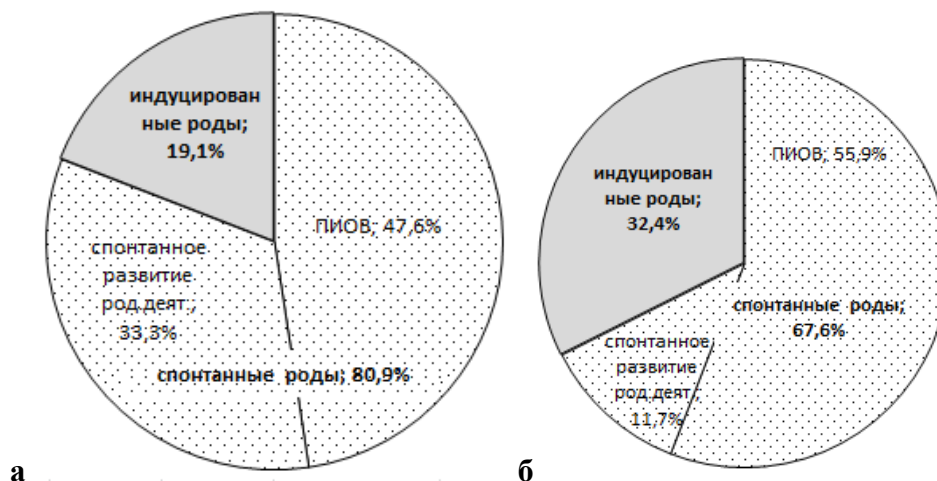


Рис. 4.11. Характеристика начала родов в сроки от 22 до 31 нед. гестации у беременных со спонтанной (а) и индуцированной (б) ДХДА двойней

Спонтанное развитие родовой деятельности в сроки от 22 до 31 нед. гестации отмечено у 4 из 34 (11,8%) пациенток III группы (ВРТ), почти в 3 раза реже, чем в I группе (спонтанные двойни) – 33,3% ($p=0,02$). В то же время, по медицинским показаниям в эти же сроки были родоразрешены 11 из 34 (32,4%) беременных III группы (против 19% - в I группе; $p=0,02$): 4 – в связи с преждевременной отслойкой плаценты, 4 - из-за выраженной внутриутробной гипоксии и ЗР плода с врожденными пороками развития (ВПР), 3 – в связи с тяжестью ПЭ и отсутствием эффекта от терапии.

По мере прогрессирования беременности увеличивалась частота спонтанных родов среди ПР. Так, в сроки 31-37 нед. гестации спонтанными были роды у 76,5% (91 из 119) беременных III группы (ВРТ). При этом самопроизвольно со схваток роды начались у 27 (22,7%), с преждевременного излития околоплодных вод – у 64 (53,8%) [рис. 4.12]. По медицинским показаниям (ухудшение соматического состояния матери, ПЭ, ЗРП, хроническая гипоксия плода/плодов по данным доплерографии и КТГ) были

родоразрешены 28 (23,5%) наблюдаемых с индуцированной ДХДА двойней. Статистически значимых различий в характеристике начала родов у беременных III группы (ВРТ), родоразрешенных в сроки 31-34 и 34-37 нед. гестации, не выявлено ($p>0,05$). В то же время, у пациенток из I группы (спонтанные двойни), по сравнению с пациентками III группы (индуцированные двойни), роды чаще начинались спонтанно со схваток: 35% и 22,7% ($p=0,03$). И, наоборот, у рожениц из III группы, по сравнению с пациентками I группы, в сроки 31-34 нед. и 34-37 нед. гестации чаще происходило ПИОВ: 53,8% и 45,5% ($p=0,02$).

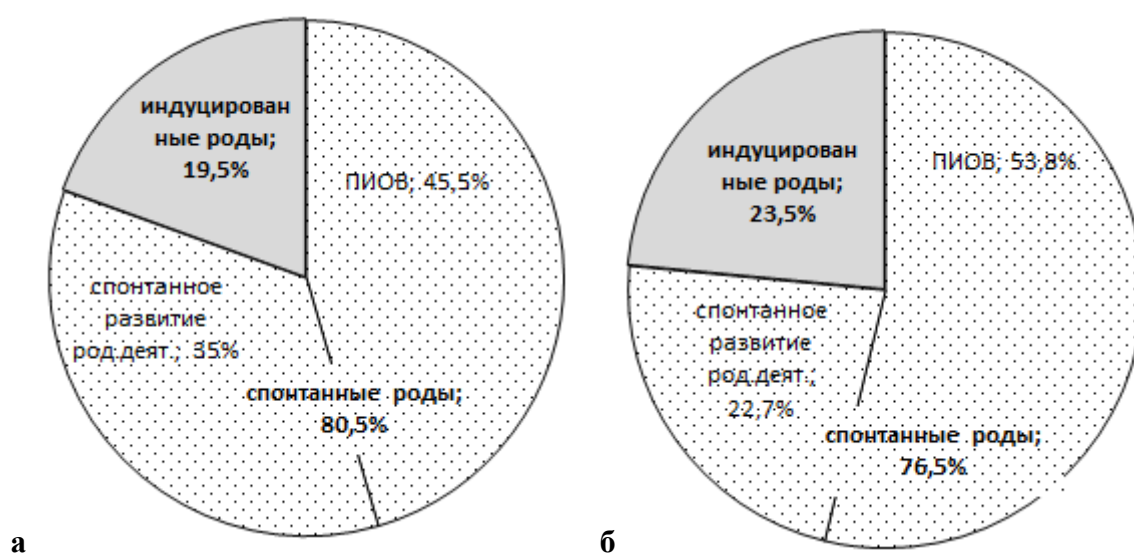


Рис. 4.12. Характеристика начала родов в сроки от 31 до 37 недель гестации у беременных со спонтанной (а) и индуцированной (б) ДХДА двойней

Факторами риска ПР при индуцированных двойнях были ($p<0,05$): ИЦН (OR 2.14; 95% ДИ: 1.02-4.48), невынашивание беременности в анамнезе (OR 5.68; 95% ДИ: 1.05-13.78), угроза прерывания беременности во II трим. (OR 2.20 95% ДИ: 1.32-3.68), тяжелая степень преэклампсии (OR 2.12; 95% ДИ: 1.24-4.17), редукция плода/плодов (OR 1.99; 95% ДИ: 1.03-3.25).

В сроки 37-39 нед. гестации спонтанными были роды у 54,8% беременных III группы с индуцированной двойней (против 57,8% - в I группе; $p=0,54$): самопроизвольно со схваток роды начались у 34 из 104 (32,7%), с излития околоплодных вод – у 23 (22,1%). Родовозбуждение путем амниотомии или

введения простагландинового геля проведено у 47 (45,24%) пациенток на сроках 38-39 нед. гестации (против 42,2% - в I группе; $p=0,76$).

Аntenатальные потери у пациенток, беременность которых наступила после применения ВРТ, составили 1,9% (10 из 514 плодов) и были в 2,1 раза больше, чем при спонтанных ДХДА двойнях - 0,9% ($p=0,01$). Все плоды у пациенток III группы погибли в сроки 22-31 нед. У 3-х пациенток в возрасте 34, 35 и 38 лет с невынашиванием беременности и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе (у 1 – ЭКО с ДО), протекала с осложнениями (угрозой прерывания, анемией, ИЦН) и стационарным лечением, на сроках 22-24 нед. гестации антенатально погибли оба плода. У всех погибших плодов выявлена ЗР менее 5-го перцентиля, причина смерти – асфиксия и плацентарная недостаточность, обусловленная гипоплазией плаценты.

У 4-х беременных антенатально погиб один плод из двойни; у всех беременность протекала с анемией, угрозой прерывания, начавшийся выкидыш диагностирован у 2. У 1 беременной (из 4) один плод погиб антенатально на 23 нед. гестации; родовая деятельность началась с ПИОВ из-за высокого бокового разрыва после редукции одного плода при тройне до двойни; длительность безводного промежутка составила 15 дней; второй плод погиб интранатально. Вторая беременная (из 4) получала длительное стационарное лечение по поводу начавшегося выкидыша; несмотря на проводимую терапию, один плод погиб от асфиксии в срок 32 нед., проведено экстренное КС. У 3-й пациентки на 24 нед. антенатально погиб один плод, беременность была пролонгирована, однако из-за тяжелой ПЭ, неподдающейся лечению, в 35 нед. проведена экстренная операция КС. У 4-й пациентки антенатально погиб один плод, и на 35 нед. произошло ПИОВ, проведено экстренное КС; причина смерти плода - асфиксия в результате множественных геморрагических инфарктов в гипоплазированной плаценте.

Следовательно, антенатальные потери у пациенток, беременность которых наступила в результате применения ВРТ, были обусловлены, в первую очередь, недоношенностью (у всех 10 плодов), плацентарной

недостаточностью, выраженной задержкой роста плода/плодов (у всех 10) и внутриутробной гипоксией, а также такими гестационными осложнениями, как анемия (OR=4.17; 95% ДИ: 2.15-7.14), угроза прерывания беременности (OR=3.27; 95% ДИ: 1.45-7.12) и преэклампсия (OR=2.57; 95% ДИ: 1.15-4.44), что подтверждает необходимость своевременного выявления и лечения перечисленных осложнений. Важным фактором риска прерывания индуцированной беременности является редукция плода/плодов, что еще раз подчеркивает необходимость ограничения числа перенесенных эмбрионов в программах ЭКО.

Важной для оценки течения индуцированной многоплодной беременности является определение прибавки массы тела пациенток. Как и следовало ожидать, максимальной оказалась этот показатель у пациенток III группы, доносивших беременных до сроков 34-36 нед. ($15,5 \pm 5,2$ кг), 36-38 нед. ($16,4 \pm 4,5$ кг) и 38-39 нед. ($16,1 \pm 4,6$ кг) [рис. 4.13].

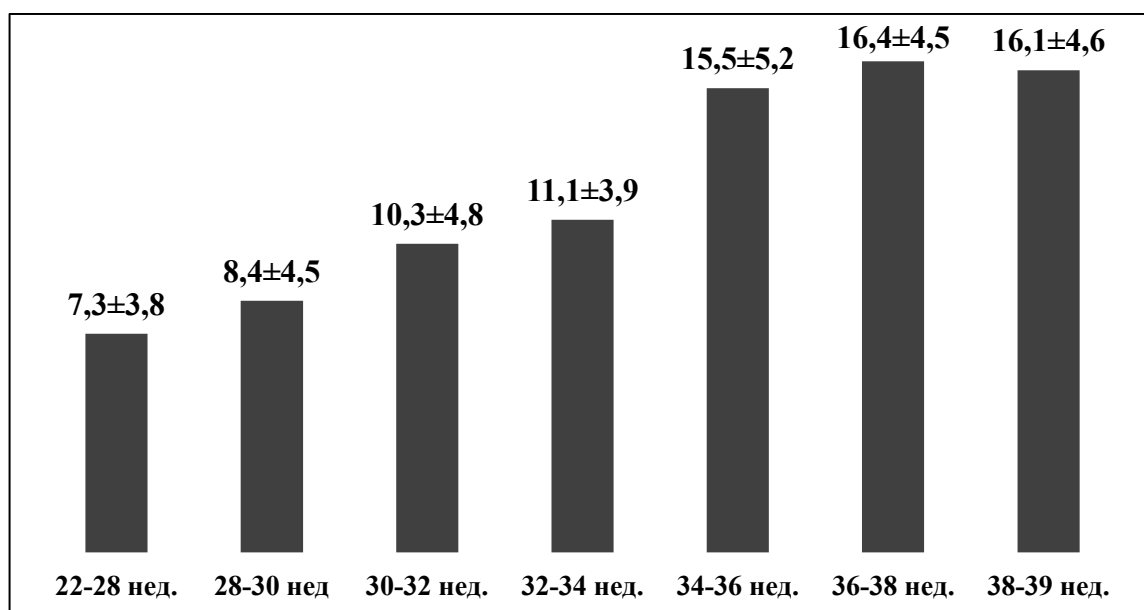


Рис. 4.13. Прибавка массы тела пациенток с индуцированной двойней

При этом прибавка массы тела беременных статистически значимо не отличался от таковой в I группе (спонтанные двойни) в аналогичные сроки ($p > 0,05$). Была выявлена обратная корреляция между значениями исходной массы и прибавки веса за всю беременность ($r = -0,69$), а также прямая зависимость между ростом пациенток и прибавкой массы ($r = 0,67$; $p = 0,03$).

Представляет интерес выявленная обратная корреляция ($r=-0,68$; $p=0,02$) между частотой внутриутробной ЗРП и общей прибавкой массы тела беременной. Статистически значимых различий в показателях прибавки массы тела на разных сроках гестации между группами не выявлено, в связи с чем для оценки риска развития ЗР плода/плодов у беременных с индуцированной ДХДА двойней использовали разработанные нами нормативы прибавки веса для спонтанных двоен (Глава 3.1, таб. 3.6).

4.1.3. Течение и исходы родов при индуцированной дихориальной диамниотической двойне

Всего через естественные родовые пути родили 49 из 257 (19,1%) пациенток III группы, беременность которых наступила после применения ВРТ. Следует отметить, что беременные I группы (спонтанные ДХДА двойни) самостоятельно рожали чаще - 53,1% (213 из 401) [$p<0,001$]. Методы родоразрешения у пациенток I и III групп представлены на рис. 4.14.

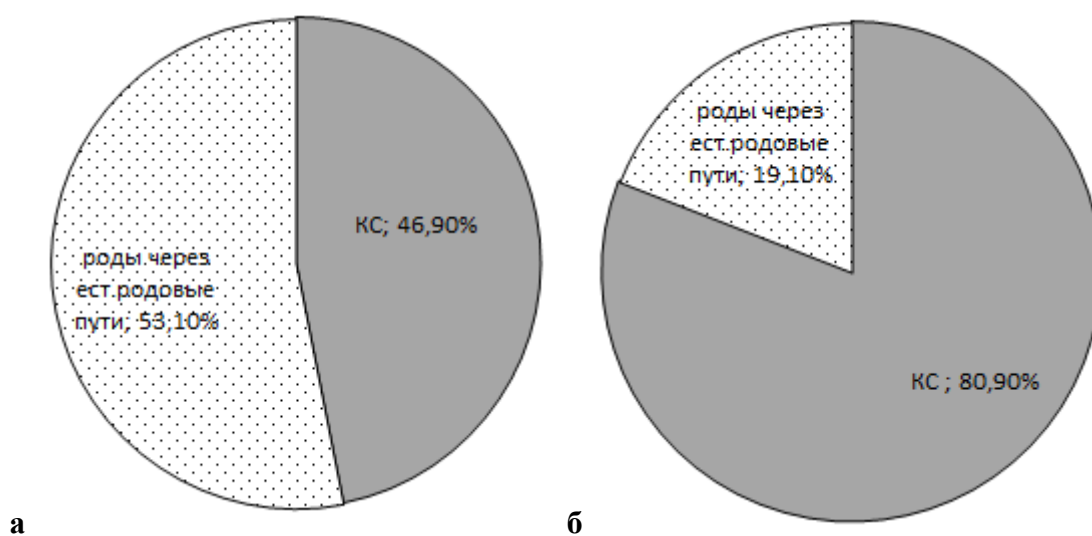


Рис. 4.14. Методы родоразрешения у беременных со спонтанной (а) и индуцированной (б) ДХДА двойней

У большинства пациенток III группы (ятрогенное многоплодие), рожавших через естественные родовые пути (42 из 49; 82,7%), первый плод родился в головном предлежании и только у 7 (14,3%) – в тазовом. Второй плод родился в головном предлежании у 36 из 49 (73,5%) беременных (у 3

плодов осуществлен комбинированный наружно-внутренний поворот); в тазовом – у 13 (26,5%) детей.

У 10 из 49 (20,4%) рожениц III группы, родивших через естественные родовые пути в сроки от 25 до 36 нед. ($34,4 \pm 5,3$ нед.) гестации, возникла слабость родовой деятельности, что статистически значимо не отличалось от частоты возникновения данного осложнения в I группе (18,8%; $p=0,45$). У 7 из 10 (70%) пациенток III группы (ВРТ) со слабостью родовой деятельности имелись воспалительные заболевания половой системы в анамнезе, у 2 (20%) – рубец на матке, у 6 (60%) – произошло ПИОВ.

Дискоординация родовой деятельности диагностирована у 5 из 49 (10,2%) рожениц с индуцированной двойней (III группа), что статистически значимо не отличалось от частоты возникновения осложнения в I группе (8,9%; $p=0,23$). У 3 (из 5) наблюдаемых отмечен эндометрит в анамнезе, у 2 – эндокринные нарушения, у 1 – гипоплазия матки.

Следует отметить, что ручное обследование полости матки по поводу дефекта последа в 3,3 раза реже ($p<0,001$) производилось в I группе (у 21 из 213; 9,9%), чем во III группе (у 16 из 49; 32,7%).

Оперативно абдоминальным путем родоразрешены 80,2% беременных с индуцированной двойней (206 из 257).

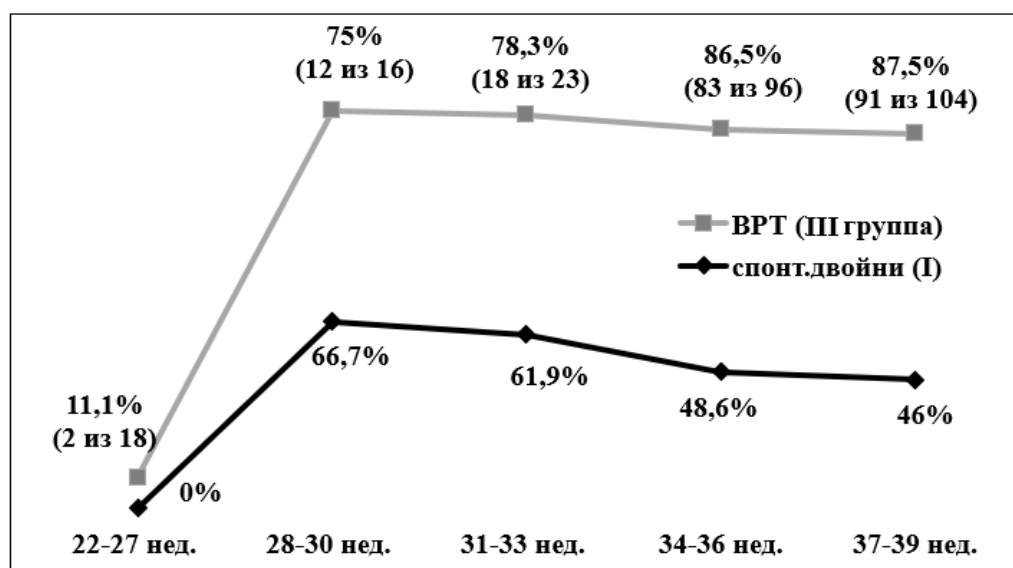


Рис. 4.15. Частота выполнения КС у беременных I и III групп

Как видно из рис. 4.15, частота выполнения КС при ятрогенном многоплодии на всех сроках гестации была существенно выше, чем при спонтанных двойнях (45,1%; $p < 0,001$). У беременных с индуцированной двойней в сроки 22-27 нед. гестации проведено всего 2 (11,1%) операции КС. Далее частота выполнения КС в сроки 28-30 нед. составляла 75%, 31-33 нед. – 78,3%, 34-36 нед. – 86,5%, 37-39 нед. – 87,5%. Таким образом, что у пациенток со спонтанной двойней частота выполнения КС была статистически значимо меньше ($p < 0,05$): 0%, 66,7%, 61,9%, 48,6% и 42,6%, соответственно. Частота выполнения КС в экстренном порядке статистически значимо не различалась между I (спонтанные двойни) III (индуцированные двойни): 70,7% и 62,1%, соответственно ($p = 0,07$). Основным показанием к экстренному КС у пациенток с двойней явились хроническая гипоксия, ЗР плода/плодов, тяжесть ПЭ и отсутствие эффекта от проводимой терапии, ПР, первичная слабость родовой деятельности (таб. 4.5).

Таблица 4.5

Показания к проведению экстренной и плановой операций КС

Показания к проведению КС		I (спонт.дв.) n=181	III (ВРТ) n=206	p
Экстренное	хроническая гипоксия	56 (30,9%)	58 (28,2%)	0,34
	ЗР плода/плодов	48 (26,5%)	35 (17%)	0,03
	ПР до 33 недели гестации	9 (5%)	29 (11,1%)	0,02
	тяжесть ПЭ и отсутствие эффекта от проводимой терапии	3 (1,7%)	3 (1,5%)	0,78
	первичн. слабость род. деятельности	12 (6,6%)	3 (1,5%)	0,01
	Всего	128 (70,7%)	128 (62,1%)	0,03
Плановое КС	тазовое или поперечное предлежание первого плода	25 (13,8%)	35 (17%)	0,56
	рубец на матке	3 (1,7%)	9 (4,4%)	0,01
	суммарная масса плодов более 6 кг	56 (30,9%)	13 (6,3%)	<0,001
	поздний репродуктивный возраст пациентки	-	31 (15%)	
	длительный анамнез бесплодия	-	54 (26,2%)	
	неэффективность предыдущих попыток ЭКО	-	45 (21,8%)	
	Всего	53 (29,3%)	78 (37,9%)	0,02

В то же время, частота планового КС у беременных I группы (спонтанные двойни) была ниже (29,3%), чем во III группе (ВРТ) наблюдений (37,9%; $p=0,02$) из-за более широкого перечня показаний к проведению планового КС у пациенток, беременность которых наступила после ВРТ: тазовое или поперечное предлежание первого плода, рубец на матке после операции КС, суммарная масса плодов более 6 кг.

У беременных III группы (индуцированные двойни) дополнительными показаниями к КС были: поздний репродуктивный возраст пациентки (старше 37 лет), длительный анамнез бесплодия, неэффективность предыдущих попыток ЭКО. У большинства (58,5%) беременных I группы и у всех (78) беременных III группы, родоразрешенных путем планового КС, имели место два и более показаний к операции.

Особое внимание мы уделили методу родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после консервативной миомэктомии и КС. Преимущественному большинству таких беременных (18 из 20) в сроки от 23 до 38 нед. ($34,3 \pm 4,7$ нед.) гестации произведена операция КС: у 9 – в плановом порядке (в сроки 36-38 нед), у 9 – в экстренном (в 23-36 нед.). Две беременных с рубцом на матке (1 – после КС, 1 – после консервативной миомэктомии субсерозного узла диаметром 1,5 см на тонком основании) родили самостоятельно в срок 38 нед. гестации.

КС на втором плоде произведено у 2 из 257 (0,8%) наблюдаемых III группы (индуцированные двойни). У 1 пациентки роды начались самопроизвольно со схваток на 32 нед. гестации; ребенок, рожденный первым через родовые пути, был расположен в головном предлежании; в связи с выпадением пуповины второй плод, расположенный в тазовом предлежании, был извлечен путем операции КС. У второй пациентки в 33 нед. произошли ПИОВ; первый ребенок весом 1420 г, расположенный в тазовом предлежании, погиб интранатально из-за асфиксии; в связи с коллизией второй плод весом 1860 г, расположенный в головном предлежании, был извлечен путем операция КС.

Стоит отметить, что в ЦПСиР при поперечном положении, смешанном ягодичном, ножном и лобном предлежаниях второго плода в последние годы все чаще применяется операция кесарева сечения на втором плоде, благодаря которой здоровыми рождаются 42,9% новорожденных. В то же время, частота классического наружно-внутреннего поворота второго плода на ножку и экстракции второго плода за тазовый конец, после применения которых здоровыми рождаются лишь 18,2% новорожденных, за последние 14 лет снизилась с 4,2% (2007 г.) до 0% (2021 г.).

Следовательно, при затруднении рождения второго плода из двойни и наличии возможности оперативного родоразрешения показано расширение показаний к операции кесарева сечения на втором плоде.

Общая кровопотеря при оперативных родах у пациенток III группы (индуцированные двойни), в среднем, составила $735,2 \pm 156,6$ мл, при родах через естественные родовые пути - $315,7 \pm 81,2$ мл, что не отличалось от таковой в I группе. Гипотоническое кровотечение в послеродовом периоде возникло у 14 из 257 (5,4%) рожениц III группы, что было в 1,5 раза реже ($p=0,02$), чем частота данного осложнения в I группе (8,2%). Этот факт, вероятно, можно объяснить большей частотой родов через естественные родовые пути у пациенток со спонтанным многоплодием, так как кровотечение возникало в 2,3 раза чаще ($p=0,01$) при самостоятельных родах (у 5 из 49; 10,2%), чем во время операции КС (9 из 206; 4,4%).

Стоит особо отметить 2 беременных в возрасте 29 и 36 лет, родивших в сроки 38 и 39 нед. гестации, у которых операция КС (у 1 – проведена в плановом порядке, у 1 - из-за ухудшения состояния плодов в экстренном) сопровождалась массивной кровопотерей (2300 и 2600 мл). Обе пациентки были многорожавшими; тяжелая ПЭ и отслойка плаценты отмечена у 1; рубец на матке после КС имел место у 1; суммарная масса плодов составила 5420 и 5030 г. При родах через естественные родовые пути массивная кровопотеря 1200 мл имела место у 1 многорожавшей беременной 35 лет, родившей на 38

нед. гестации; у пациентки диагностирована тяжелая степень анемии и тромбоцитопения; суммарная масса плодов составила 6350 г.

Важным считаем отметить, что гипотоническое кровотечение в 3 раза чаще ($p=0,01$) отмечено у рожениц с ДХДА двойней обеих групп и суммарной массой новорожденных более 6000,0 г (у 12 из 66; 18,2%), чем у пациенток I и III групп с суммарной массой новорожденных <6 кг (35 из 583; 6%). Следовательно, суммарная масса новорожденных более 6000,0 г является фактором риска гипотонического кровотечения у беременных с ДХДА двойней.

Стоит особо подчеркнуть, что гипотоническое кровотечение у рожениц с ДХДА двойней обеих групп и суммарной массой новорожденных более 6000,0 г чаще ($p=0,02$) развивалось после экстренной операции КС (у 5 из 16; 31,3%), чем после плановой КС (2 из 17; 11,8%) и после родов через естественные родовые пути (5 из 33; 15,2%). При этом у рожениц с ДХДА двойней обеих групп, у которых суммарная масса новорожденных была меньше 6 кг, наоборот, гипотоническое кровотечение чаще ($p=0,01$) отмечено после самопроизвольных родов (23 из 229; 10%), чем после операции КС, выполненной как экстренно (10 из 240; 4,2%), так и планово (2 из 114; 1,8%).

Следовательно, при двойне (спонтанной и индуцированной) и суммарной массы плодов более 6 кг во избежание гипотонического кровотечения целесообразно расширять показания к проведению операции КС, при суммарной массе новорожденных менее 6 кг и отсутствии других противопоказаний ведение родов возможно через естественные родовые пути.

Всего у пациенток III группы (индуцированные двойни) родился живым 491 ребенок (95,5%). Интранатально погибли 13 (2,5%) плодов (против 1 [0,1%] – в I группе; $p<0,001$). У 5 пациенток на сроках 23-26 нед. гестации интранатально погибли оба ребенка; у всех имели место ЗР, асфиксия, ВПР и ВЖК. У 3 пациенток из-за асфиксии интранатально погиб один плод: у 1 – после редукции одного эмбриона при тройне до двойни; у 1 роженицы с коллизией плодов погиб ребенок, рожденный первым через родовые пути в

срок 33 нед., расположенный в тазовом предлежании (второй - извлечен путем операция КС); у 1 – ребенок погиб от асфиксии во время самопроизвольных родов на 23 нед. гестации (второй – погиб постнатально).

И если в I группа (спонтанные двойни) причиной интранатальной гибели одного плода был разрыв матки по рубцу (после удаления субсерозного узла 4 см со вскрытием полости матки), приведшей к кровопотере в объеме 2500 мл, то у пациенток, беременность которых наступила в результате применения ВРТ, интранатальные потери были обусловлены, в первую очередь, недоношенностью, задержкой роста плода/плодов, асфиксией, а также коллизией плодов, что подтверждает необходимость своевременной диагностики перечисленных состояний и при выявлении – проведения операции КС. Важным фактором риска интранатальной гибели плодов в группе ВРТ является редукция плода/плодов, что еще раз подчеркивает необходимость ограничения числа перенесенных эмбрионов при ЭКО.

Всего у пациенток с ятрогенным многоплодием преждевременно родились 283 (57,6%) ребенка (в сроки 22-31 нед. – 52, в сроки 31-37 нед. – 231), что было больше ($p=0,02$), чем в I группе (47%). При этом стоит отметить, что частота очень ранних и ранних ПР была в 2,3 раза выше в III группе (10,6%), по сравнению с I группой (4,6%).

Своевременно родились 208 (42,4%) детей III группы (против 59,7% - в I группе; $p=0,02$) [рис. 4.16].

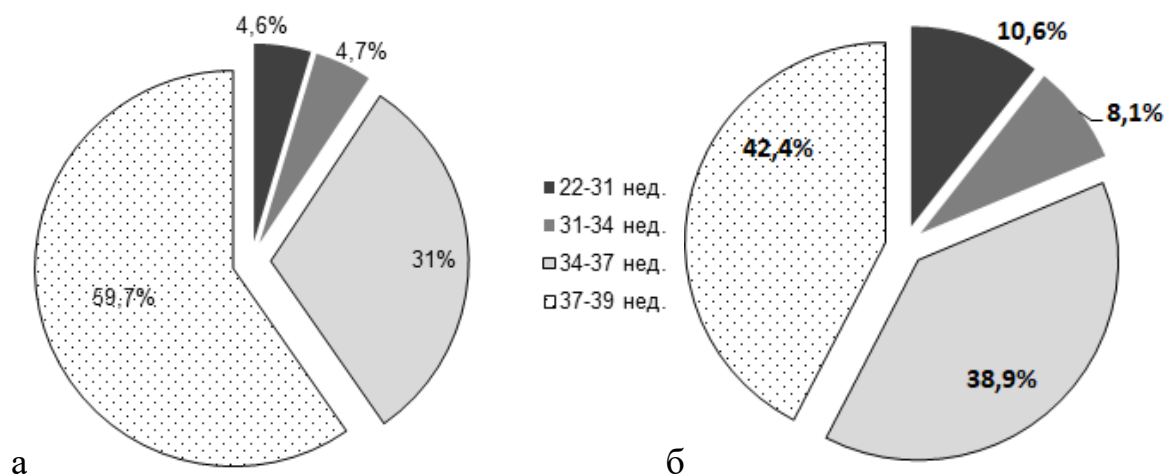


Рис. 4.16. Гестационный возраст новорожденных из спонтанных (а) и индуцированных (б) ДХДА двоен

4.1.4. Состояние новорожденных из индуцированных дихориальных диамниотических двоен

В состоянии асфиксии родились 120 (24,4%) детей III группы: тяжелой степени (1-3 баллов) – у 16, умеренной (4-7 баллов) – у 104. В нашем исследовании частота рождения в состоянии асфиксии не различалась между новорожденными из индуцированных (24,4%) и спонтанных двоен (18,9%; $p=0,45$). Также как и в I группе наблюдений, в III группе (ятрогенное многоплодие) асфиксия чаще выявлялась у недоношенных, рожденных в сроки 22-31 нед. (у 50 из 52; 96,2%) и 31-37 нед. (у 55 из 231; 23,8%), чем у доношенных (у 15 из 208; 7,2%) [$p<0,001$]. В то же время, асфиксии у новорожденных реже выявлялась при индуцированной беременности одним плодом (13,8%), чем двумя плодами (24,4%; $p=0,02$).

Различий в оценке состояния по шкале Апгар детей III группы (BPT), рожденных путем экстренной операции КС и через естественные родовые пути, в аналогичные сроки не выявлено ($p>0,05$) [таб. 4.6].

Таблица 4.6

Оценка по шкале Апгар у новорожденных из индуцированных ДХДА двоен при различных методах родоразрешения [М (Q1; Q3)]

Срок гест. (нед.)	Оценка по шкале Апгар (баллы)					
	на 1-й минуте			на 5-й минуте		
	КС план	КС экстр	ест.роды	КС план	КС экстр	ест.роды
22-27	-	-	4,9 (1; 7)	-	-	6,1 (5; 7)
28-30	-	5,9 (4; 7)	6 (3; 8)	-	7 (5; 8)	7,3 (5; 8)
31-33	-	7,5 (7; 8)	7,5 (1; 8)	-	8,1 (7; 9)	8,1 (7; 9)
34-36	8 (8; 8)*	7,5 (3; 8)	7,6 (2; 8)	9 (9; 9)*	8,4 (6; 9)	8,4 (4; 9)
37-39	7,9 (7; 9)	7,8 (6; 8)	7,9 (5; 9)	8,9 (8; 9)	8,8 (8; 9)	8,9 (6-10)

* $p<0,05$

Стоит отметить, что операция КС в плановом порядке производилась во III группе наблюдений только, начиная со срока 34 нед. гестации. При этом оценка по шкале Апгар детей III группы (BPT), рожденных путем планового КС в сроки 34-36 нед., была статистически значимо ($p=0,01$) выше, чем таковая у детей III группы, рожденных путем экстренного КС и через естественные

родовые пути в эти же сроки, как на 1-й минуте (8; 7,6 и 7,6 балла, соответственно), так и на 5-й (9; 8,4 и 8,5 балла). Следовательно, при выборе метода родоразрешения у пациенток с осложненной индуцированной беременностью в сроки в сроки 34-36 нед. при наличии показаний предпочтение следует отдавать плановой операции КС.

В то же время, оценка по шкале Апгар детей III группы, рожденных своевременно путем планового и экстренного КС, а также через естественные родовые пути, статистически значимо не отличалась ($p>0,05$), что свидетельствовало об отсутствии влияния метода родоразрешения на состояние доношенных новорожденных из индуцированных ДХДА двоен. Следовательно, при доношенной многоплодной беременности можно использовать любой метод родоразрешения.

Дыхательные расстройства различной степени выраженности при рождении были выявлены у 210 (42,8%) детей III группы (ВРТ), что статистически значимо не отличалось от частоты дыхательных расстройств в I группе (спонтанные двойни) - 38,9% ($p=0,56$), в то же время этот показатель был выше, чем при ятрогенной беременности одним плодом - 27,9%. Выявлена обратная корреляция ($r=-0,72$) между гестационным возрастом и баллами по шкале Сильвермана, так как дети, рожденные в сроки 22-31 нед. и 31-34 нед., имели статистически значимо ($p=0,02$) более высокую оценку (4,5 и 2,6 балла), чем в 35-36 нед. (1,9 балла) и 37-40 нед. (1,5 балла).

В отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с дыхательной недостаточностью переведены 174 (35,4%) ребенка III группы (против 23,4% - в I группе; $p=0,03$); из них 84 (17,1%) новорожденных нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [против 11,2% - в I группе; $p=0,03$], 90 (18,3%) – во вспомогательной вентиляции с постоянным положительным давлением (СРАР) [против 12,2% - в I группе; $p=0,03$].

Как видно из рис. 4.17, максимальная потребность в ИВЛ и СРАР имела место у детей III группы (ВРТ), рожденных в сроки 22-32, 33 и 34 нед. гестации (100%, 89,5% и 79,5%). По мере увеличения гестационного возраста детей этот

показатель был более низким, составляя на 35 нед. 52,9%, на 36 нед. - 18,8%. Минимальной потребностью в ИВЛ и СРАР была у детей с признаками МФН, рожденных на 37, 38 и 39 нед. гестации (2,1%; 1,7% и 0%). В I группе наблюдений частота применения ИВЛ и СРАР в зависимости от срока гестации была аналогичной ($p>0,05$).

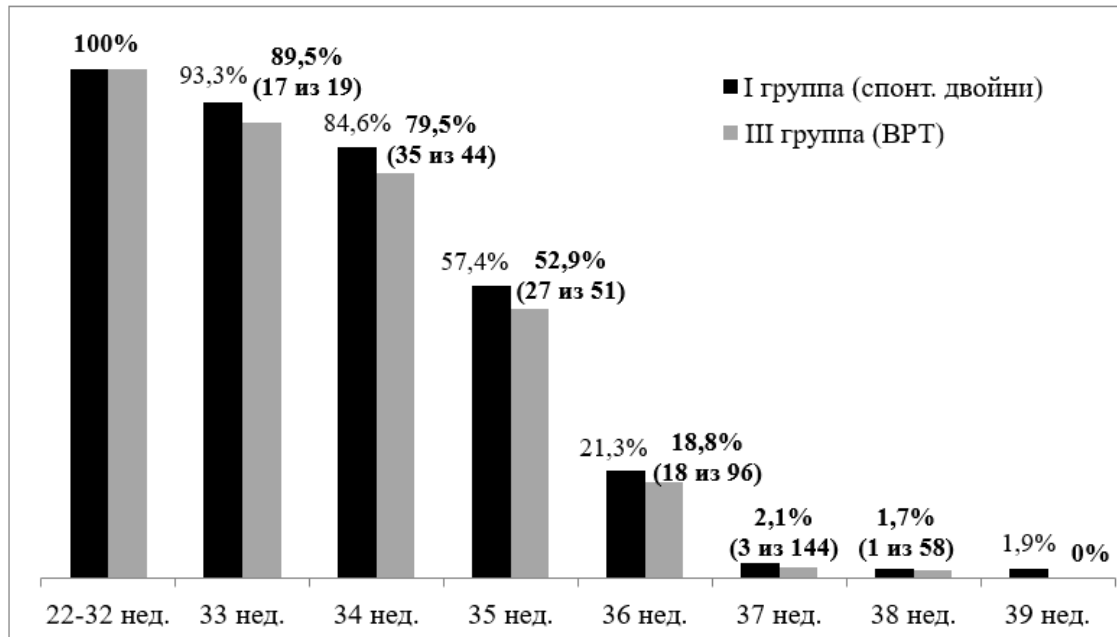


Рис. 4.17. Потребность в респираторной поддержке у детей I и III групп при различных сроках гестации

С признаками МФН в сроки 37-39 недель родились 85 из 207 (41,1%) доношенных детей III группы (BPT), что не отличалось от частоты МФН у доношенных детей I группы (спонтанные ДХДА двойни) - 40,9% ($p=0,43$). Частота МФН значительно снижалась после 38 недель, достигая минимальных значений в 39 недель (18,5%). Факторами развития МФН у новорожденных из индуцированных двоен были ($p<0,05$): экстренное родоразрешение путем операции КС (OR 3.56; 95% ДИ: 2.41-61), поздний репродуктивный возраст матери - старше 37 лет (OR 3.52; 95% ДИ: 2.17-5.29), низкая прибавка веса матери за беременность - менее 10% (OR 2.35; 95% ДИ: 1.28-4.16).

При переносе 1 эмбриона (V группа) значимо лучше были перинатальные исходы (таб. 4.18): меньше частота рождения детей в состоянии асфиксии (13,8%), СДР (27,9%), МФН (32,8%), а также потребность детей в респираторной поддержке: ИВЛ (10,3%), СПАП (10,7%) [рис. 4.18].

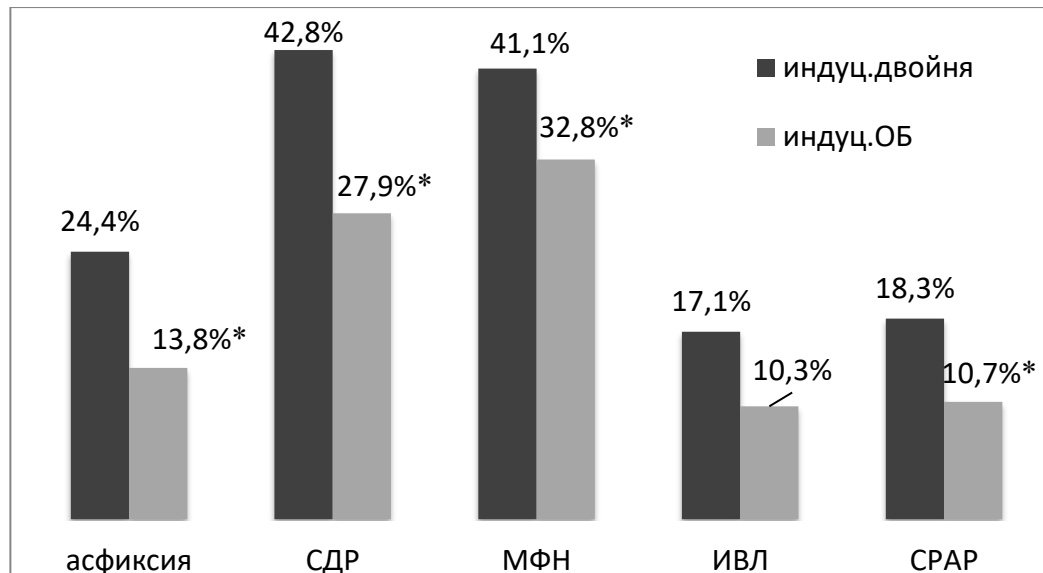


Рис. 4.18. Состояние новорожденных при индуцированных одноплодной беременности и ДХДА двойне

Анализ параметров физического развития новорожденных со спонтанной и индуцированной двойней показал, что у недоношенных детей эти показатели в наблюдаемых группах не различались ($p > 0,05$). Данные представлены в таб. 4.7.

Таблица 4.7

Параметры физического развития новорожденных из двоен ($M \pm SD$)

Параметры физ. развития	Срок гестации на момент родоразрешения							
	22-31 нед.		31-34 нед.		34-37 нед.		37-39 нед.	
	I гр.	III гр.	I гр.	III гр.	I гр.	III гр.	I гр.	III гр.
масса, г	1392,7 $\pm 271,1$	1351,5 $\pm 349,3$	1773,7 $\pm 287,1$	1745,3 $\pm 332,3$	2396,7 $\pm 356,1$	2356,9 $\pm 422,3$	2747,5 $\pm 342,3^*$	2691,6 $\pm 318,4$
рост, см	38,2 $\pm 2,5$	38,1 $\pm 3,3$	41,7 $\pm 2,7$	41,5 $\pm 2,9$	46,3 $\pm 2,5$	46,2 $\pm 2,6$	48,4 $\pm 2,0^*$	48,1 $\pm 1,9$
МРП	33,2 $\pm 6,5$	32,8 $\pm 7,3$	42,1 $\pm 5,1$	42,0 $\pm 7,3$	51,7 $\pm 6,5^*$	50,3 $\pm 7,9$	56,6 $\pm 5,4^*$	55,9 $\pm 5,1$
окр. головы, см	27,6 $\pm 1,6$	26,9 $\pm 3,3$	30,3 $\pm 1,5$	29,7 $\pm 2,7$	32,5 $\pm 1,5$	31,9 $\pm 1,5$	33,8 $\pm 1,3$	33,6 $\pm 1,3$
окр. груди, см	23,2 $\pm 1,7$	23,0 $\pm 3,3$	26,9 $\pm 2,1$	26,5 $\pm 3,4$	29,8 $\pm 2,1^*$	29,3 $\pm 2,4$	31,6 $\pm 1,7^*$	31,2 $\pm 1,7$

* $p \leq 0,05$

У доношенных детей из индуцированных двоен, по сравнению с доношенными детьми из спонтанных двоен, были статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньше масса тела, массо-ростовой показатель и окружность груди.

В то же время, у детей от ятрогенной одноплодной беременности параметры физического развития были больше, чем у детей-двоен, как в сроки 34-37 нед. (масса - $2912,6 \pm 107,4$ г; рост – $50,3 \pm 0,9$ см и МРП - $58,2 \pm 5,3$), так и 37-39 нед. гестации ($3554,6 \pm 345,4$ г; $52,2 \pm 0,9$ см и $68,1 \pm 7,2$) [$p < 0,05$].

Средняя суммарная масса детей, родившихся в сроки 31-34 и 34-37 недель, не различалась между I и III группами ($p > 0,05$). В сроки 37-40 недель у детей, родившихся в результате применения ВРТ, суммарная масса обоих новорожденных была несколько меньше, чем у детей из спонтанных двоен ($5397,5 \pm 510,1$ и $5499,8 \pm 591,8$ г, соответственно), однако различия были также статистически незначимы ($p = 0,06$) [таб. 4.8].

Таблица 4.8

Средняя суммарная масса близнецов I и III групп и разница в их массе

Срок (нед.)	Средняя суммарная масса близнецов, г		Разница в массе, г (%)	
	I (спонт.дв.)	III (ВРТ)	I (спонт.дв.)	III (ВРТ)
22-31	$2786,8 \pm 370,6$	$2676,3 \pm 718,1$	$143,6 \pm 107,5$ ($5,1 \pm 4,5\%$)	$165,7 \pm 226,9$ ($5,8 \pm 4,2\%$)
33-35	$3534,8 \pm 474,5$	$3426,0 \pm 472,1$	$274,4 \pm 194,1$ ($9,3 \pm 7,4\%$)	$297,2 \pm 220,6$ ($10,6 \pm 8,2\%$)
35-37	$4789,3 \pm 578,4$	$4696,3 \pm 457,4$	$279,9 \pm 254,6$ ($10,1 \pm 8,2\%$)	$324,5 \pm 247,7^*$ ($11,6 \pm 7,8\%$)
37-39	$5499,8 \pm 591,8$	$5397,5 \pm 510,1$	$265,2 \pm 241,5$ ($9,5 \pm 7,1\%$)	$300,7 \pm 222,2^*$ ($10,7 \pm 8,8\%$)

* $p \leq 0,05$

Суммарная масса детей 6000 г и более в 2,6 раза чаще выявлялась в I группе (7,1%), чем в III группе (2,7%; $p < 0,001$), с чем, по-видимому, и связана меньшая частота гипотонических кровотечений в III группе наблюдений (индуцированные двойни). Следует подчеркнуть, что у трети пациенток III группы (15 из 45) с гипотоническим кровотечением суммарная масса детей превышала 6000 г.

И если разница в массе первых и вторых детей, родившихся в сроки 22-31, 31-33 и 33-35 недель, не различалась между группами (при $p > 0,05$), то этот показатель у детей из индуцированных двоен, родившихся в 35-37 и 37-39 недель, был больше, чем у детей из спонтанных двоен ($p < 0,05$).

Оценка физического развития детей при многоплодии до настоящего времени проводится на основании нормативов, разработанных для новорожденных от одноплодной беременности, что затрудняет выявление маловесных для гестационного срока новорожденных, приводя к нерациональной тактике ведения детей из двойни. В связи с чем, одной из задач нашего исследования стала определение отклонений параметров физического развития новорожденных из индуцированных двоен. Одним из наиболее информативных критериев оценки физического развития новорожденных является масса тела детей при рождении. У доношенных детей группы ВРТ, по сравнению с доношенными детьми из спонтанных двоен, были статистически значимо ($p \leq 0,05$) меньше масса тела и пондералового индекса.

На основании проведенных нами расчетов массы тела и пондералового индекса у новорожденных из группы ВРТ в зависимости от гестационного возраста были созданы процентильные таблицы (таб. 4.9 и 4.10).

Таблица 4.9

Масса тела (г) новорожденных из индуцированных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста при рождении

Нед. гестации	Перцентили						
	3	10	25	50	75	90	97
32	1298	1487	1605	1765	1835	1896	2075
33	1353	1599	1710	1860	2015	2082	2205
34	1550	1806	1932	2165	2382	2482	2633
35	1795	1993	2132	2257	2503	2706	2924
36	1875	2055	2238	2444	2675	2855	3029
37	2088	2270	2429	2686	2845	3045	3186
38	2106	2325	2530	2730	2970	3139	3303
39	2275	2415	2570	2780	2994	3200	3386

Разработанные нами процентильные таблицы значений массы тела и пондералового индекса новорожденных из индуцированных ДХДА двоен позволяют обосновать критерии нормального развития и рождения маловесных для гестационного срока детей, а также «крупного» для соответствующего гестационного возраста новорожденного из двойни, определить рациональную тактику их дальнейшего ведения в неонатальном

периоде и избежать ложноположительных результатов диагностики ЗРП при многоплодии, наступившем в результате использования ВРТ, по сравнению со стандартами физического развития детей из спонтанной одноплодной беременности. При доношенной беременности, как при спонтанных, так и при индуцированных двойнях, суммарная масса тела плодов ≥ 3 кг (более 90 перцентиля НФР) позволяет рассматривать их как «крупных» новорожденных.

Таблица 4.10

Величина пондералового индекса у новорожденных из индуцированных ДХДА двоен в зависимости от гестационного возраста при рождении

Нед. гестации	Перцентили						
	3	10	25	50	75	90	97
32	31	34,9	37,1	40,2	41,3	42,1	43,4
33	34,1	37,9	40,7	41,3	43,8	47,4	49,1
34	40,5	41,4	42,3	47,9	50	50,6	51,2
35	41,9	44,2	45,7	49,2	51,7	59,6	54,2
36	42,4	46,9	48,6	52,4	54,3	59	59,2
37	45,5	47,8	51,5	53,9	58,2	60,3	62,2
38	46,7	49,6	52,8	55,5	59,4	62,7	65,4
39	48,3	50,1	51,9	55,6	60	62,3	64,2

В соответствии с разработанными нами процентильными таблицами (таб. 4.9 и 4.10) в сроки 22-31 нед. маловесными для гестационного срока были четверть новорожденных из индуцированных двоен (13 из 52; 25%); различия с I группой статистически незначимы - 24,3% ($p=0,45$). В сроки 31-39 нед. маловесными были 182 из 439 (41,5%) детей III группы, что было больше ($p=0,03$), чем в I группе – 32,9%.

Маловесным для гестационного срока был один ребенок у 41,5% (103 из 248) пациенток III группы (индуцированные двойни), в то время, как оба новорожденных – лишь у 18,8% (46 из 248) наблюдаемых; при этом в I группе (спонтанные двойни) данные показатели были меньше: 34,1% ($p=0,34$) и 15,3% ($p=0,02$), соответственно (рис. 4.19).

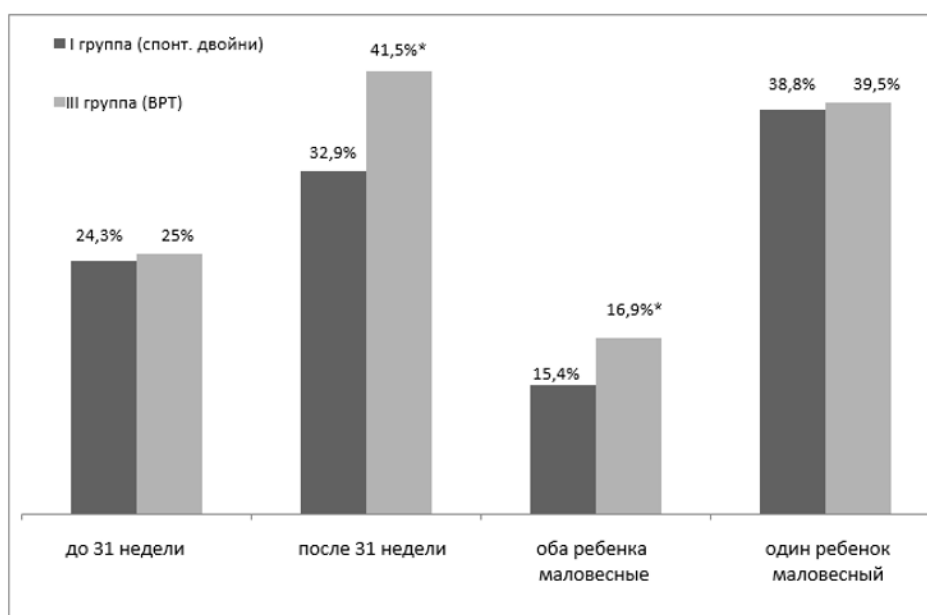


Рис. 4.19. Маловесные для гестационного срока новорожденные из ДХДА двойни (* $p \leq 0,05$)

Факторами развития рождения маловесных новорожденных из индуцированной двойни были ($p < 0,05$): тяжелая преэклампсия (OR=7.15; 95% ДИ: 3.13-9.78), анемия во II и III триместрах гестации (OR 3.72; 95% ДИ: 2.56-5.86), низкая прибавка веса пациентки за беременность - менее 10-го перцентиля разработанных нами нормативов (OR 3.17; 95% ДИ: 2.09-5.36), токсикоз первой половины беременности (OR 2.61; 95% ДИ: 1.43-3.42), оболочечное прикрепление пуповины и расстояние от места прикрепления пуповины до края плаценты более 2-3 см (OR 2.48; 95% ДИ: 1.35-5.23).

ВЖК II-IV степени как следствие перинатальной гипоксии-ишемии диагностированы у 23 из 491 (4,7%) детей III группы (в том числе, ВЖК III-IV степени – у 10), что было чаще, чем в I группе (2,5%; $p = 0,02$) [таб. 4.11].

Фактором развития ВЖК был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 нед. (OR 3,34; 95% ДИ: 1,59-6,23). Так, в сроки 22-23 нед. гестации ВЖК диагностированы у 2 из 3 (66,7%) новорожденных III группы; 24-25 нед. – у 5 из 9 (55,6%); 26-27 нед. - у 3 из 6 (50%), 28–29 недель – у 8 из 20 (40%), 30-31 недель – у 3 из 22 (13,6%), 32 нед. – у 2 из 21 (9,5%).

Частота возникновения ВЖК была обратно пропорциональна массе тела при рождении: при массе тела более 2250 г ВЖК диагностированы у 3 из 100

недоношенных детей (3%); 1551-2250 г – у 4 из 129 (3,1%); 1251-1500 г – у 3 из 22 (13,6%); 1001-1250 г – у 3 из 12 (25%); 751-1000 г – у 6 из 14 (42,9%); у недоношенных с массой тела при рождении менее 750 г – 4 из 6 (66,7%). Статистически значимых отличий по изученным показателям с I группой не выявлено [$p>0,05$].

Таблица 4.11

Заболеваемость у новорожденных из двоен (n / %)

Заболевания		ВРТ (III) n=491	Спонт. дв. (I) n=794	Всего (n=1285)
ВЖК		23 / 4,7	20 / 2,5	43 / 3,3
гипокс. поражение ЦНС без ВЖК		12 / 2,4	21 / 2,6	33 / 2,6
НМК		4 / 0,8	4 / 0,5	8 / 0,6
отечный синдром		67 / 13,6	111 / 14	176 / 13,7
анемия		2 / 0,4	2 / 0,3	4 / 0,3
Респира- торные нарушения	БГМ	9 / 1,8	17 / 2,1	26 / 2
	аспирац. синдром	2 / 0,4	5 / 0,6	7 / 0,5
	пневмония	3 / 0,6	5 / 0,6	8 / 0,6
	легочное кровотеч.	1 / 0,2	1 / 0,1	2 / 0,2
	пневмоторакс	2 / 0,4	-	2 / 0,2
	бронхолегочная дисплазия	2 / 0,4	3 / 0,4	5 / 0,4
Внутри- утробная инфекция	врожденный везикулез	4 / 0,8	7 / 0,9	11 / 0,9
	омфалит	2 / 0,4	3 / 0,4	5 / 0,4
	дакриоцистит	2 / 0,4	3 / 0,4	5 / 0,4
	конъюнктивит	1 / 0,2	1 / 0,1	2 / 0,2
	перитонит	1 / 0,2	-	1 / 0,1
	сепсис	5 / 1	5 / 0,6	10 / 0,8
геморрагическая болезнь		4 / 0,8	5 / 0,6	9 / 0,7
ДВС-синдром		-	1 / 0,1	1 / 0,1
острая почечная недостаточность		-	1 / 0,1	1 / 0,1
экстрасистолия		-	1 / 0,1	1 / 0,1
тромбоз подвздошных сосудов		-	1 / 0,1	1 / 0,1
некротизирующий энтероколит		1 / 0,2	-	1 / 0,1
ДЖКТ		13 / 2,6	16 / 2	29 / 2,3
кефалогематома		5 / 1	6 / 0,8	10 / 0,8

Как и в I группе, тяжесть поражений ЦНС у детей I группы была более выражена (обнаружены ВЖК III-IV степени) при родах через естественные родовые пути, чем при экстренном и плановом КС: 4 из 77 (5,2%); 4 из 258 (1,6%); 2 из 156 (1,3%), соответственно ($p=0,01$). То есть, абдоминальное оперативное родоразрешение в сроки до 33 нед. гестации предупреждает возникновение внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени, по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (рис. 4.20).

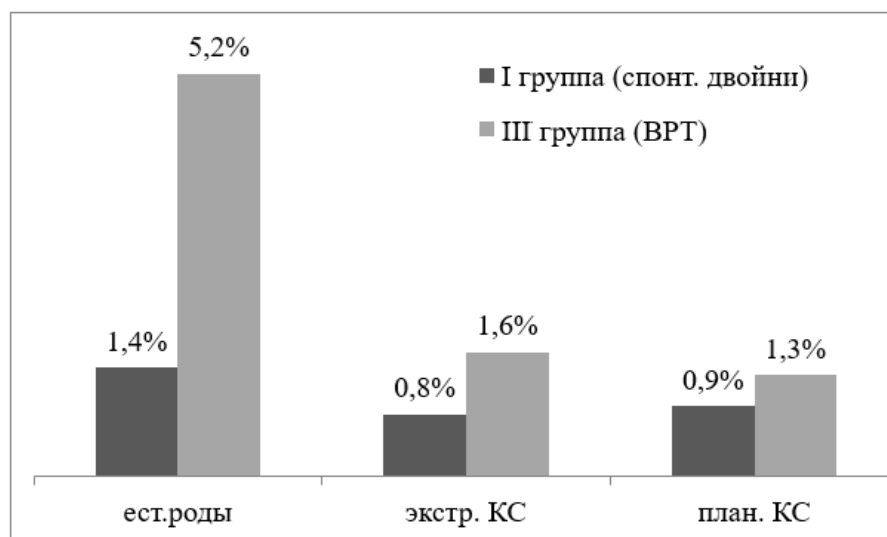


Рис. 4.20. Частота возникновения ВЖК III-IV степени при различных методах родоразрешения

Внутриутробная инфекция выявлена у 15 (3,1%) детей III группы из индуцированных двоен. Факторами развития внутриутробной инфекции у новорожденных были ($p < 0,05$): ПИОВ (OR 3.56; 95% ДИ: 1.72-8.58), недоношенность (OR 3.36; 95% ДИ: 1.32-8.29), ИППП в анамнезе у матери (OR 2.15; 95% ДИ: 1.43-5.12).

Кефалогематома диагностирована у 5 (1%) детей, родивших у 3 беременных III группы через естественные родовые пути: ПИОВ произошли у 2 (из 3), длительный безводный промежуток отмечен у 2, затянувшийся второй период родов (3 часа) при использовании региональной анестезии) – у 1 повторнородящей.

Дискинезия желудочно-кишечного тракта обнаружена у 13 (2,6%) детей III группы, некротизирующий энтероколит – у 1 (0,2%); фактором риска была недоношенность (OR 4.25; 95% ДИ: 1.72-8.18, $p = 0,001$) и внутриутробная гипоксия (OR 3.54; 95% ДИ: 1.12-6.13, $p = 0,001$). Различий между I и III группами детей по частоте внутриутробной инфекции, развития кефалогематомы и заболеваний ЖКТ не выявлено ($p > 0,05$).

В нашем исследовании у 18 (3,7%) детей III группы (индуцированные двойни) выявлены врожденные пороки развития (таб. 4.12). При этом различия между группами детей в частоте врожденных пороков развития оказались

статистически незначимы ($p=0,32$): 3,1% – в I группе (спонтанные двойни), 3,7% – в III группе (индуцированные двойни).

В постнатальном периоде умерли 11 из 283 (3,9%) недоношенных детей III группы (индуцированные двойни), рожденных в сроки 22-31 нед. гестации, что статистически значимо не отличалось от числа постанатальных потерь в I группе (спонтанные двойни) - 3,4% ($p=0,24$). Через естественные родовые пути родились 6 из 11 детей; путем операции КС в экстренном порядке – 5. У всех 11 погибших постнатально детей выявлена дыхательная недостаточность, у 9 – БГМ, у 8 – ВЖК 2-4 степени, у 6 – внутриутробная инфекция. Основной причиной смерти явились недоношенность, дыхательная недостаточность, ВЖК 4 степени и внутриутробная инфекция.

Таблица 4.12

Врожденные пороки развития у новорожденных III группы (n / %)

Пороки	ВРТ (III) n=491	Спонт. дв. (I) n=794	Всего n=1285
ДМЖП	6 / 1,3	7 / 0,9	13 / 1
ДМЖП с пороками разв. грудины	-	1 / 0,1	1 / 0,1
врожденное гидроцеле	2 / 0,4	4 / 0,5	6 / 0,5
полидактилия	2 / 0,4	-	2 / 0,2
синдактилия	1 / 0,2	3 / 0,4	4 / 0,3
гидронефроз почки	1 / 0,2	4 / 0,5	5 / 0,3
мультикистоз почки	-	3 / 0,4	3 / 0,2
расщепление верхней губы	-	1 / 0,1	1 / 0,1
транспозиция магистр. сосудов	1 / 0,2	-	1 / 0,1
менингоцеле, с-м Арнольда-Киари	1 / 0,2	-	1 / 0,1
стигмы	-	1 / 0,1	1 / 0,1
агенезия мозолистого тела	1 / 0,2	-	1 / 0,1
атрезия тонкого кишечника с перфوراц.	1 / 0,2	-	1 / 0,1
атрезия пищевода	-	1 / 0,1	1 / 0,1
атрезия 12 пер. кишки	1 / 0,2	-	1 / 0,1
удвоение левой почки	1 / 0,2	-	1 / 0,1
Всего	18 / 3,7	25 / 3,1	43 / 3,3

Таким образом, общие перинатальные потери у беременных с двойней составили 4% (53 из 1316) в обеих группах. При практически одинаковых показателях постнатальной гибели детей общие потери статистически значимо различались между группами наблюдений за счет ante- и интранатальных потерь и были в 2,8 раза выше в группе индуцированного

многоплодия: 6,6% (34 из 514) против 2,4% (19 из 802) - в группе спонтанных двоен ($p=0,01$).

Перинатальные потери при индуцированном многоплодии были обусловлены, в первую очередь, внутриутробной гипоксией ($OR=8.34$; 95% ДИ: 6.73-13.44), недоношенностью ($OR=8.07$; 95% ДИ: 6.05-12.55), выраженной задержкой роста плода/плодов ($OR=7.12$; 95% ДИ: 5.15-12.34), анемией тяжелой степени ($OR=4.17$; 95% ДИ: 2.15-7.14), угрозой прерывания беременности ($OR=3.27$; 95% ДИ: 1.45-7.12) и ПЭ тяжелой степени ($OR=2.57$; 95% ДИ: 1.15-4.44).

4.1.5. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав пуповинной крови новорожденных из индуцированных двоен

У 208 новорожденных III группы из индуцированных ДХДА двоен, рожденных у 104 пациенток в сроки от 32 до 39 нед. гестации (операция КС в экстренном порядке проведена у 35 беременных, КС в плановом порядке – у 28; родили через естественные родовые пути – 41), изучены лабораторные показатели клинического анализа крови, КОС и газов крови, а также проведен сравнительный анализ с данными лабораторного обследования крови 126 новорожденных I группы (спонтанные двойни).

Наличие метаболического ацидоза, обусловленного кислородной недостаточностью, определяли по уровню стандартного дефицита буферных оснований [BE]. В нашем исследовании более выраженный дефицит буферных оснований, как признак метаболического ацидоза, чаще выявлялся у детей из индуцированных ДХДА двоен, рожденных вторыми, чем у детей, рожденных первыми ($-4,55 \pm 5,2$ и $-3,31 \pm 3,73$ ммоль/л; $p=0,02$) [таб. 4.13].

Помимо нарушения газообмена, к метаболическому ацидозу может приводить повышенное образование углекислого газа, определяемое по увеличению его парциального давления в крови, что отмечено в нашем исследовании. У детей из ДХДА двойни, рожденных вторыми, парциальное давление углекислого газа в пуповинной крови было выше, чем у детей,

рожденных первыми, а показатели кислородной обеспеченности были, наоборот, ниже: pO_2 и sO_2 , что свидетельствовало о признаках метаболического ацидоза у детей, рожденных вторыми.

Таблица 4.13

Лабораторные показатели крови у новорожденных из индуцированной двойни ($M \pm \sigma$) в зависимости от порядка рождения

Лабораторные показатели крови		Ребенок, рожденный первым	Ребенок, рожденный вторым	p-value
Клинич. анализ крови	Hb, г/л	182,5±28,2	185,5±28,2	0,43
	Ht, %	50,8±8,6	50,9±8,2	0,67
	RBC, $\times 10^{12}/л$	5,0±0,9	5,1±0,7	0,87
	PLT, $\times 10^9/л$	259,7±73,4	241,4±71,4	0,45
	WBC, $\times 10^9/л$	15,1±6,7	14,5±6,3	0,66
КОС и газы крови	pH	7,31±0,09	7,34±0,09	0,34
	BE, ммоль/л	-2,80±2,8	-3,73±4,3	0,02
	pO_2 , мм рт.ст.	24,1±18,1	18,5±9,4	0,02
	pCO_2 , мм рт.ст.	39,3±10,3	45,3±11,1	0,03
	sO_2 , %	34,4±23,8	28,6±18,8	0,02
	HCO_3 , ммоль/л	23,5±2,8	22,6±3,8	0,79
	tCO_2 , ммоль/л	24,9±2,7	24,0±3,7	0,69

Однако риск развития ацидоза у детей, рожденных вторыми, при проведении операции КС, во время которой дети из двойни извлекаются практически одновременно, был ниже, чем при естественном родоразрешении, при котором между рождением близнецов имеется определенный интервал времени. Так, при естественном родоразрешении отмечена большая разница между первым и вторым ребенком из двойни в показателях кислородной обеспеченности: pO_2 (9,3±10,3 и 6,1±6,5 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и sO_2 (12,9±11,2 и 7,5±8,1 мм рт. ст.; $p < 0,001$).

Интервал времени между рождением детей при родах через естественные родовые пути в III группе (ВРТ) варьировал от 23 до 65 минут, в среднем, составляя 25,3±8,1 минут. Чем больше был указанный интервал, тем более выраженным был дефицит буферных оснований и большей величина pCO_2 у второго близнеца ($p = 0,02$), особенно при длительности интервала более 35-40 минут. Метаболический ацидоз различной степени (значения BE равные -4 ммоль/л и более) выявлен у 27 из 41 (65,9%) детей из индуцированных двоен, рожденных вторыми через естественные родовые пути; при этом в 74,1% (20

из 27) наблюдений интервал между рождением детей превышал 35-40 минут. Показатели pCO_2 40 мм рт. ст. и выше обнаружены у 68,3% (28 из 41) детей, рожденных вторыми через естественные родовые пути; в 71,4% (20 из 28) наблюдений интервал между рождением детей превышал 35-40 минут. Значимых различий в изученных параметрах между I и III группами не было ($p>0,05$).

Лабораторные показатели крови у новорожденных из индуцированной ДХДА двойни при различных методах родоразрешения представлены в таб. 4.14. Стоит отметить, что статистически значимых различий в лабораторных показателях крови между детьми, рожденными путем экстренной и плановой операций КС, не было ($p>0,05$). Дети, родившихся через естественные родовые пути, по сравнению с детьми, рожденными путем операции КС (проведенной как в экстренном порядке, так и в плановом), имели лучшие лабораторные показатели клинического анализа крови.

Так, ведение родов через естественные родовые пути (по сравнению с КС) характеризовалось более высокими уровнями гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов и лейкоцитов у новорожденных (таб. 4.14).

Таблица 4.14

Лабораторные показатели крови у новорожденных из индуцированных двоен при различных методах родоразрешения ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Метод родоразрешения		p-value
		Ест. роды	КС	
Клинический анализ крови	Нб, г/л	193,3 $\pm$ 28,1	180,2 $\pm$ 24,7	<0,001
	Ht, %	53,4 $\pm$ 6,1	50,2 $\pm$ 7,5	<0,001
	RBC, $\times 10^{12}/л$	5,6 $\pm$ 0,8	5,0 $\pm$ 0,8	<0,001
	PLT, $\times 10^9/л$	255,2 $\pm$ 73,1	254,2 $\pm$ 72,5	0,68
	WBC, $\times 10^9/л$	16,7 $\pm$ 7,3	14,4 $\pm$ 6,8	<0,001
КОС и газы крови	pH	7,30 $\pm$ 0,08	7,31 $\pm$ 0,09	0,64
	BE, ммоль/л	-4,5 $\pm$ 5,1	-2,9 $\pm$ 4,2	<0,001
	pO₂, мм рт.ст.	25,5 $\pm$ 11,2	19,2 $\pm$ 14,1	0,02
	pCO₂, мм рт.ст.	39,3 $\pm$ 10,6	45,8 $\pm$ 9,7	0,03
	sO₂, %	35,4 $\pm$ 22,2	29,1 $\pm$ 19,2	0,03
	HCO₃, ммоль/л	20,1 $\pm$ 4,4	23,9 $\pm$ 3,6	0,02
	tCO₂, ммоль/л	21,0 $\pm$ 4,4	24,9 $\pm$ 3,6	0,03

Кроме того, у детей из индуцированных двоен, родившихся самостоятельно, по сравнению с детьми, рожденными путем операции КС (как экстренной, так и плановой), были выше показатели кислородной обеспеченности (pO_2 и sO_2) и ниже значения pCO_2 , HCO_3 и tCO_2 . Поэтому ведение многоплодных родов через естественные родовые пути, по-нашему мнению, возможно при отсутствии сопутствующих осложнений и желании пациентки родить самостоятельно. Анализ лабораторных показателей крови по группам представлен в таб. 4.15.

Статистически значимые различия в лабораторных показателях крови между группами обнаружены лишь у детей, рожденных первыми. Так, дети из индуцированных двоен (III группа), рожденные первыми, имели признаки метаболического ацидоза, по сравнению с детьми из спонтанных двоен (I группа), рожденные первыми (при $p < 0,05$): более высокие значения pCO_2 , CO_2 , что, вероятно, обусловлено большей частотой фетоплацентарной недостаточности и гестационных осложнений в III группе наблюдений (индуцированные двойни). Различий по изученным показателям у детей двух групп, рожденных вторыми, не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 4.15

Лабораторные показатели крови у детей, рожденных первыми и вторыми, по группам ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		спонтанная двойня		индуцированная двойня	
		первый	второй	первый	второй
Клинически й анализ крови	Hb, г/л	189,5 $\pm$ 24,5	191,4 $\pm$ 27,6	184,3 $\pm$ 29,5	186,7 $\pm$ 29,6
	Ht, %	53,2 $\pm$ 6,9	54,5 $\pm$ 7,6	51,3 $\pm$ 7,4	51,5 $\pm$ 7,4
	RBC, $\times 10^{12}/л$	5,3 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 0,8	5,1 $\pm$ 0,8	5,2 $\pm$ 0,8
	PLT, $\times 10^9/л$	259,4 $\pm$ 71,9	255,5 $\pm$ 75,7	263,7 $\pm$ 72,7	258,3 $\pm$ 73,4
	WBC, $\times 10^9/л$	16,5 $\pm$ 7,9	15,1 $\pm$ 6,7	15,9 $\pm$ 6,6	15,5 $\pm$ 6,3
КОС и газы крови	BE, ммоль/л	-5,5 $\pm$ 4,7	-5,2 $\pm$ 5,7	-3,31 $\pm$ 3,75	-4,55 $\pm$ 5,4*
	pH	7,36 $\pm$ 0,09	7,31 $\pm$ 0,08*	7,33 $\pm$ 0,07	7,33 $\pm$ 0,09
	pO_2 , мм рт.ст.	27,3 $\pm$ 10,5	17,1 $\pm$ 13,4*	25,3 $\pm$ 16,1	18,1 $\pm$ 12,3*
	sO_2 , %	41,5 $\pm$ 20,1	29,3 $\pm$ 22,4*	36,1 $\pm$ 20,7	26,3 $\pm$ 20,5*
	pCO_2 , мм рт.ст.	39,2 $\pm$ 9,8	41,5 $\pm$ 9,6	39,6 $\pm$ 10,1	45,4 $\pm$ 9,5*
	HCO_3 , ммоль/л	19,7 $\pm$ 4,2	20,5 $\pm$ 3,8	21,5 $\pm$ 4,5	21,8 $\pm$ 4,2
	tCO_2 , ммоль/л	20,8 $\pm$ 4,5	21,6 $\pm$ 4,6	23,3 $\pm$ 4,2	23,2 $\pm$ 4,8

Анализ лабораторных показателей крови в зависимости от массы тела детей из индуцированных двоен представлен в таб. 4.16. Было установлено, что новорожденные III группы с большей массой тела, по сравнению с детьми III группы с меньшей массой, имели большее число лейкоцитов ($15,8 \pm 6,4$ и $14,1 \pm 6,6 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), а также более высокие значения pO_2 ($22,8 \pm 10,1$ и $19,0 \pm 15,2$ мм рт. ст.) и sO_2 ($33,9 \pm 20,4$ и $28,2 \pm 21,8\%$).

Действительно, в нашем исследовании маловесные для гестационного срока новорожденные, по сравнению с нормотрофиками, имели более низкое число лейкоцитов ($14,0 \pm 5,3$ и $15,0 \pm 6,8 \times 10^9/\text{л}$; $p=0,02$), показатели pO_2 ($19,1 \pm 12,4$ и $22,9 \pm 10,1$ мм рт. ст.; $p=0,03$) и sO_2 ($27,2 \pm 19,6$ и $33,9 \pm 20,1\%$; $p=0,04$), что является основанием для выбора абдоминального оперативного родоразрешения у беременных с ЗР плода/плодов во избежание нарастания ацидоза, более характерного для самостоятельных родов. Различий в изученных параметрах между I и III группами не было ($p>0,05$).

Таблица 4.16

Лабораторные показатели крови у большего и меньшего по массе новорожденного из индуцированных ДХДА двоен ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели крови		Ребенок с большей массой	Ребенок с меньшей массой	p-value
Клинический анализ	Hb, г/л	183,2 $\pm$ 25,3 (99-268)	185,2 $\pm$ 29,5 (112-297)	0,39
	Ht, %	51,3 $\pm$ 7,1 (22,9-76,4)	51,7 $\pm$ 6,5 (29,2-74,9)	0,51
	RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,0 $\pm$ 0,9 (2,1-8,0)	5,2 $\pm$ 0,9 (2,5-7,4)	0,39
	PLT, $\times 10^9/\text{л}$	258,4 $\pm$ 72,2 (55-520)	254,2 $\pm$ 73,4 (42,2-492)	0,44
	WBC, $\times 10^9/\text{л}$	15,8 $\pm$ 6,4 (2,5-49,7)	14,1 $\pm$ 6,6 (2,1-41,5)	0,03
КОС и газы крови	pH	7,33 $\pm$ 0,08 (7,13-7,45)	7,32 $\pm$ 0,14 (7,12-7,40)	0,49
	BE, ммоль/л	-3,07 $\pm$ 3,6 (-19,9-4,8)	-3,06 $\pm$ 3,3 (-18,3-5,2)	0,31
	pO_2 , мм рт.ст.	22,8 $\pm$ 10,1 (3,6-112,3)	19,0 $\pm$ 15,2 (3,3-68,9)	0,02
	pCO_2 , мм рт.ст.	43,7 $\pm$ 10,2 (20,4-90)	44,7 $\pm$ 12,3 (9,2-95,4)	0,45
	sO_2 , %	33,9 $\pm$ 20,4 (3,9-96,4)	28,2 $\pm$ 21,8 (0,4-87,1)	0,03
	HCO_3 , ммоль/л	22,3 $\pm$ 4,8 (7,5-35,5)	22,4 $\pm$ 3,8 (10,5-31,2)	0,72
	tCO_2 , ммоль/л	23,1 $\pm$ 4,6 (7,9-35,6)	23,5 $\pm$ 5,5 (11,6-39,2)	0,66

Выявлена прямая корреляция между оценкой новорожденных из индуцированных ДХДА двоен по шкале Апгар на 1-й минуте и показателями pH в венозной крови ($r_s=0,72$); также обнаружена обратная корреляция между оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте и величиной дефицита буферных оснований ($r_s=-0,78$). Асфиксия диагностирована у 10 из 96 недоношенных

(10,4%) и у 2 из 110 (1,8%) доношенных новорожденных ($p < 0,001$). Нами не только подтверждено, что у детей, рожденных в асфиксии, значения рН были ниже ($7,19 \pm 0,06$), а дефицит оснований больше ($-5,5 \pm 5,2$ ммоль/л), чем у детей, рожденных в удовлетворительном состоянии ($7,37 \pm 0,07$ и $-3,3 \pm 4,3$ ммоль/л, соответственно; $p = 0,02$; $p = 0,03$), но и выявлена зависимость значений рН и ВЕ от срока гестации. Так, у рожденных в асфиксии недоношенных детей значения рН были ниже ($7,26 \pm 0,05$), а дефицит оснований больше ($-5,5 \pm 4,9$ ммоль/л), чем у рожденных в асфиксии доношенных детей ($7,45 \pm 0,06$ и $-3,8 \pm 4,2$ ммоль/л) [$p = 0,02$].

У 11 детей с ВЖК значения рН и количество тромбоцитов были статистически значимо ниже ($7,27 \pm 0,08$ и $242,8 \pm 75,9 \times 10^9/\text{л}$), а дефицит оснований больше ($-4,5 \pm 5,1$ ммоль/л), чем у 197 детей без ВЖК ($7,37 \pm 0,03$; $265,8 \pm 71,2 \times 10^9/\text{л}$; $-3,1 \pm 4,1$ ммоль/л, соответственно) [$p = 0,03$; $p < 0,001$; $p = 0,02$]. Статистически значимых различий в изученных параметрах между I и III группами не было ($p > 0,05$).

4.1.6. Выписка домой и перевод на второй этап лечения новорожденных из индуцированных двоен

На второй этап переведены 242 из 480 (50,4%) детей из индуцированных ДХДА двоен (против 39,6% - в I группе; $p = 0,02$), требующие лечения, в том числе, все дети, рожденные в сроки 22-32 нед. Домой было выписано 49,6% (238 из 480) детей III группы (против 60,4% - в I группе; $p = 0,02$) [рис. 4.21].

Редко выписывались домой дети, гестационный возраст при рождении которых составлял 33 и 34 нед. (5,3% и 15,9%). По мере увеличения гестационного возраста показатели были выше, составляя в 35 нед. 41,2%, в 36 нед. – 53,1%, 37 нед. – 71,5%, в 38 нед. – 84,5%, в 39 – 100%, что подчеркивает необходимость пролонгирования беременности до сроков 38-39 нед. гестации.

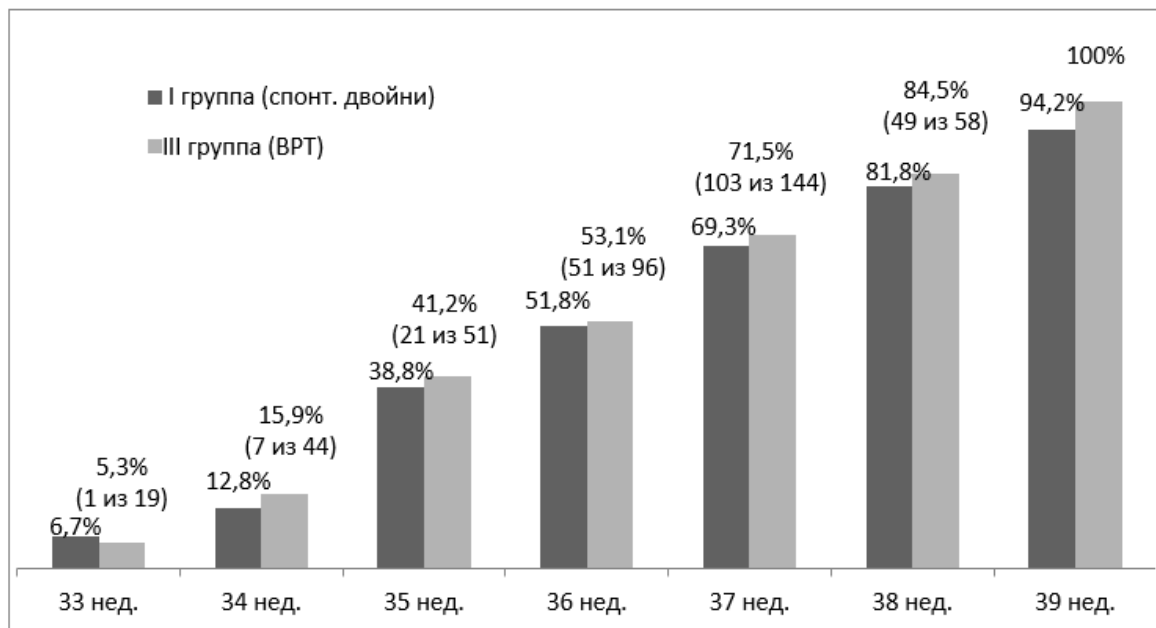


Рис. 4.21. Выписка домой детей III группы, рожденных на различных сроках гестации

Частота выписки домой в III группе наблюдений (индуцированные двойни) в зависимости от срока гестации статистически значимо не отличалась от таковой в I группе (спонтанные двойни): 6,7%, 12,8%, 38,8%, 51,8%, 69,3%, 81,8%, 94,2%, соответственно ($p > 0,05$).

4.1.6. Улучшение перинатальных исходов у беременных с многоплодием после экстракорпорального оплодотворения в ЦПСиР

Благодаря оптимизации прогнозирования, ранней диагностики гестационных осложнений, тактики ведения беременности и родов пациенток с индуцированным многоплодием в ЦПСиР за последние годы удалось снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов, в первую очередь, это касается частоты преждевременных родов: данный показатель снизился в 2 раза – с 61% (2013 г.) до 29,8% (2021 г.) [рис. 4.22].

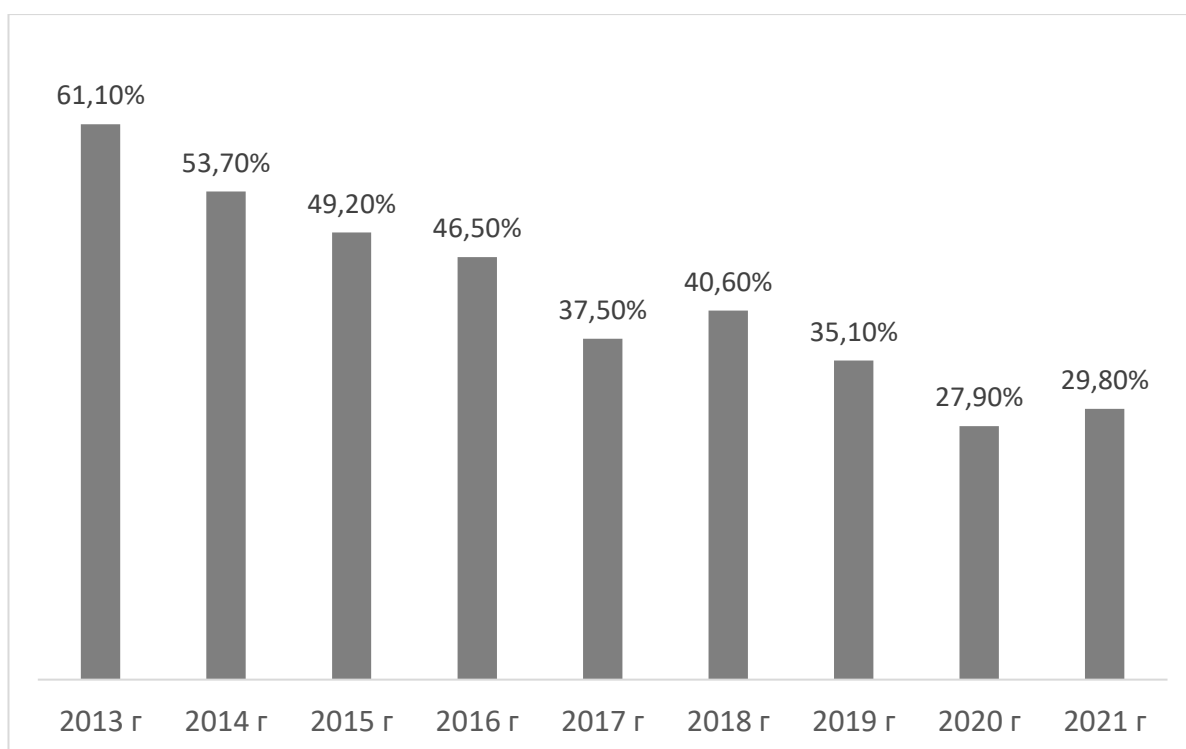


Рис. 4.22. Частота преждевременных родов при индуцированной ДХДА двойне (ЦПСиР)

Также отмечено снижение частоты тяжелой асфиксии новорожденных из индуцированной ДХДА двойни за последние 5 лет - от 2,3% до 0% (рис. 4.23) и показателя перинатальной смертности с 17,2 ‰ до 0 ‰ (рис. 4.24).

Таким образом, индуцированная многоплодная беременность, по сравнению со спонтанным многоплодием, входит в группу высочайшего риска по частоте возникновения многочисленных гестационных осложнений ($p < 0,05$): угрозы прерывания беременности в I триместре (59,8% и 36%), начавшегося выкидыша в I триместре (39,8% и 24,6%), анемии в I триместре (29,3 и 19,1%), СГЯ (6,8% и 1%), ИЦН (17,1 и 5,2%), угрозы прерывания беременности во II и III триместрах (49,2% и 39,7%), позднего выкидыша (3,4% и 0,5%), ГСД (13,6% и 8,5%), маловодия (6,6% и 2,7%), ЗРП (46,2% и 38,4%), дискордантного роста плодов (14,5% и 12,1%), ПР (59,5% и 40,9%).

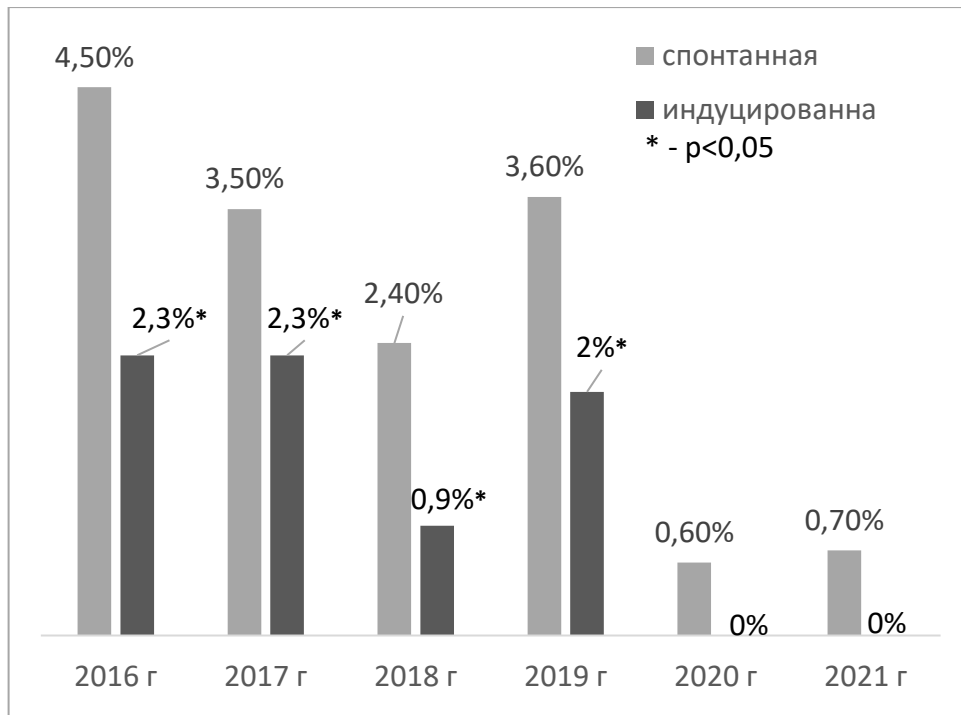


Рис. 4.23. Оценка по шкале Апгар 1-4 баллов у детей из ДХДА двойни (ЦПСиР)

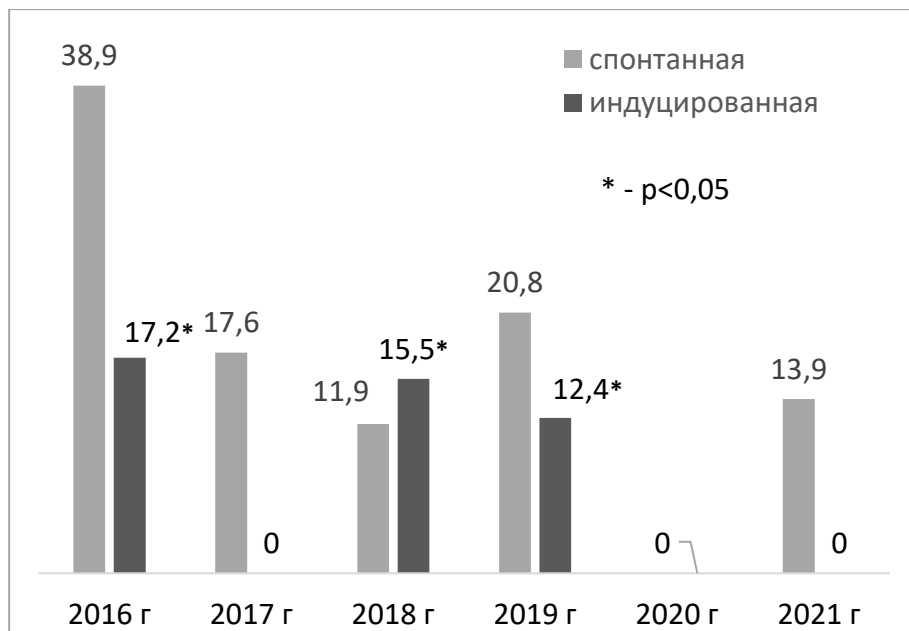


Рис. 4.24. Перинатальная смертность при ДХДА двойне в ЦПСиР (%)

Проведенный анализ позволил подтвердить, что фетометрия является современным УЗ инструментом, позволяющим своевременно выявить отставание в росте плода/плодов, а также дискордантный рост плодов. Нами разработаны нормативы физического развития плодов из индуцированной ДХДА двойни, имеющие большое значение для раннего выявления нарушения роста плода/плодов и позволяющие диагностировать отставание в росте плода/плодов при многоплодной беременности, наступившей в результате

применения ВРТ. При индуцированных ДХДА двойнях сроки 24-28 нед. являются критическими для диагностики выраженной ЗР плода/плодов (ПМП <5‰), сроки 23-24 недели гестации – для выявления дискордантного роста плодов. Повторные исследования нужно проводить с интервалом в две недели.

Несмотря на то, что статистически значимых различий по частоте возникновения ПЭ между беременными со спонтанной и индуцированной двойней не выявлено, у наблюдаемых, беременность которых наступила после применения ВРТ, данное осложнение развивалось раньше и протекало тяжелее. Поэтому у пациенток старше 37 лет с нарушениями жирового обмена, артериальной гипертензией и/или преэклампсией в анамнезе, с двумя и более родами в анамнезе при проведении прегравидарной подготовки к ЭКО необходимо нормализовать артериальное давление путем подбора антигипертензивной терапии в адекватных дозах, с профилактической целью назначать аспирин в низких дозах и проводить динамическое наблюдение, начиная с первого триместра беременности (скрининг на ПЭ), с целью своевременной диагностики и лечения преэклампсии.

Так как у половины беременных с индуцированной двойней анемия возникла в сроки от 13 до 22 нед. гестации, целесообразно детально изучать гомеостаза железа перед ЭКО, контролировать уровень гемоглобина и назначать препараты железа для профилактики развития ЖДА в лечебных или профилактических дозах, начиная с конца первого триместра.

У пациенток с индуцированным многоплодием в 3,3 раза чаще, чем при спонтанных двойнях, повышена частота развития ИЦН, однако различий между длиной ШМ и скоростью ее укорочения между пациентками двух групп не выявлено. Поэтому факторы риска преждевременных родов при спонтанной и индуцированной двойне были идентичными: риск ПР в 31-34 нед. был повышен при длине шейки матки ≤ 25 мм в 22-24 недели; длину ШМ ≤ 19 мм считали фактором риска наступления ранних ПР (в 28-31 нед.).

При индуцированном многоплодии частота выполнения операции КС была выше, чем при спонтанных двойнях (80,2% и 45,1%). При этом частота

выполнения КС в экстренном порядке статистически значимо не различалась между беременными со спонтанной и индуцированной двойней (70,7% и 62,1%, соответственно; $p=0,07$). В то же время, частота планового КС у беременных I группы (ВРТ) была меньше (29,3%), чем в III группе (спонтанные двойни) наблюдений (37,9%; $p=0,02$).

При этом оценка по шкале Апгар детей, рожденных путем планового КС в сроки 34-36 нед., была статистически значимо ($p=0,01$) выше, чем таковая у детей, рожденных путем экстренного КС и через естественные родовые пути в эти же сроки, как на 1-й минуте (8; 7,6 и 7,6 балла, соответственно), так и на 5-й (9; 8,4 и 8,5 балла). Поэтому при выборе метода родоразрешения беременных с осложненным многоплодием в сроки в сроки 34-36 нед. предпочтение следует отдавать плановой операции КС.

Использование ВРТ не влияет частоту возникновения асфиксии у новорожденных из двойни (24,4% - в III группе, 18,9% - в I группе; $p=0,45$), признаков МФН (41,1% и 40,9%; $p=0,43$), развития у них пороков развития (3,7% и 3,1%; $p=0,32$).

В то же время, ВЖК чаще выявлялись у новорожденных из индуцированных двоен, чем у детей из спонтанных ДХДА двоен: 4,7% и 2,5%, соответственно ($p=0,02$). Фактором риска развития ВЖК был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 нед. гестации. Кроме того, частота образования ВЖК была обратно пропорциональна значениям массы тела при рождении. При этом абдоминальное оперативное родоразрешение в эти сроки снижало частоту ВЖК III-IV степени по сравнению с частотой их развития при родоразрешении через естественные родовые пути.

Анализ лабораторных показателей клинического анализа крови, КОС и газов крови показал, что более выраженный дефицит буферных оснований, как признак метаболического ацидоза, чаще выявлялся у детей из индуцированных ДХДА двоен, рожденных вторыми, чем у детей, рожденных первыми ($-4,55 \pm 5,2$ и $-3,31 \pm 3,73$ ммоль/л).

Однако риск развития ацидоза у детей, рожденных вторыми, при проведении операции КС, во время которой дети из двойни извлекаются практически одновременно, был ниже, чем при естественном родоразрешении, при котором между рождением близнецов имеется определенный интервал времени. Во избежание развития ацидоза у ребенка, рожденного вторым, при естественных родах интервал между рождением детей не должен превышать 35-40 минут. При задержке развития плода/плодов и гипоксии во время беременности оптимальной является КС.

Общие перинатальные потери у пациенток с индуцированным многоплодием в 2,8 раза больше, чем при спонтанных двойня (6,6% против 2,4%; $p=0,01$), в основном, за счет анте- и интранатальных потерь.

Выявленная нами бóльшая частота неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированной многоплодной беременности, по сравнению со спонтанной двойней, еще раз подчеркивает необходимость ограничения числа переносимых эмбрионов до одного.

4.2. Течение и исходы трехплодной и четырехплодной беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (IV группа)

Нами изучены истории беременности и родов 69 пациенток с трех- и четырехплодием (IV группа), беременность у которых наступила в результате применения ВРТ. У большинства (63 из 69) выполнено ЭКО с собственными ооцитами, в том числе, у 4 – ИКСИ, у 4 – ЭКО с донорской спермой; у 6 пациенток произведено ЭКО с ДО.

В программах ЭКО было перенесено от 2 до 4 эмбрионов. У 66 из 69 (95,7%) пациенток развилась тройня, при этом у 56 (84,8%) беременных IV группы вариантом многоплодия явилась трихориальная триамниотическая (ТХТА) тройня, у 10 (15,2%) - дихориальная триамниотическая (ДХТА) тройня. У 3 из 69 (4,3%) беременных возникла четырехплодная беременность

(у всех диагностировано тетрахоориальное тетраамниотическое четырехплодие). Все пациентки отказались от редукции эмбрионов.

Возраст 69 беременных IV группы варьировал в пределах от 23 до 49 лет. Было установлено, что пациентки с ятрогенной трех- и четырехплодной беременностью были старше ($32,1 \pm 6,3$ лет), чем беременные II группы со спонтанным многоплодием ($27,8 \pm 3,5$ лет; $p=0,02$), что связано с длительным течением бесплодия и невынашиванием беременности в IV группе.

Исходный вес 69 беременных IV группы варьировал в пределах 48,2-150 кг. Вес и ИМТ были больше ($p<0,05$) у пациенток IV группы ($72,3 \pm 13,4$ кг и $25,6 \pm 5,9$ кг/м²), чем II группы ($68,3 \pm 13,3$ кг и $24,2 \pm 4,3$ кг/м²).

Обращало на себя внимание значительное количество беременных с многоплодием, страдающих ожирением (ИМТ более 30 кг/м²) – 31,4% (28 из 89). При этом в IV группе (ВРТ) число беременных с ожирением было больше, чем в II группе (спонтанное многоплодие): 33,3% (23 из 69) и 25% (5 из 20), соответственно ($p=0,03$). Артериальная гипертензия встречалась только в IV группе - у 3 из 69 (4,3%) пациенток.

Количество предшествующих беременностей у 69 пациенток IV группы варьировало в пределах 1-8, родов – 1-4. И если число предшествующих беременностей не различалось между группами: $2,7 \pm 1,8$ (IV группа) и $2,7 \pm 1,2$ (II группа) [$p=0,23$], то число родов в анамнезе было меньшее у пациенток IV группы, чем II: $1,3 \pm 1,8$ и $1,9 \pm 0,8$, соответственно ($p=0,02$). В IV группе первородящих было 85,5% (59 из 66), в II группе - 40% (8 из 20) [$p=0,02$].

Анализ исходов предшествующих беременностей показал, что искусственные аборты в прошлом чаще произведены в IV группе (ВРТ), чем в II (спонтанное многоплодие): у 30 из 69 (43,5%) и у 6 из 20 (30%), соответственно (при $p=0,02$); первородящих в IV группе было 88,4% (61 из 69), первобеременных – 37,6% (26 из 69), против 40% и 20% - в II группе ($p<0,05$). Прочие неблагоприятные исходы предшествующих беременностей (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, привычное

невынашивание, внематочная беременность) отмечены чаще в IV группе ($p=0,01$), чем в II: у 42 из 69 (60,9%) и у 5 из 20 (25%).

4.2.1. Особенности течения индуцированной трех- и четырехплодной беременности

СГЯ развился у 6 из 69 (8,7%) пациенток IV группы, стационарное лечение получали 2 беременных. Различий по частоте СГЯ у пациенток с тремя-четырьмя (IV группа) и двумя плодами (II группа) не выявлено (7,6% и 6,8%; $p=0,43$).

Обращает на себя внимание высокая частота токсикоза первой половины беременности различной степени тяжести при ятрогенном трех- и четырехплодии - 75,4% (52 из 69); потребность в стационарном лечении при данном осложнении имела место у 23 из 52 (44,2%) беременных IV группы, что не отличалось от показателей при спонтанном многоплодии II группы (70% и 42,9%; $p>0,05$).

В ходе проведенного сравнительного анализа течения индуцированной (IV группа) и спонтанной (II группа) многоплодных беременностей было установлено, что наиболее частым осложнением I триместра была угроза прерывания беременности – у 69,7% (62 из 89). Данное осложнение чаще отмечалась у беременных IV группы (у 52 из 69; 75,4%), чем у пациенток II группы (у 50%) [$p=0,02$].

Проведенный анализ показал, что факторами угрозы прерывания индуцированной многоплодной беременности в I триместре были ($p<0,05$): замершая беременность в анамнезе (OR 3.13; 95% ДИ: 2.45-6.15), СПКЯ (OR 2.34; 95% ДИ: 1.12-4.33), поздний репродуктивный возраст пациенток [37 и более лет] (OR 2.05; 95% ДИ: 1.34-4.14), ожирение (OR 2.05; 95% ДИ: 1.24-3.01), анемия в I триместре (OR 1.67; 95% ДИ: 1.12-3.04), а также 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе (OR 3.47; 95% ДИ: 1.78-5.32).

Частота возникновения различных осложнений в I триместре у беременных с 3-мя и 4-мя плодами представлена на рис. 4.25.

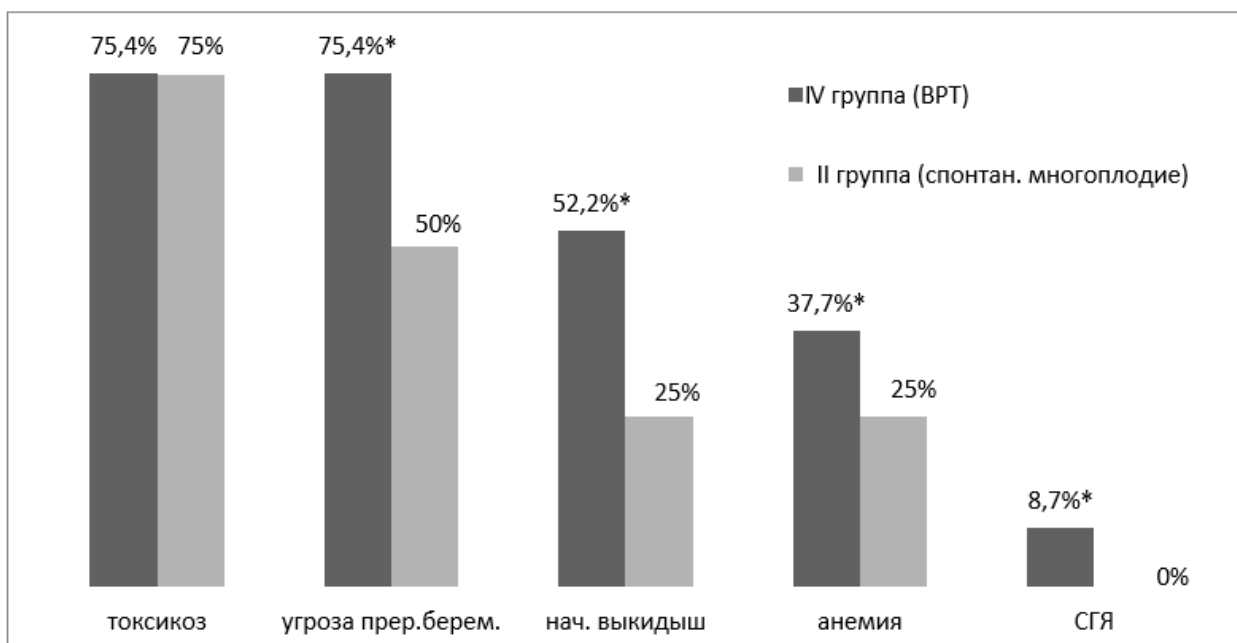


Рис. 4.25. Частота осложнений в I триместре у беременных с трех- и четырехплодием (* $p < 0,05$)

Начавшийся выкидыш в I триместре чаще ($p < 0,001$) отмечен нами при индуцированной беременности тремя и четырьмя плодами (у 36 из 69; 52,2%), чем при спонтанном многоплодии (у 5 из 20; 25%), что согласуется с данными других авторов [276, 327, 430]. Стационарное лечение получали большинство пациенток с угрозой прерывания индуцированной многоплодной беременности (45 из 52).

Частота возникновения гестационных осложнений у беременных с тремя и четырьмя плодами во II и III триместрах представлена на рис. 4.26.

Угрозой прерывания осложнилось течение беременности II триместра у 58 из 69 (84,1%) пациенток IV группы (BPT), что было чаще, чем у беременных II группы (спонтанное многоплодие) - у 10 из 20 (50%), соответственно ($p = 0,01$). Начавшийся выкидыш во II триместре чаще отмечался у пациенток IV группы, чем II: у 28 из 69 (40,6%) и у 4 из 20 (20%), соответственно (при $p = 0,01$). По поводу угрозы прерывания беременности стационарное лечение получали большинство пациенток IV группы с 3-мя и 4-мя плодами (20 из 28): один раз – 10, 2 раза – 7, 3 раза – 3.

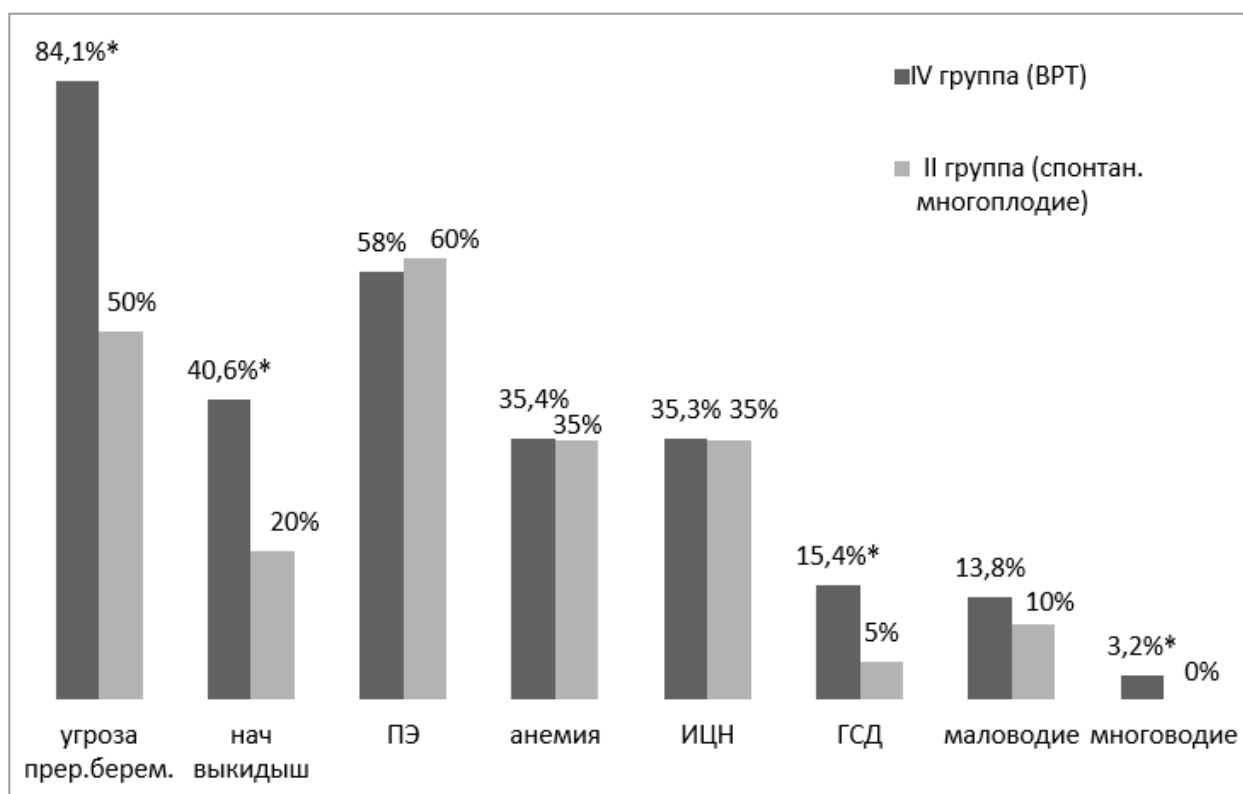


Рис. 4.26. Частота возникновения различных осложнений во II и III триместрах у беременных с трех- и четырехплодием (* $p < 0,05$)

У 2 из 69 (2,9%) пациенток IV группы, которым в программе ЭКО перенесены 4 эмбриона, в I триместре произведена редукция одного эмбриона до тройни. У обеих беременность прервалась до 22 недели, что, возможно, связано с проведенной в I триместре редукцией эмбриона/эмбрионов.

Поздний выкидыш в сроки 15-21 нед. гестации ($19,2 \pm 2,3$ нед.) произошел у 4 из 69 (5,8%) беременных тройнями IV группы не только после редукции эмбриона (у 2), но и вследствие ИЦН (у 2). Частота позднего выкидыша при ятрогенной беременности тремя и четырьмя плодами не отличалась от таковой при индуцированной беременности ДХДА двойней (3,4%) [$p = 0,45$].

Все беременными IV группы во II и III триместрах произведена фетометрия. Значения БПР, ОГ, ОЖ и ДБ плодов в соответствующие сроки гестации была меньше при спонтанных тройнях, чем при индуцированных тройнях; однако различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$). И только величина ПМП в сроки 35-36 нед. гестации была меньше при спонтанных тройнях ($1790,9 \pm 155,4$ г), по сравнению с таковой при индуцированных тройнях - $1997,4 \pm 167,2$ г ($p = 0,03$) [рис. 4.27].

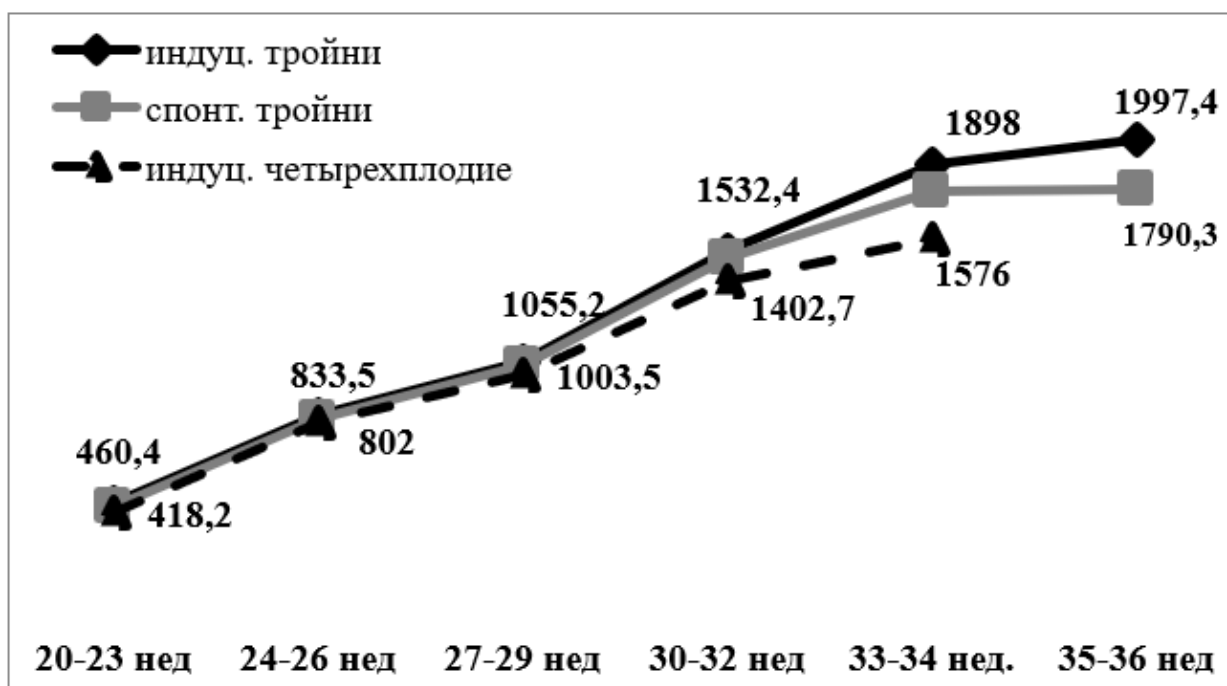


Рис. 4.27. Предполагаемая масса плодов при спонтанном и индуцированном многоплодии

В то же время, у пациенток с индуцированной четырехплодной беременностью значения ПМП в сроки 33-34 нед. гестации были ниже ($1576 \pm 112,5$ г), чем у беременных с тройнями как спонтанными ($1782 \pm 98,4$ г; $p=0,03$), так и ятрогенными ($1898 \pm 134,4$ г; $p=0,02$).

Для выявления ЗР плода/плодов в IV группе использовали разработанные нами НФР плодов из спонтанных ДХДА двоен (Глава 3.1)

Согласно НФР отставание роста плода/плодов (ПМП одного или обоих плодов менее 10-го перцентиля) по данным фетометрии к концу II триместра диагностировано у 22 (33,8%) пациенток IV группы с индуцированной трех- и четырехплодной беременностью, что статистически значимо не отличалось от частоты ЗРП в II группе (спонтанное многоплодие) – 30% ($p=0,34$). Также не выявлено различий ($p=0,56$) между частотой ЗРП к концу II триместра при индуцированной беременности тремя (33,9%) и четырьмя (33,3%) плодами.

У половины беременных IV группы с ятрогенным многоплодием (11 из 22; 50%) отставание в росте плода/плодов возникло до 31 недели гестации, но не ранее 25 недели (статистических различий между IV и II группами нет).

По мере прогрессирования беременности индуцированными тройнями (IV группа) количество пациенток с ЗР плода/плодов увеличивалось, составляя

к моменту родоразрешения 45,7% (21 из 46), что было меньше ($p=0,03$), чем при спонтанных тройнях (II группа), и, по нашему мнению, связано с большей частотой ДХТА троен в II группе - 56,3% (рис. 4.28).

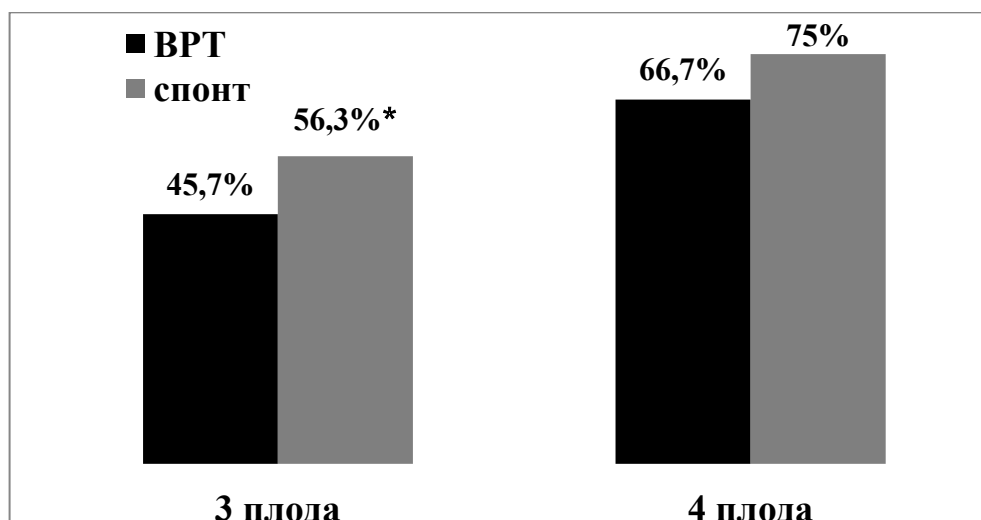


Рис. 4.28. Частота ЗР плода/плодов при индуцированном и спонтанном многоплодии тремя и четырьмя плодами к моменту родоразрешения (* $p<0,05$)

При четырехплодной беременности к моменту родоразрешения частота ЗРП была одинаково большой ($p=0,32$) вне зависимости от этиологии многоплодия: 66,7% (2 из 3) [IV группа] и 75% (3 из 4) [II группа]. В то же время, селективная задержка роста плода (разница в массе плодов более 25% при ЗР одного плода с ПМП менее 10-го перцентиля) диагностирована у 11 (22,4%) пациенток IV группы, против 15% (3 из 20) – в II группе ($p=0,03$).

Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) по данным фетометрии к моменту родоразрешения выявлена у 22 (44,9%) пациенток IV группы с индуцированной беременностью тремя и четырьмя плодами, что было больше ($p=0,01$), чем частота осложнения в II группе (спонтанное многоплодие) – 25% (5 из 20). Следует отметить, что дискордантный рост плодов у 7 из 22 (31,8%) пациенток IV группы выявлен в 25-26 нед. гестации, что подчеркивает важность проведения фетометрии у беременных с многоплодием именно в эти гестационные сроки.

Учитывая то, что величина ПМП при индуцированной беременности тремя и четырьмя плодами ($1898\pm134,4$ и $1576\pm112,5$ г, соответственно), начиная со сроков 33-34 нед. гестации, была статистически значимо меньше,

чем при спонтанных двойнях - $2214,2 \pm 134,2$ г ($p < 0,05$), нами рассчитана процентильная таблица значений ПМП отдельно для индуцированной тройни (таб. 4.17).

Таблица 4.17

Предполагаемая масса плодов при индуцированной тройне в зависимости от гестационного возраста

Гестац. возраст, нед.	Перцентили						
	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
26	662	669	753	789	834	874	937
27	701	756	823	901	913	943	970
28	812	835	845	874	928	994	1003
29	878	890	900	1034	1056	1115	1135
30	1089	1108	1159	1318	1389	1413	1525
31	1123	1148	1239	1434	1612	1714	1740
32	1100	1460	1565	1753	1803	1826	1878
33	1226	1536	1778	1815	1927	2012	2075
34	1378	1634	1789	1975	2152	2234	2375
35	1621	1656	1942	2050	2146	2282	2382
36	1770	1874	1994	2174	2260	2420	2500

Использование процентильных таблиц значений ПМП из троен вместо НФР для двоен, несомненно, может иметь большое значение для раннего выявления нарушения роста плода/плодов и исключения ложноположительных диагнозов ЗР плода/плодов при многоплодии. Однако разработать НФР для плодов из спонтанных троен не представлялось возможным из-за небольшой выборки беременных II группы, но в перспективе подобное исследование выполнить целесообразно.

Маловодие одного или двух плодов одинаково часто отмечено у пациенток с индуцированным и спонтанным многоплодием: 13,8% (9 из 65) и 10% (2 из 20), соответственно ($p=0,45$). В то же время, частота маловодия при индуцированной беременности тремя-четырьмя плодами была выше, чем при ятрогенной беременности двумя плодами (13,8% и 6,6%) [$p=0,02$]. Важно отметить, что, как правило, маловодие осложняло течение беременности при выраженной ЗРП (ПМП < 3-го перцентиля) и значениях пульсационного индекса в МА, АП и СМА, выходящих за пределы 95 и 5‰.

Всем беременным с тремя и четырьмя плодами во II и III триместрах проведена УЗ доплерография с целью изучения кровотока в системе мать–плацента–плод. Одной из задач нашего исследования было определение отклонений показателей доплерографии при беременности тремя и четырьмя плодами.

Различий в значениях ПИ в МА у беременных с ятрогенной беременностью 3-мя и 4-мя плодами (IV группа), а также у пациенток с индуцированной ДХДА двойней (II группа) не обнаружено ($p > 0,05$), в связи с чем, при обследовании беременных с тремя и четырьмя плодами считаем целесообразным использовать нормативные показатели ПИ в МА, разработанные нами для беременности ДХДА двойней I группы (Глава 3).

Сравнительный анализ значений пульсационного индекса в АП и СМА показал, что статистически значимых различий между беременными с индуцированной ДХДА двойней (II группа) и ятрогенной беременностью тремя и четырьмя плодами (IV группа) не выявлено. Поэтому при обследовании беременных с индуцированным трех- и четырехплодием можно использовать процентильные таблицы ПИ в АП и СМА, разработанные нами для беременных с индуцированной ДХДА двойней.

Сравнение линий регрессии значений пульсационного индекса в МА, АП и СМА плодов при беременности 3-мя и 4-мя плодами не выявило различий между 1-м, 2-м, 3-м и 4-м плодами ($p > 0,05$), при головном и тазовом предлежании плодов ($p > 0,05$), а также у беременных при отдельно расположенных и слившихся плацентах ($p > 0,05$).

Критические нарушения плодово-плацентарного кровотока («нулевой», или «ретроградный», диастолический кровоток в артерии пуповины) выявлены у 3 из 69 (4,3%) пациенток с ЗР плода / плодов из IV группы и у 3 из 20 (15%) – из II группы ($p = 0,01$).

Частота возникновения одного из основных осложнений беременности – преэклампсии – не различалась ($p = 0,34$) между группами беременных с индуцированным (40 из 69; 58%) и спонтанным (12 из 20; 60%) многоплодием.

В то же время, частота развития преэклампсии была ниже у беременных с индуцированной ДХДА двойней (35,9%; $p=0,01$), что подтверждало влияние количества плодов на развитие гипертензивных осложнений из-за «гиперплацентоза» [105, 276, 327, 430].

Основными факторами развития ПЭ у беременных IV группы были ($p<0,05$): преэклампсия в анамнезе (OR=5.24; 95% ДИ: 3.37-8.45), артериальная гипертензия до беременности (OR 4.23; 95% ДИ:2.56-8.35), третьи и более роды (OR=3.23; 95% ДИ: 1.56-5.12), нарушения жирового обмена (OR 3.13; 95% ДИ:1.45-6.43), тромбофилии (OR 3.12; 95% ДИ:1.23-5.54), возраст старше 37 лет (OR 2.25; 95% ДИ:1.34-4.17). Стоит отметить, что данное осложнение в 3 раза чаще развивалось у беременных после ЭКО с ДО, по сравнению с пациентками, перенесшими ЭКО с собственными ооцитами из-за позднего репродуктивного возраста.

Нами выявлено более раннее начало ПЭ у беременных IV группы (в сроки 20-26 нед., $22,8\pm5,1$ нед.), по сравнению с пациентками II группы (в сроки 22-28 нед., $26,9\pm6,2$ нед., $p=0,02$). Развитию преэклампсии в большинстве случаев предшествовала патологическая прибавка массы и отеки, вызванные беременностью; в дальнейшем присоединялась гипертензия и протеинурия. В сроки 20-22 нед. гестации ПЭ развилась у 3 из 65 (4,6%) беременных с индуцированным многоплодием, что подчеркивает чрезвычайную важность своевременного выявления данного осложнения, в том числе посредством скрининга I триместра на ПЭ, у пациенток, многоплодная беременность которых наступила после использования ВРТ.

При этом отмечена большая частота тяжелых форм ПЭ у пациенток с ятрогенным многоплодием (22,6%), по сравнению со спонтанным многоплодием (16,7%; $p=0,32$), что явилось показанием к досрочному родоразрешению в 26-31 нед. у 4 беременных из IV группы (ВРТ): у 3 имела место преэклампсия в анамнезе, 2 были старше 35 лет, у 2 – отмечено ожирение, у 2 – роды были третьими.

У пациенток с многоплодной беременностью 3-го и 4-го порядка, наступившей после применения ВРТ, частота развития гестационного сахарного диабета была выше (у 10 из 65; 15,4%), по сравнению с наблюдаемыми со спонтанным многоплодием (у 15%), однако различия статистически незначимы ($p=0,32$). Факторами риска развития ГСД при индуцированном многоплодии были ($p<0,05$): инсулинорезистентность до беременности ($OR=7.34$; 95% ДИ: 3.12-7.56), СПКЯ ($OR=5.23$; 95% ДИ: 3.14-7.23), ожирение ($OR=4.05$; 95% ДИ: 2.12-6.34), 3 и более неудачные попытки ЭКО ($OR=2.13$; 95% ДИ: 2.32-6.11).

Диагноз ГСД установлен в сроки 20-26 нед. гестации по выявленной гипергликемии натощак (у 5) или результатам перорального глюкозотолерантного теста (у 5). У 6 беременных с ГСД потребовалось назначение болюсного и базис-болюсного режимов инсулинотерапии, начиная со сроков 22-31 нед. гестации; у 4 – ГСД был инсулиннезависимым.

Анемия в I триместре выявлена у 26 из 69 (37,7%) пациенток IV группы, что было статистически значимо чаще ($p=0,03$), чем у беременных II группы - у 5 из 20 (25%), соответственно ($p=0,02$). Анемия во II и III триместрах выявлена у 53,8% (35 из 65) и 55% (11 из 20) пациенток IV и II групп ($p=0,52$), соответственно, что статистически значимо ($p=0,03$) отличалось от частоты данного осложнения у беременных с индуцированной ДХДА двойней (41,6%).

Минимальный уровень гемоглобина не различался у пациенток IV и II групп: $90,3\pm 15,5$ и $89,3\pm 16,3$ г/л, соответственно ($p=0,34$). В то же время, минимальный уровень гемоглобина был отмечен в более ранние сроки ($22,5\pm 5,5$ нед.) при индуцированном, чем при спонтанном многоплодии ($25,9\pm 5,8$ нед.; $p=0,02$).

При этом у большинства беременных с тремя и четырьмя плодами и анемией (у 13 из 23; 56,2%) данное осложнение развилось в сроки от 14 до 23 нед. гестации, что подтверждает целесообразность более частого контроля уровня гемоглобина, начиная с конца первого триместра. Большинству пациенток IV группы с анемией (16 из 23; 69,6%) в женской консультации

препараты железа во II и III триместрах были назначены в профилактических дозах. Всем пациенткам с анемией в нашей клинике проводилась антианемическая терапия, включающая, помимо диеты, пероральные препараты двух- и трехвалентного железа в лечебных дозах, по показаниям препараты железа вводились парентерально.

Несмотря на проводимую антианемическую терапию, у беременных после ЭКО с тремя и четырьмя плодами и анемией в 3 раза чаще ($p < 0,001$), чем у пациенток IV группы без анемии, развивалась ЗРП, в 2,5 раза чаще - ПЭ, в 4 раза чаще наступали преждевременные роды, что подчеркивает целесообразность детального изучения гомеостаза железа у наблюдаемых с ятрогенным многоплодием, своевременного выявления анемии и назначения препаратов железа в лечебных дозах, начиная с конца первого триместра.

ИЦН отмечалась чаще у пациенток с тремя и четырьмя плодами, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ (29% и 100%), чем у беременных со спонтанным многоплодием: у 12,5% и 75%, соответственно ($p < 0,05$) [рис. 4.29].

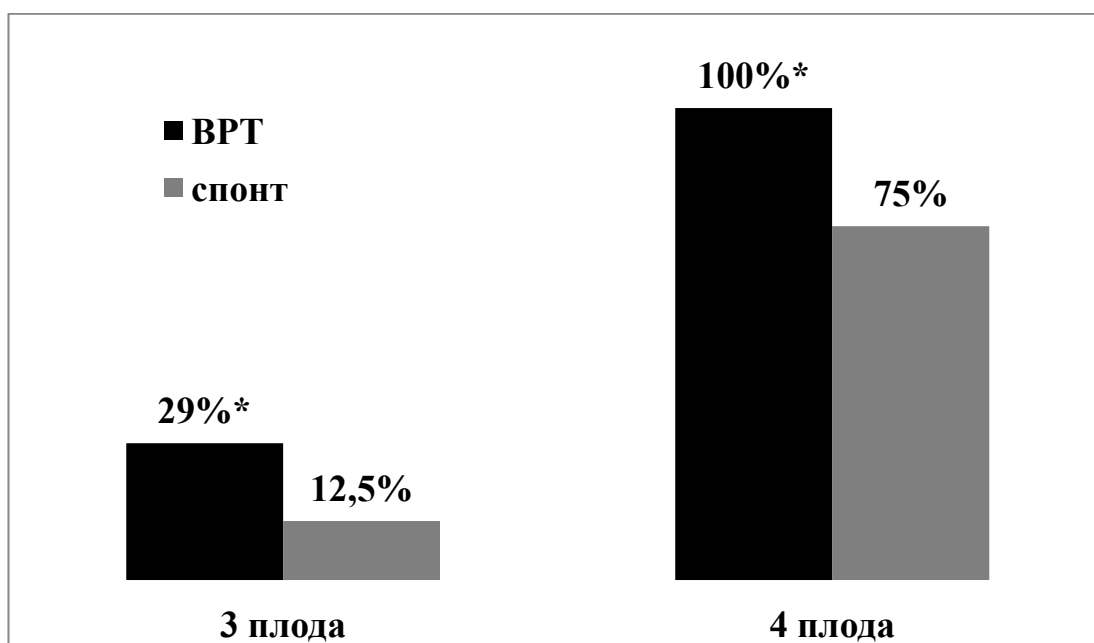


Рис. 4.29. Частота ИЦН у беременных с тремя и четырьмя плодами

И если при ятрогенной беременности четырьмя и тремя плодами частота ИЦН составила 100% и 29% (18 из 62), то при индуцированной беременности

двумя плодами этот показатель был ниже - 17,1% ($p < 0,05$). При этом различия в частоте ИЦН у беременных IV (23 из 69; 33,3%) и II (7 из 20; 35%) групп статистически оказались незначимы ($p = 0,34$).

Факторами риска развития ИЦН у пациенток IV группы были ($p < 0,05$): многоводие одного из плодов (OR 3.45; 95% ДИ: 2.05-5.32), гиперандрогения (OR 3.24; 95% ДИ: 1.56-6.37), воспалительные заболевания половых органов в анамнезе (OR 2.14; 95% ДИ: 1.23-4.16). Влияния методов ВРТ на частоту ИЦН у пациенток IV группы не выявлено ($p > 0,05$).

В связи с различной частотой ИЦН при трех- и четырехплодной беременности скорость и сроки укорочения шейки матки, а также риски развития ПР при индуцированном многоплодии тремя и четырьмя плодами были проанализированы нами отдельно.

Так, у пациенток с индуцированными тройнями, родившими в сроки 28-31 нед., скорость укорочения шейки матки, начиная с 15-16 нед., была в 4,3 раза больше, чем у беременных, родивших в 31-36 нед. (1,45 мм/нед. против 0,34 мм/нед.; $p < 0,001$), что подтверждало важность первичной УЗ оценки длины ШМ при индуцированных тройнях в срок 15-16 нед. И уже к 19-20 нед. гестации у пациенток, родивших в сроки 28-31 нед., длина ШМ была меньше, чем у беременных, родивших в 31-36 нед.: $29,9 \pm 4,1$ мм против $35,2 \pm 4,3$ мм ($p = 0,03$).

На 19-20 нед. гестации максимальной была скорость укорочения шейки матки у пациенток с индуцированными тройнями, у которых впоследствии наступили ранние ПР (в 28-31 нед.), по сравнению с беременными, родившими в сроки 31-36 нед.: 5,12 мм/нед. против 2,06 мм/нед. В результате, к 22-24 неделям у пациенток, родивших в 28-31 нед., длина шейки матки составляла $25,2 \pm 3,7$ мм, а у беременных, родивших преждевременно в 28-31 нед., шейка матки была короче – $19,2 \pm 3,2$ мм, что подтверждало важность проведения УЗ оценки длины ШМ после 15-16 нед. еженедельно, после 23-24 нед. 2 раза в неделю.

Для определения риска преждевременных родов у пациенток с индуцированными тройнями применяли ROC–анализ. Как следует из данных, представленных на рисунке 4.30, риск ранних ПР при индуцированных тройнях повышался при длине шейки матки ≤ 25 мм в 20-21 недель. При этом чувствительность составляла 67%, специфичность - 77%. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,686, что свидетельствовало об удовлетворительном результате ($p < 0,05$).

В связи с ИЦН у 15 из 20 (75%) пациенток с индуцированными тройнями проведена ее коррекция: у 6 (из 20) беременных с выраженным укорочением шейки матки (длина ШМ менее 15 мм) в сроки от 16 до 22 недель беременности (в среднем, $18,3 \pm 2,4$ нед.) были наложены швы на ШМ; у 9 пациенток при укорочении ШМ менее 25 мм в более поздние сроки (23-27 нед., в среднем, $25,2 \pm 2,7$ нед.) – введен акушерский пессарий. У 5 беременных в связи с пролабированием плодного пузыря и отсутствием условий коррекция ИЦН не проводилась. У всех пациенток с ИЦН использовался вагинальный прогестерон.

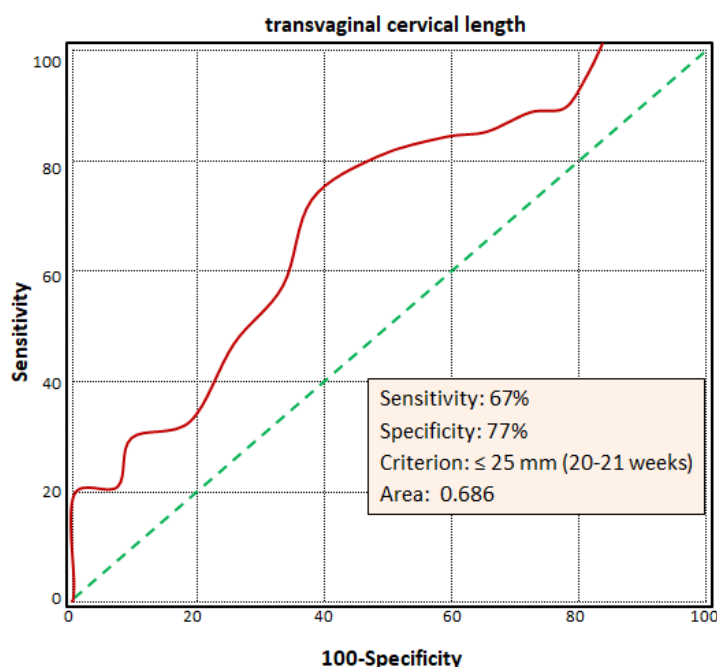


Рисунок 4.30. ROC–кривая для оценки риска преждевременных родов

Благодаря проведенному лечению (серкляж, акушерский пессарий, микронизированный вагинальный прогестерон) у 15 пациенток удалось продлить беременность до $32,4 \pm 2,4$ недели, что было больше, чем у 5 пациенток, получавших только прогестерон – $25,5 \pm 2,3$ нед. ($p=0,02$).

При индуцированном четырехплодии ИЦН была выявлена у трех беременных в сроки 13, 25 и 28 нед. гестации, что подчеркивает необходимость раннего УЗ обследования шейки матки при ятрогенном многоплодии, начиная с конца первого триместра. Коррекция ИЦН путем наложения швов на ШМ на 13-14 нед. произведена одной пациентки с ИЦН и тремя родами в анамнезе (так как длина ШМ составила 14 мм, цервикальный канал пропускал один палец). У двух беременных с индуцированным четырехплодием и длиной ШМ 0,5 и 1,5 см, а также расширением внутреннего зева до свободного прохождения одного и двух пальцев коррекция ИЦН не выполнялась из-за отсутствия условий. У всех (3) беременных с четырехплодием и ИЦН использовался вагинальный прогестерон. Пациентке с четырехплодием и серкляжем удалось пролонгировать беременность на 15 недель (с 14 до 29 нед.). У 2 беременных, у которых коррекция ИЦН не выполнялась, произошли ПР в сроки 27 и 28 нед. гестации.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сопровождающаяся кровотечением 250 мл, в срок 33 недели гестации возникла у 1 (1,5%) беременной с индуцированной тройней; отслойка предлежащей плаценты – у 1 (1,5%) пациентки с тромбофилией. У обеих предстояли третьи роды, и выявлена ПЭ тяжелой степени.

Как показали результаты нашего исследования, важной для оценки течения многоплодной беременности является определение прибавки массы тела беременных. Этот показатель у пациенток IV группы, доносивших беременность до сроков 22-28 нед., составил $7,3 \pm 3,6$ кг; до 28-30 нед. – $8,4 \pm 4,7$ кг; до 30-32 нед. – $13,1 \pm 4,8$ кг; до 32-34 – $14,3 \pm 3,2$ кг; 34-36 нед. – $16,5 \pm 5,4$ кг. Различий в показателях прибавки массы тела между пациентками IV и II групп

в те же сроки не выявлено ($p>0,05$). При индуцированных двойнях прибавка массы тела также была аналогичной ($p>0,05$) [рис. 4.31].

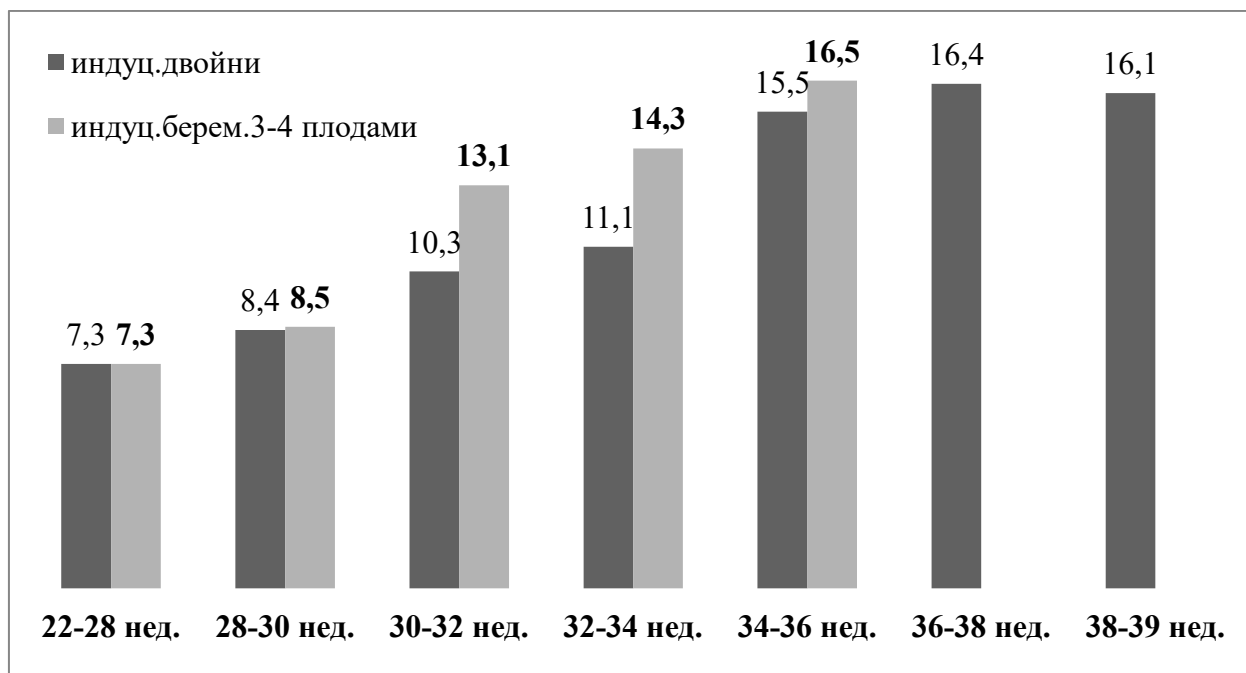


Рис. 4.31. Прибавка массы тела у пациенток с индуцированной беременностью двумя (II группа) и 3-4 плодами (IV)

Нами обнаружена обратная корреляция между значениями исходной массы и прибавки массы тела за всю беременность ($r=-0,48$). Представляет интерес выявленная зависимость между частотой внутриутробной задержки роста плода и общей прибавкой массы тела беременных, так как зафиксирована прямая корреляция между прибавкой веса и суммарной массой плодов при рождении ($r=0,58$). Следовательно, чем меньше прибавка массы тела беременных, тем меньше суммарная масса плодов при рождении.

Так как статистически значимых различий в показателях прибавки массы тела на разных сроках гестации между беременными с двумя и 3-4 плодами не выявлено, с целью оценки риска развития ЗР плода/плодов у беременных с многоплодием можно использовать разработанные нами нормативы прибавки массы тела для пациенток со спонтанной ДХДА двойней (Глава 3.1).

Перед родоразрешением при УЗ исследовании оценивали расположение плодов в матке. Головное предлежание всех плодов из индуцированной тройни отмечено у 27,4% беременных (против 53,3% - при индуцированных

двойнях; $p=0,02$); тазовое или поперечное положения хотя бы одного плода выявлено у 72,6% пациенток с тройнями, а также у всех плодов при четырехплодной беременности.

У 4 беременных IV группы с индуцированными тройнями в сроки 22-31 нед. гестации антенатально погибли 8 из 198 (4%) плодов (в II группе антенатальных потерь не было). У двух пациенток 36 и 38 лет в сроки 24 и 26 нед. гестации антенатально погибли все три плода из ДХТА троен; у обеих беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности из-за отслойки хориона в 9 и 11 нед. гестации и анемии тяжелой степени, а также впоследствии развилась ИЦН; обе неоднократно получали лечение в стационаре; роды начались с ПИОВ, у обеих отмечено мекониальное окрашивание околоплодных вод; причиной гибели 6 плодов была асфиксия, выраженная ЗР и генерализованная инфекция. У двух пациенток с индуцированными тройнями антенатально погибли по одному плоду в сроки 15 и 16 нед.; роды через естественные родовые пути произошли в сроки 25 и 28 нед. гестации; оба погибших плода были мумифицированы. Стоит подчеркнуть, что частота антенатальных потерь у пациенток с индуцированными тройнями была больше, чем таковая у беременных с индуцированной двойней (4,3% и 1,9%, соответственно; $p=0,02$).

4.2.2. Исходы беременности у пациенток с трех- и четырехплодной беременностью

У всех беременных с трех- и четырехплодием роды были преждевременными. Повышение частоты ПР при многоплодии 3-4-мя плодами описано и другими авторами [183, 206, 221, 348].

При этом очень ранние ПР (в срок 22-27 нед.) отмечены только при индуцированном многоплодии как тремя (16,1%), так и четырьмя плодами (33,3%; $p=0,45$). И если поздние ПР в 34-36 нед. произошли у большинства беременных с индуцированными тройнями (36 из 62; 58,1%), то пациентки с

ятрогенной четырехплодной беременностью в эти сроки не родоразрешались, а доносили беременность лишь до 28-33 нед. гестации (рис. 4.32).

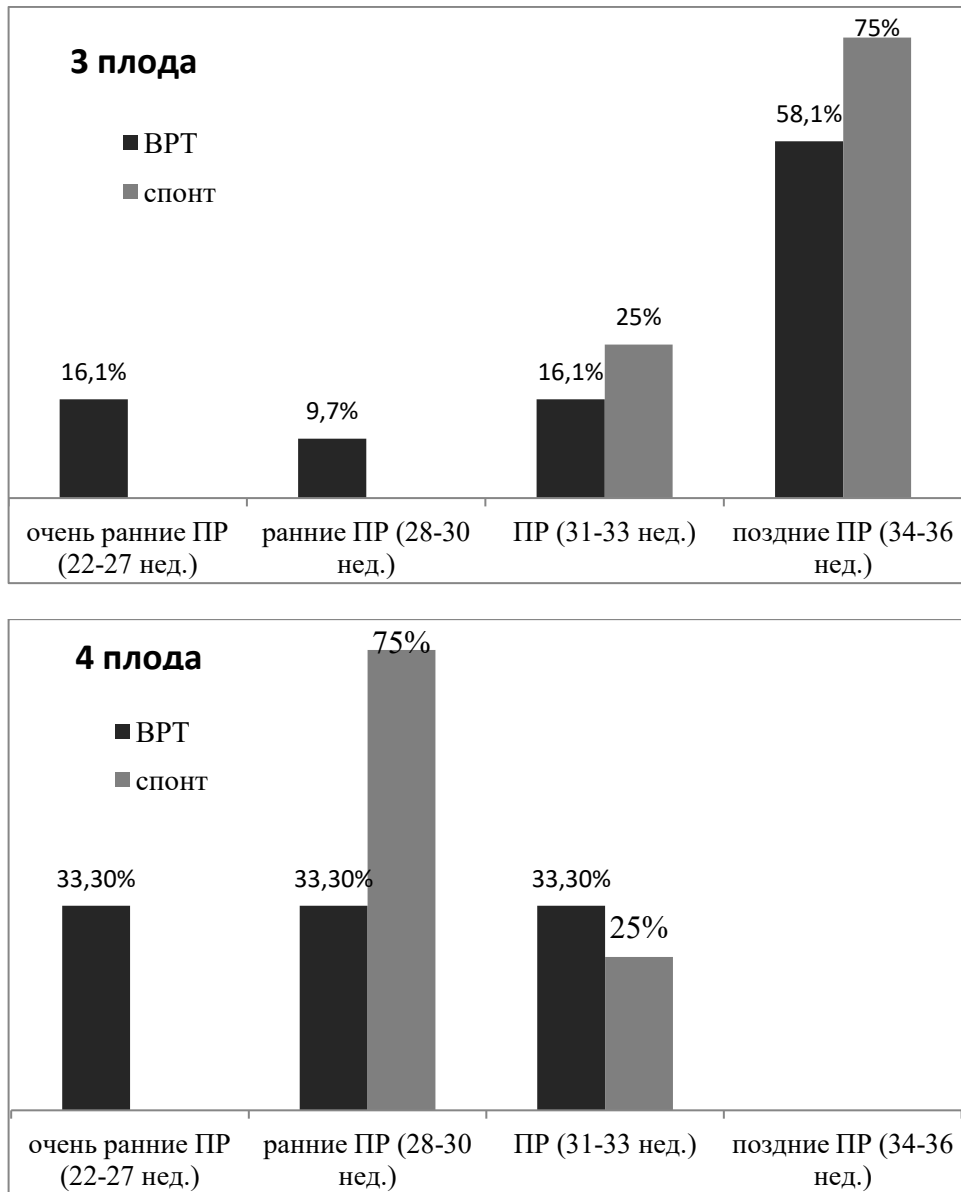


Рис. 4.32. Преждевременные роды у пациенток со спонтанной и индуцированной многоплодной беременностью различного порядка

Выявлено, что беременные IV группы с индуцированным многоплодием как тремя, так и четырьмя плодами родоразрешены в более ранние сроки ($31,2 \pm 4,6$ нед.), чем пациентки II группы со спонтанным многоплодием ($33,6 \pm 1,1$ нед.). При этом хориальность не влияла на сроки родоразрешения, так как гестационный возраст к моменту родоразрешения у ТХТА и ДХТА троен обеих групп был одинаковым: $33,8 \pm 1,1$ и $33,5 \pm 0,8$ нед. ($p=0,29$).

Также нами отмечена меньшая продолжительность многоплодной беременности с тремя и четырьмя плодами при увеличении исходной массы тела беременной ($r=-0,37$) и ИМТ ($r=-0,56$), что важно учитывать пациенткам, участвующим в программах ЭКО (рис. 4.33).

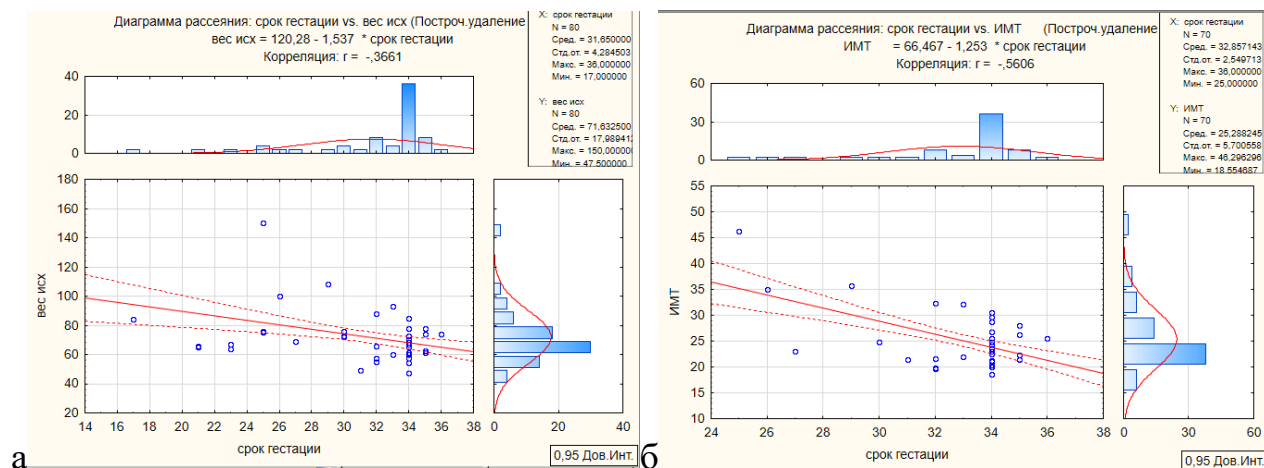


Рис. 4.33. Длительность текущей беременности у беременных с многоплодием от исходного веса (а) и ИМТ (б)

Стоит отметить, что в сроки от 23 до 31 нед. гестации у 13 из 18 (72,2%) беременных IV группы с индуцированным многоплодием роды были спонтанными, у 5 (27,8%) – индуцированными. ПИОВ произошло у 9 из 18 (50%) пациенток IV группы, из них ИЦН диагностирована у 7, микоплазменная или уроплазменная инфекции в анамнезе – у 5, два аборта и более в анамнезе имели место у 4, неудачные попытки ЭКО (2 и 3) – у 2, угроза прерывания текущей беременности – у 4, ПЭ – у 3. Спонтанное развитие родовой деятельности в сроки от 23 до 31 нед. гестации отмечено у 4 из 18 (22,2%) пациенток IV группы. По медицинским показаниям в эти же сроки были родоразрешены 5 из 18 (27,8%) беременных IV группы: 2 – в связи с преждевременной отслойкой плаценты, 2 – из-за выраженной внутриутробной гипоксии и ЗР плода (с «нулевым» кровотоком), 1 – в связи с тяжестью ПЭ и отсутствием эффекта от проводимой терапии.

В то же время, при спонтанном многоплодии (II группа) в сроки от 23 до 31 нед. гестации ПР произошли у 3 из 4 (75%) беременных с четырехплодием: спонтанными были роды у 2 пациенток (начались самопроизвольно со

схваток), индуцированными – у 1 (родоразрешена из-за ухудшения соматического состояния матери).

В сроки 31-36 нед. гестации спонтанными были роды у 89,4% (42 из 47) беременных IV группы (ВРТ). При этом самопроизвольно со схваток роды начались у трети беременных (15 из 47; 31,9%), с ПИОВ – у 27 (57,5%) против 58,8% и 23,5% - в II группе ($p < 0,05$) [рис. 4.34]. По медицинским показаниям (ухудшение соматического состояния матери, ПЭ, ЗРП, хроническая гипоксия плода/плодов по данным доплерографии и КТГ) была родоразрешена каждая десятая беременная с индуцированной тройней (5 из 47; 10,6%) против 17,5% - в II группе ($p = 0,45$).

В нашем исследовании частота выполнения КС при индуцированном многоплодии тремя плодами составила 100%; четырьмя плодами – 66,7% (2 из 3), так как одна беременная IV группы с четырехплодием отказалась от проведения КС, у нее в срок 24 нед. гестации развилась родовая деятельность.

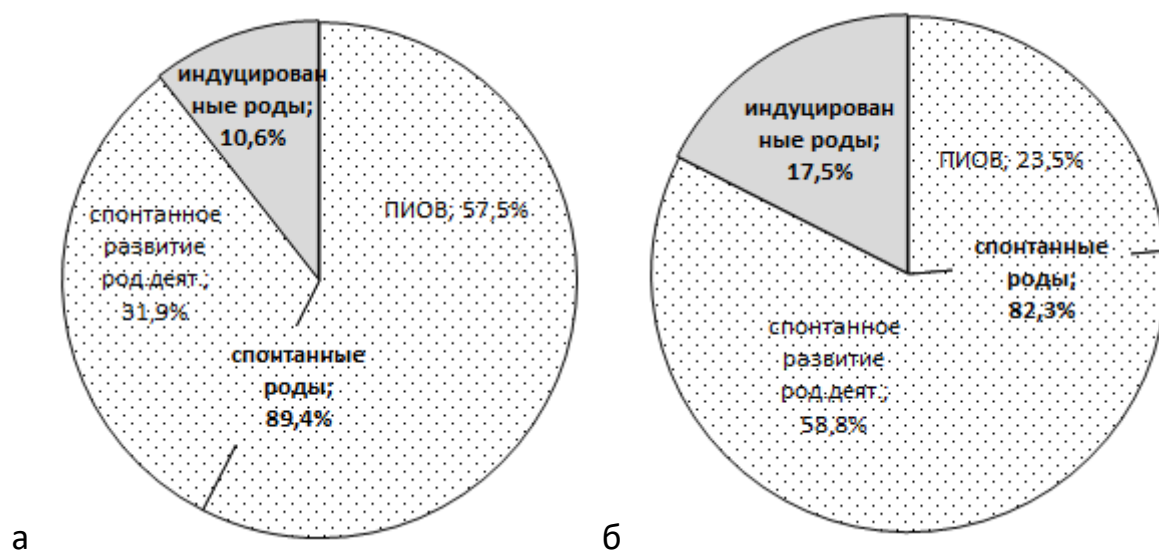


Рис. 4.34. Характеристика начала родов в сроки от 31 до 36 недель гестации у беременных с ятрогенным (а) и спонтанным (б) многоплодием

У половины беременных с тремя и четырьмя плодами (32 из 64; 50%) выполнено плановое КС, у другой половины – экстренное. Для сравнения у беременных II группы со спонтанным многоплодием чаще проводилось плановое КС (у 11 из 16; 68,8%), чем экстренное (у 5 из 16; 31,3%).

Общая кровопотеря при оперативных родах у пациенток с индуцированным многоплодием, в среднем, составила $727,2 \pm 159,6$ мл, что не отличалось от таковой у пациенток с индуцированной двойней.

Гипотоническое кровотечение после родов отмечалось в 1,8 раза чаще у пациенток IV группы (у 7 из 62; 11,3%), чем II группы (у 1 из 16; 6,3%) [$p < 0,001$]. Стоит особо отметить двух беременных с индуцированными тройнями в возрасте 29 и 37 лет, родоразрешенных на 35-36 нед. гестации, у которых оперативные роды сопровождались массивной кровопотерей (2500 и 2300 мл). Тяжелая ПЭ диагностирована у 1, тяжелая степень анемии – у 2 (уровень гемоглобина – 72 и 75 г/л). У обеих роды были третьими. Суммарная масса плодов составила 6360 и 6580 г.

Также массивное акушерское кровотечение в объеме 2500 мл имело место во время экстренного КС у одной беременной с четырехплодием, угрозой прерывания, анемией и преэклампсией, у которой в срок 18 недели гестации диагностирован гепатоз. В срок 23 недели гестации у пациентки возникла тромбоцитопения (количество тромбоцитов – 69 тысяч ед/мкл), проявляющаяся носовыми кровотечениями. Несмотря на проводимую терапию, направленную на пролонгирование беременности, в срок 28 недель гестации спонтанно развилась родовая деятельность. Во время экстренного КС возникло массивное акушерское кровотечение в объеме 2500 мл, что потребовало проведения реинфузии аутологичной эритроцитарной массы и эмболизации маточных артерий.

Интранатально погибли 4 ребенка IV группы: 2 ребенка с выраженной плацентарной недостаточностью, ЗРП и оболочечным прикреплением пуповины в сроки 26 и 28 нед. гестации погибли у 2 пациенток с индуцированными тройнями (причиной смерти была асфиксия); 2 плода с дискордантным развитием – у одной беременной с четырехплодием в срок 24 нед. гестации в связи с развитием родовой деятельности и отказом от проведения КС.

Всего в IV группе родились живыми 186 новорожденных: у пациенток с индуцированным трехплодием – 176 детей, четырехплодием – 10 детей. При этом в сроки 22-31 нед. гестации родились 44 (23,6%) ребенка IV группы, в сроки 31-36 недель - 142 (76,3%), что статистически значимо не отличалось от показателей в II группе: 19,4% и 80,6%, соответственно ($p>0,05$).

4.2.3. Состояние новорожденных из трех- и четырехплодной беременности

В состоянии умеренной асфиксии (4-7 баллов по шкале Апгар) родились 22 из 186 (11,8%) ребенка IV группы (против 11,3% - в II группе, $p=0,34$), в состоянии тяжелой асфиксии (1-3 балла) – 10 (5,4%) [против 3,2% - в II группе, $p=0,03$]. Как и следовало ожидать, асфиксия чаще диагностирована у детей IV группы, рожденных в срок 22-31 нед. (у 26 из 44; 59,1%), чем в 31-36 нед. (у 6 из 142; 4,2%). Для сравнения частота асфиксии при спонтанном многоплодии (II группа) в срок 22-31 нед. составляла 58,3% ($p=0,45$), в срок 31-36 нед. - 5% ($p=0,13$). Оценка по шкале Апгар детей IV группы, рожденных путем планового КС, была выше ($p=0,01$), чем таковая у детей IV группы, рожденных путем экстренного КС в аналогичные сроки.

Дыхательные расстройства различной степени выраженности при рождении диагностированы у 145 из 186 (78%) детей IV группы; различия между IV и II группами были статистически незначимы (при $p>0,05$). Фактором риска возникновения респираторных нарушений была недоношенность (OR 4,45; 95% ДИ: 1,89-8,12, $p=0,001$). Нами выявлена обратная корреляция ($r=-0,69$) между гестационным возрастом (в неделях) и баллами по шкале Сильвермана. Дети, рожденные в сроки 22-31 нед. и 31-34 нед., имели статистически значимо ($p=0,02$) более высокую оценку (4,6 и 2,6 балла), чем в 35-36 нед. (1,7 балла). Различия между IV и II группами были статистически незначимы (при $p>0,05$).

В ИВЛ нуждалось 30 из 145 (20,7%) новорожденных IV группы с РДС, родившихся на 23-34 нед. гестации, в СРАР - 45 из 145 (31%).

Вспомогательная вентиляция в режиме СРАР использовалась, в основном, в сроки 30-35 недель. Отличий в частоте применения ИВЛ и СРАР между IV и II группами в аналогичные сроки также не выявлено ($p>0,05$).

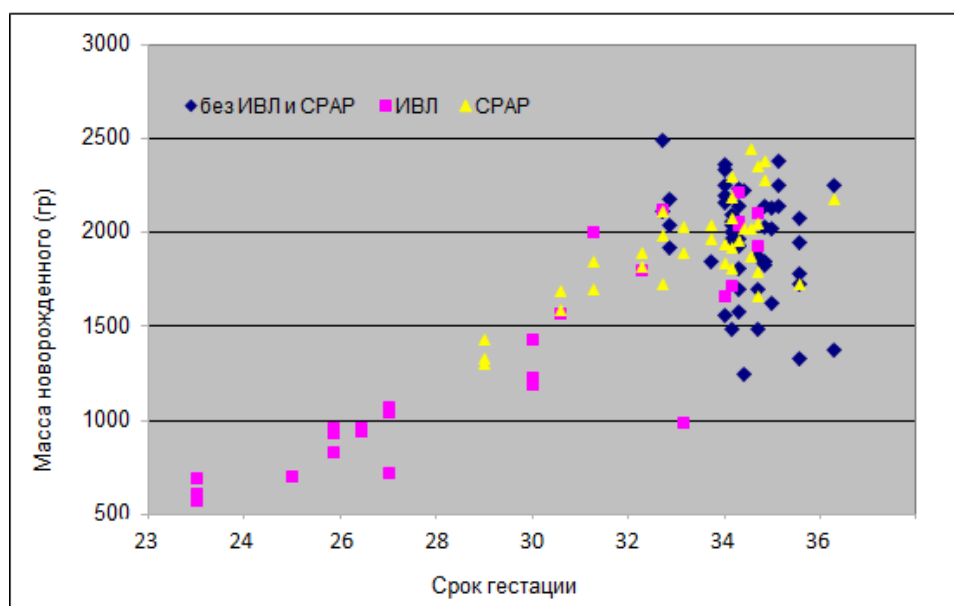


Рис. 4.35. Потребность в респираторной поддержке (ИВЛ, СРАР) у новорожденных IV группы, рожденных в сроки от 23 до 36 нед., в зависимости от массы тела и срока гестации

Как следует из данных рис. 4.35, потребность в ИВЛ чаще отмечалась при сроках гестации менее 33 нед. и была минимальной в срок 36 нед., что подтверждает целесообразность пролонгирования многоплодной беременности до 36 недели гестации. Зависимости потребности в респираторной поддержке от массы тела новорожденного нами не выявлено (при $p>0,05$).

Выполненный нами анализ параметров физического развития 186 новорожденных IV группы не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$) между детьми от трех- и четырехплодной беременностей, родившихся в гестационном возрасте 22-31 нед. В то же время, у детей из индуцированных троен, родившихся в сроки 31-34 нед. гестации, масса ($1756,1 \pm 314,9$ г) была больше, чем у детей, родившихся в эти сроки от четырехплодной беременности: $1632,1 \pm 222,8$ г ($p<0,05$).

Нами определены параметры физического развития детей из индуцированных троен, рожденных на 34-36 неделях гестации (все

беременные с четырехплодием родоразрешены до 34 недели), а также произведен сравнительный анализ параметров физического развития из индуцированных (IV группа) и спонтанных (II группа) троен (таб. 4.18).

Было установлено, что дети из ятрогенных троен (IV группа), родившиеся в сроки 34-36 нед., по сравнению с новорожденными из спонтанных троен (II группы), имели большую массу тела, рост, МРП, окружность головы и груди, что подтверждает влияние, в большей степени, типа плацентации на параметры физического развития новорожденных из тройни и, возможно, объясняется большей частотой ДХТА среди пациенток со спонтанными тройнями - у 75%.

Анализ суммарной массы новорожденных IV группы показал, что этот параметр у детей, рожденных от ятрогенной четырехплодной беременности как в сроки 22-31 нед. ($4072,0 \pm 337,2$ г), так и в 31-34 нед. ($6381,6 \pm 1164,9$ г), был значимо больше, чем таковой у детей из индуцированных троен: $3026,3 \pm 957,6$ и $5822,5 \pm 360,8$ г, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 4.18

Параметры физического развития новорожденных из троен (M $\pm$ SD)

Параметры физ. развития	Срок гестации на момент родоразрешения							
	22-31 нед.		31-34 нед.			34-36 нед.		
	IV гр.	II гр.	IV гр.	II гр.	p	IV гр.	II гр.	p
масса, г	1058,2 $\pm 418,3$	-	1756,1 $\pm 314,9$	1724,3 $\pm 490,9$	0,86	2002,3 $\pm 249,1$	1840,8 $\pm 137,4$	0,01
рост, см	36,3 $\pm 7,1$	-	40,4 $\pm 3,4$	40,3 $\pm 1,4$	0,94	43,6 $\pm 2,1$	42,8 $\pm 1,7$	0,02
МРП	29,2 $\pm 7,9$	-	43,2 $\pm 5,9$	43,8 $\pm 2,5$	0,73	45,7 $\pm 4,9$	44,0 $\pm 6,7$	0,03
окр. головой, см	26,3 $\pm 2,2$	-	30,5 $\pm 1,8$	31,0 $\pm 1,5$	0,37	31,0 $\pm 1,2$	29,8 $\pm 1,5$	0,02
окр. груди, см	23,1 $\pm 3,2$	-	27,4 $\pm 2,1$	26,8 $\pm 1,4$	0,39	27,9 $\pm 1,8$	26,8 $\pm 1,6$	0,04
суммарная масса	3026,3 $\pm 957,6$	-	5822,5 $\pm 360,8$	5774,3 $\pm 611,6$	0,65	6005,3 $\pm 362,6$	5400,8 $\pm 739,4$	0,02
разница в массе, г (%)	220,3 $\pm 107,6$	-	461,3 $\pm 314,7$	175,2 $\pm 98,1$	0,01	441,7 $\pm 252,6$	306,7 $\pm 164,9$	0,02
	10,1 $\pm 7,8$		21,7 $\pm 17,3$	8,9 $\pm 6,3$		19,8 $\pm 15,4$	14,6 $\pm 11,7$	

Кроме того, у детей из индуцированных троен, рожденных в более поздние сроки (34-36 нед.), суммарная масса была больше, чем у новорожденных из спонтанных троен: $6005,3 \pm 362,6$ и $5400,8 \pm 739,4$ г, соответственно ($p=0,02$), что мы связываем с большей частотой ДХТА у спонтанных троен (у 12 из 16; 75%), по сравнению с индуцированными тройнями (у 6 из 46; 13%). В подтверждение сказанного суммарная масса детей из ДХТА троен была меньше, чем из ТХТА троен в обеих группах: $5786,7 \pm 654,7$ и $5957,3 \pm 506,3$ г ($p=0,03$).

В заключении стоит еще раз подчеркнуть, что большая суммарная масса плодов (6360 и 6580 г) привела к развитию массивной кровопотери (1500 и 2300 мл) в родах у двух пациенток с индуцированными тройнями. Однако при ведении беременных с многоплодием целесообразно учитывать не только суммарную массу плодов, наличие ПЭ и паритет, но и состояние гемостаза пациентки, в первую очередь, наличие тромбоцитопении, дополнительно увеличивающей объем послеродового кровотечения при беременности 3-мя и более плодами.

Учитывая то, что масса новорожденных при индуцированной беременности тремя и четырьмя плодами была значимо меньше, чем масса тела детей из спонтанных двоен ($p<0,05$), использование НФР для двоен с целью выявления маловесных для гестационного срока новорожденных из троен могло привести к большому числу ложноположительных диагнозов. Во избежание этого нами рассчитана процентильная таблица массы новорожденных из индуцированных троен ($n=176$) в зависимости от гестационного возраста (табл. 4.19).

Согласно таб. 4.19. маловесными для гестационного срока в сроки 22-31 нед. были 11 из 44 (25%) детей IV группы, в сроки 31-39 нед. – 54 из 142 (38%), что статистически значимо не различаясь ($p>0,05$) от показателей в II группе спонтанного многоплодия (25% и 40%, соответственно) и в II группе индуцированных ДХДА двоен (25% и 41,5%). Маловесным для гестационного

срока был один ребенок у 49,2% (32 из 65) пациенток IV группы, два новорожденных – у 20% (12 из 65), три – у 4,6% (3 из 65).

Таблица 4.19

Масса тела (г) новорожденных из индуцированных троен в зависимости от гестационного возраста при рождении

Нед. гестации	Перцентили						
	3	10	25	50	75	90	97
27	704	775	824	904	925	946	976
28	820	845	858	890	937	1003	1015
29	889	887	901	1056	1098	1125	1145
30	1056	1105	1125	1307	1375	1415	1517
31	1130	1150	1221	1413	1602	1715	1745
32	1116	1456	1578	1741	1801	1835	1895
33	1235	1545	1737	1835	1945	2024	2074
34	1345	1625	1730	1950	2160	2230	2380
35	1620	1697	1950	2080	2140	2289	2380
36	1800	1898	2000	2180	2253	2410	2490

Факторами риска рождения маловесных для гестационного срока новорожденных IV группы были ($p < 0,05$): тяжелая преэклампсия ($OR = 7.06$; 95% ДИ: 3.04-9.24), анемия средней и тяжелой степени во II и III триместрах гестации ($OR = 3.56$; 95% ДИ: 2.34-5.14), низкая прибавка массы тела пациентки за беременность - менее 10-го перцентиля разработанных нами нормативов ($OR = 3.27$; 95% ДИ: 2.01-5.23), оболочечное прикрепление пуповины, особенно при расстоянии от края плаценты 2-3 см и более ($OR = 2.48$; 95% ДИ: 1.25-5.63), токсикоз первой половины беременности ($OR = 2.37$; 95% ДИ: 1.13-3.46).

ВЖК 1-4 степени диагностированы у 44 из 176 (25,3%) новорожденных из индуцированных троен IV группы, рожденных в сроки 23-30 нед. гестации, что было больше ($p = 0,03$), чем у новорожденных из спонтанных троен II группы (5 из 46; 10,9%) и обусловлено высокой частотой очень ранних ПР в IV группе и их отсутствием – в II группе. При четырехплодии из-за низкого гестационного возраста новорожденных частота развития ВЖК 1-4 степени была выше, составляя при индуцированном многоплодии 50% (5 из 10), при спонтанном – 37,5% (6 из 16).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС выявлено у 17 из 186 (9,1%) детей от индуцированной трех- и четырехплодной беременности IV группы (против 6,5% - в II группе; $p=0,03$), нарушения мозгового кровообращения (НМК) 1-2 степени – у 15 (8,1%) новорожденных IV группы (против 4,8% - в II группе; $p=0,03$).

Фактором риска гипоксически-ишемического и гипоксически-геморрагического поражения ЦНС был низкий гестационный возраст при рождении – до 32 нед. (OR 3.98; 95% ДИ: 1.56-6.34, $p=0,003$) и низкий вес при рождении – менее 1000 г (OR 3.34; 95% ДИ: 1.26-5.14, $p=0,003$).

Отечный синдром обнаружен у 28 из 186 (15,1%) новорожденных IV группы, геморрагическая болезнь (кожно-геморрагический синдром) – у 9 (4,8%), некротизирующий энтероколит - у 4 (2,2%) новорожденных с хронической внутриутробной гипоксией; различия между IV и II группами статистически незначимы ($p>0,05$).

Врожденные пороки развития (ВПР) выявлены у 8 из 186 (4,3%) детей IV группы: крипторхизм - у 3 (1,6%), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – у 2 (1,1%), транспозиция магистральных сосудов – у 2 (1,1%), порок развития большого пальца правой руки (удвоение) – у 1 (0,5%). Различий в частоте возникновения ВПР между IV и II группами не выявлено ($p=0,78$): 4,3% и 4,8%. При этом частота ВПР у детей из индуцированных двоен (II группа) была ниже – 3,7%, но различия оказались статистически незначимы ($p=0,15$).

Постнатально погибали 8 из 186 (4,3%) детей IV группы: 6 детей, рожденных от трехплодной беременности, 2 - от четырехплодной. Чаще погибали ($p=0,01$) дети, рожденные в сроки 22-31 нед. гестации (4 из 44; 9,1%), чем дети, рожденные в 31-36 нед. (2 из 142; 1,4%). ЭНМТ отмечена у всех погибших постнатально детей. ВЖК III-IV выявлены у 5 погибших, БГМ - у 4, кровоизлияние в мозжечок – у 1, кожно-геморрагический синдром – у 1, генерализованная внутриутробная инфекция – у 2, транспозиция магистральных сосудов – у 1.

Итого, перинатальные потери при беременности тремя плодами составили 8,5% (20 из 234), четырьмя плодами – 14,3% (4 из 28), что было больше, чем при ДХДА двойнях 4% (53 из 1316) [$p<0,05$] и подтверждало влияние количества плодов на перинатальные исходы при многоплодии.

При этом несмотря на отсутствие различий в перинатальной смертности между индуцированными и спонтанными тройнями (8,6% и 8,3%; $p=0,61$), этот показатель был в 2,1 раза больше у ДХТА (9 из 66; 13,6%), чем у ТХТА троен (11 из 168; 6,5%) в обеих группах ($p<0,001$), что согласуются с выводами других исследователей [197, 220, 231, 377] и, вероятно, объясняется тем фактом, что тройни, зачатые посредством ВРТ, чаще были ТХТА, и поэтому такие новорожденные погибали реже, чем дети из спонтанных троен, имеющие монохориальный тип плацентации.

Всего перинатальные потери при индуцированной трех- и четырехплодной беременности (IV группа) составили 10,1% (20 из 198) и были больше, чем при спонтанной беременности 3-4-мя плодами (II группа) – 6,3% ($p=0,02$).

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлен высочайший риск наступления следующих гестационных осложнений при индуцированном многоплодии тремя и четырьмя плодами, по сравнению со спонтанной многоплодной беременностью того же порядка: СГЯ (8,7% и 0%), угрозы прерывания беременности в I (75,4% и 50%) и II триместрах (83,9% и 50%), начавшегося выкидыша в I (52,2% и 25%) и II триместрах (40,6% и 20%), селективной ЗРП (22,4% и 15%); дискордантного роста плодов (44,9% и 25%), ИЦН (35,3% и 5%), многоводия (3,2% и 0%), ГСД (15,4% и 5%).

Пациенткам с бесплодием перед проведением ЭКО и переносом более одного эмбриона целесообразно рекомендовать нормализацию ИМТ, так как ожирение является неблагоприятным фактором, способствующим не только развитию бесплодия, но и неэффективности ЭКО, а также наступлению многоплодной беременности и ухудшению перинатальных исходов.

На этапе прегравидарной подготовки к программам ЭКО необходимо выявление пациенток с артериальной гипертензией, входящих в группу высокого риска по развитию тяжелых форм ПЭ, их адекватное лечение и динамическое наблюдение, начиная с I триместра беременности.

Перед началом использования методов ВРТ требуется детальное обследование пациенток, в том числе, изучение гомеостаза железа с целью диагностики железодефицита и коррекция данного состояния с целью улучшения перинатальных исходов при многоплодии. У пациенток с 3-мя и более плодами, беременность которых наступила в результате применения ВРТ, на ранних сроках гестации (начиная с 13 нед.) целесообразно повторно изучать гомеостаз железа и при необходимости проводить коррекцию выявленных нарушений, так как анемия является фактором риска многих перинатальных осложнений при многоплодии.

Беременные с индуцированной трех- и четырехплодной беременностью входят в группу риска по возникновению угрозы прерывания беременности и ПР, в первую очередь, из-за развития ИЦН. Так, при ятрогенной беременности четырьмя плодами частота ИЦН составляет 100%, тремя плодами – 29%, двумя плодами - 17,1% ($p < 0,05$).

Риск ПР при тройнях повышается при длине шейки матки ≤ 25 мм в 20-21 недель. При этом чувствительность составляет 67%, специфичность - 77%. Площадь под кривой (AUC) равна 0,686. В связи с чем, начиная с 15-16 нед. гестации, необходим тщательный контроль за состоянием шейки матки (проведение УЗИ и цервикометрии). При индуцированном четырехплодии ИЦН развивается с 13-14 нед. гестации, что подчеркивает необходимость раннего УЗ обследования при ятрогенной беременности четырьмя плодами, начиная с конца первого триместра.

Перинатальные потери при индуцированной 3-4-плодной беременности выше, чем при спонтанной: 10,1% и 6,3% ($p = 0,02$). Хорияльность влияет на перинатальные исходы, так как у ДХТА троен перинатальные потери в 2,1 раза больше, чем у ТХТА (13,6% против 6,5%).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема многоплодия является актуальной в клиническом, медицинском, социальном и научном аспектах, так как ассоциируется с развитием многочисленных гестационных осложнений и высокой частотой неблагоприятных перинатальных исходов [11, 57, 93].

Частота наступления самопроизвольной многоплодной беременности составляет 2,5-3% [46, 328, 379]. В результате применения ВРТ, в первую очередь, ЭКО, многоплодие возникает в 4-16 раз чаще [31, 114, 129, 304].

Одним из самых дискуссионных в настоящее время является вопрос: могут ли непосредственно ВРТ оказывать негативное воздействие на течение и исходы многоплодной беременности. Многие авторы отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы при многоплодии [313, 348], другие сообщают о более высокой частоте неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированном многоплодии, по сравнению со спонтанным [93, 124, 377]. При этом ряд авторов связывают высокую частоту развития гестационных осложнений при индуцированном многоплодии не только с количеством вынашиваемых плодов, но и с возрастом, а также сопутствующей соматической патологией пациенток и непосредственно с процедурой ЭКО [68, 116, 341, 358].

Учитывая противоречивость данных исследований, которые посвящены изучению течения и исходов индуцированной многоплодной беременности [93, 120, 364, 421, 425], проблема многоплодия, наступившего в результате ВРТ, до настоящего времени сохраняет свою актуальность.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования было улучшение перинатальных исходов у пациенток с многоплодием после вспомогательных репродуктивных технологий. Были поставлены и решены следующие задачи исследования:

1. Изучить и сравнить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы спонтанного и индуцированного (после ВРТ)

многоплодия у беременных с дихориальной диамниотической (ДХДА) двойней

2. Выявить особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы при трех- и четырехплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ

3. Разработать и определить значимость нормативных показателей и процентильных таблиц в оценке предполагаемой массы плодов и новорожденных из спонтанной и индуцированной ДХДА двойни

4. Создать и оценить значимость нормативных показателей доплерографии в системе мать-плацента-плод (маточные артерии, артерия пуповины и средняя мозговая артерия плодов) при спонтанной и индуцированной ДХДА двойне

5. Определить нормативы прибавки веса беременных со спонтанной и индуцированной двойней

6. Выявить основные факторы риска, определяющие неблагоприятное течение беременности, родов и перинатальные исходы, у беременных с многоплодием после ВРТ

7. Уточнить наиболее оптимальную длительность интервала времени между рождением первого и второго ребенка при спонтанной и индуцированной ДХДА двойне

8. Изучить итоги дифференцированного подхода к тактике ведения беременности и родов у пациенток с индуцированной двойней.

9. Оценить влияние количества переносимых эмбрионов на течение и исходы беременности, родов и перинатальные исходы при многоплодии после ВРТ

В соответствии с поставленными целью и задачами в нашей работе впервые на большом клиническом материале были оценены течение и исходы беременности у 816 пациенток, из них у 758 с многоплодием: у 423 – многоплодная беременность наступила спонтанно, у 335 – после ВРТ. У 669

из 758 (88,3%) беременных вариантом многоплодия была двойня, у 82 (10,8%) – тройня, у 7 (0,9%) – четверня.

Все обследованные пациентки с многоплодием были подразделены на четыре группы:

- ✓ в I группу включены 403 (53,2%) беременных со спонтанной ДХДА двойней;
- ✓ во II группу вошли 20 (2,6%) пациенток со спонтанными трех- и четырехплодной беременностями;
- ✓ III группу сформировали 266 (35,1%) пациенток с индуцированной ДХДА двойней;
- ✓ в IV группу включены 69 (9,1%) беременных с тремя и четырьмя плодами, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ.
- ✓ V группу исследования составили 58 пациенток с одноплодной беременностью, наступившей в результате ВРТ.

Критерии включения в исследование: многоплодная беременность после естественного зачатия; одноплодная и многоплодная беременности после ЭКО; беременность одним, двумя, тремя или четырьмя плодами; беременность с ДХ типом плацентации. Критерии исключения: суррогатное материнство, многоплодная беременность высокого порядка (пять и более плодов), монохориальные двойни.

Одной из первостепенных задач нашего исследования была разработка нормативов физического развития (НФР) плодов из спонтанной и индуцированной (таб. 5.1. и 5.2.) многоплодной беременности. Внедрение процентильных таблиц ПМП при многоплодии различного порядка и использование их вместо существующих таблиц для одноплодной беременности, несомненно, имеет большое практическое значение для своевременного выявления осложнений многоплодной беременности, в первую очередь, ЗР плода/плодов с целью улучшения перинатальных исходов.

Таблица 5.1

**Предполагаемая масса плодов у беременных с индуцированной ДХДА
двойней**

Гестац. возраст, нед.	Перцентили значений ПМП						
	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
24	414	520	595	635	710	760	789
25	540	620	695	748	803	850	925
26	578	750	789	870	915	956	998
27	640	775	855	934	985	1037	1085
28	885	960	1050	1127	1188	1279	1300
29	1023	1100	1159	1305	1355	1429	1502
30	1114	1151	1243	1357	1565	1675	1753
31	1195	1293	1435	1571	1773	1878	1960
32	1294	1484	1603	1763	1832	1894	2073
33	1350	1594	1708	1857	2010	2084	2200
34	1547	1805	1930	2162	2380	2483	2630
35	1791	1990	2135	2256	2500	2702	2921
36	1873	2052	2236	2445	2673	2853	3026
37	2084	2267	2421	2682	2843	3043	3185
38	2102	2322	2533	2728	2968	3137	3300
39	2273	2415	2568	2779	2998	3198	3384

Таблица 5.2

Предполагаемая масса плодов у беременных с индуцированной тройней

Гестац. возраст, нед.	Перцентили значений ПМП						
	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
26	662	669	753	789	834	874	937
27	701	756	823	901	913	943	970
28	812	835	845	874	928	994	1003
29	878	890	900	1034	1056	1115	1135
30	1089	1108	1159	1318	1389	1413	1525
31	1123	1148	1239	1434	1612	1714	1740
32	1100	1460	1565	1753	1803	1826	1878
33	1226	1536	1778	1815	1927	2012	2075
34	1378	1634	1789	1975	2152	2234	2375
35	1621	1656	1942	2050	2146	2282	2382
36	1770	1874	1994	2174	2260	2420	2500

Учитывая доказанную зависимость между прибавкой массы тела беременной, частотой внутриутробной задержки роста плода и ПР при

одноплодной беременности, в литературе обсуждается вопрос прибавки массы тела у пациенток при многоплодии. Существующие работы по нормативам прибавки веса беременных с многоплодием малочисленны и, как правило, носят наблюдательный характер [279, 253, 285, 334, 349]. В исследовании, проведенном на нашей кафедре еще в 2003 году М.Б. Висаитовой [19], убедительно доказана корреляция между частотой внутриутробной задержки роста плода/плодов и общей прибавкой массы тела пациенток с многоплодием ($p < 0,05$).

В нашей работе не только подтверждено наличие зависимости между частотой внутриутробной задержки роста плода и общей прибавкой массы тела беременной, но и впервые среди отечественных исследований разработана процентильная таблица, в которой определены нормы оптимальной прибавки массы тела (50%) у беременных с многоплодием, составляющие в сроки 28-30 нед. 7,5 кг, 30-32 нед. – 10,3 кг, 32-34 – 12,4 кг, 34-36 – 15 кг, 36-38 – 16 кг, 38-39 – 16,4 кг. Использование разработанных нами нормативов прибавки массы тела беременных с многоплодием (от 2 до 4 плодов) позволяет оценить риск развития ЗР плода/плодов в 64,4% наблюдений ($r = 0,78$).

Наряду с фетометрическими показателями с целью правильной оценки функционального состояния плодов нами были разработаны нормативные шкалы и построены перцентильные кривые доплерографических показателей (ПИ) в системе МПП в зависимости от гестационного срока у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (таб. 5.3-5.5). Это позволило нам дифференцированно подходить к обследованию беременных с многоплодием с целью своевременной диагностики гестационных осложнений. В качестве контроля использованы доплерометрические нормативы кровотока в системе МПП для одноплодной беременности, разработанные нами ранее [36].

Результаты нашего исследования показали, что значения ПИ в МА у беременных со спонтанной и индуцированной двойней на протяжении II и III

триместров были ниже ($p < 0,05$) нормативов, разработанных для одноплодной беременности [36], что, по-видимому, объясняется бóльшей площадью плацентарной поверхности и, соответственно, бóльшим объемом межворсинчатого пространства и зоной эндоваскулярной инвазии трофобласта при многоплодии, по сравнению с одноплодной беременностью.

Таблица 5.3

**Перцентильная таблица значений ПИ в маточной артерии при
неосложненной ДХДА двойне после ВРТ (n=158)**

Нед. гестации	Перцентили значений ПИ						
	5‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	95‰
15	0,63	0,68	0,82	0,92	1,04	1,15	1,27
16	0,63	0,70	0,80	0,87	0,98	1,04	1,18
17	0,56	0,69	0,77	0,86	0,97	1,07	1,15
18	0,54	0,58	0,65	0,77	0,85	0,96	1,10
19	0,54	0,59	0,70	0,79	0,88	1,00	1,04
20	0,48	0,52	0,62	0,74	0,86	0,97	1,06
21	0,51	0,54	0,59	0,66	0,73	0,84	0,94
22	0,45	0,51	0,56	0,67	0,74	0,81	0,91
23	0,46	0,49	0,55	0,63	0,70	0,84	0,90
24	0,49	0,51	0,54	0,63	0,71	0,79	0,87
25	0,45	0,51	0,59	0,64	0,71	0,77	0,89
26	0,43	0,47	0,57	0,61	0,72	0,79	0,86
27	0,40	0,44	0,49	0,55	0,60	0,75	0,81
28	0,43	0,49	0,54	0,61	0,67	0,78	0,83
29	0,38	0,43	0,47	0,55	0,68	0,75	0,84
30	0,40	0,41	0,45	0,57	0,65	0,73	0,80
31	0,41	0,42	0,47	0,56	0,65	0,74	0,81
32	0,39	0,41	0,46	0,51	0,60	0,68	0,76
33	0,39	0,42	0,48	0,54	0,62	0,67	0,72
34	0,40	0,42	0,44	0,54	0,62	0,69	0,78
35	0,41	0,42	0,47	0,51	0,62	0,70	0,73
36	0,36	0,41	0,45	0,52	0,55	0,64	0,69
37	0,39	0,43	0,48	0,54	0,60	0,68	0,73
38	0,40	0,44	0,49	0,54	0,59	0,64	0,69

Значения ПИ в АП у беременных со спонтанной и индуцированной двойней, в отличие от показателей ПИ в МА, были ниже ($p < 0,05$) нормативных показателей для одноплодной беременности только во II триместре беременности, что подтверждало тесную взаимосвязь маточно-плацентарного

и плодово-плацентарного кровообращений и, по-видимому, объяснялось большими возможностями маточно-плацентарной перфузии при многоплодии [40]. Однако уже с 28–29 нед. гестации, значения пульсационного индекса в АП у беременных с ДХДА двойней статистически значимо превышали таковые при одноплодной беременности ($p < 0,05$). Более высокие значения ПИ в артерии пуповины в III триместре беременности при ДХДА двойне, по сравнению с ПИ в АП при одноплодной беременности, являются результатом сниженной способности плаценты обеспечивать полноценный рост двух плодов [37].

Таблица 5.4

Перцентильная таблица значений ПИ в артерии пуповины при неосложненной ДХДА двойне после ВРТ (n=158)

Нед. гестации	Перцентили значений ПИ						
	5‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	95‰
16	1,12	1,18	1,3	1,46	1,52	1,62	1,75
17	1,11	1,16	1,29	1,35	1,5	1,61	1,74
18	1,11	1,15	1,25	1,34	1,49	1,6	1,65
19	1,1	1,14	1,24	1,32	1,46	1,52	1,62
20	1,08	1,11	1,23	1,25	1,4	1,45	1,57
21	1,01	1,09	1,2	1,23	1,32	1,41	1,55
22	0,99	1,05	1,18	1,2	1,3	1,4	1,47
23	0,99	1,03	1,17	1,17	1,26	1,38	1,42
24	0,98	1,01	1,15	1,15	1,25	1,35	1,38
25	0,89	0,98	1,13	1,11	1,17	1,31	1,36
26	0,86	0,94	1,08	1,09	1,16	1,28	1,33
27	0,84	0,86	0,96	0,99	1,06	1,15	1,23
28	0,79	0,85	0,94	0,99	1,1	1,15	1,22
29	0,78	0,84	0,91	0,99	1,1	1,18	1,22
30	0,75	0,83	0,88	0,99	1,06	1,17	1,19
31	0,74	0,78	0,87	0,95	1,06	1,15	1,19
32	0,73	0,77	0,87	0,95	1,02	1,12	1,16
33	0,72	0,76	0,86	0,87	1,01	1,06	1,14
34	0,71	0,76	0,85	0,88	0,99	1,06	1,12
35	0,7	0,75	0,84	0,88	0,98	1,04	1,11
36	0,7	0,75	0,82	0,88	0,98	1,03	1,11
37	0,7	0,74	0,81	0,88	0,97	1,03	1,10
38	0,7	0,74	0,8	0,87	0,96	1,03	1,10

Обращает внимание, что значения ПИ в артерии пуповины у беременных с индуцированной двойней были значимо более высокими ($p<0,05$), по сравнению с пациентками со спонтанной двойней, в сроки 35-38 нед. гестации, что приводило к большей частоте ФПН и ЗРП при многоплодной беременности после ВРТ [3, 123, 133].

Оценка состояния кровотока в СМА у плодов из спонтанной ДХДА двойни продемонстрировала более низкие ($p<0,05$) значения пульсационного индекса в СМА плодов на протяжении II и III триместров в сравнении с показателями при одноплодной беременности. Данная особенность плодового кровообращения у плодов-двоен, по-видимому, отражает включение механизмов охранного круга кровообращения в конкурентных условиях внутриутробного существования при многоплодной беременности.

Таблица 5.5

Перцентильная таблица значений ПИ в средней мозговой артерии при неосложненной ДХДА двойне после ВРТ (n=158)

Нед. гестации	Перцентили значений ПИ						
	5‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	95‰
20	1,42	1,47	1,56	1,68	1,82	1,87	1,96
21	1,39	1,45	1,55	1,66	1,78	1,85	1,94
22	1,38	1,44	1,53	1,65	1,78	1,84	1,93
23	1,36	1,43	1,52	1,64	1,75	1,83	1,92
24	1,32	1,41	1,5	1,62	1,75	1,8	1,88
25	1,3	1,38	1,51	1,6	1,69	1,77	1,86
26	1,29	1,36	1,45	1,59	1,69	1,77	1,86
27	1,29	1,36	1,45	1,59	1,69	1,77	1,85
28	1,29	1,36	1,44	1,54	1,69	1,77	1,84
29	1,29	1,35	1,44	1,54	1,69	1,76	1,83
30	1,29	1,34	1,44	1,52	1,69	1,75	1,83
31	1,28	1,33	1,42	1,51	1,66	1,74	1,8
32	1,27	1,33	1,42	1,5	1,63	1,73	1,79
33	1,26	1,32	1,39	1,5	1,62	1,71	1,78
34	1,24	1,31	1,38	1,45	1,6	1,69	1,74
35	1,2	1,28	1,36	1,43	1,58	1,68	1,73
36	1,2	1,25	1,33	1,42	1,55	1,64	1,7
37	1,15	1,22	1,3	1,41	1,52	1,63	1,67
38	1,13	1,2	1,29	1,39	1,51	1,59	1,65

С целью правильной интерпретации данных доплерографии, своевременного выявления нарушения гемодинамики и прогнозирования перинатальных исходов многоплодной беременности нами разработаны шкалы и построены процентильные кривые значений ПИ в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии в зависимости от гестационного возраста у беременных не только со спонтанной, но и с индуцированной ДХДА двойней. Это позволяет обосновать критерии нарушения гемодинамики в системе МПП при многоплодии, которые необходимо использовать при обследовании беременных с ДХДА двойней с целью диагностики гестационных осложнений вместо нормативов для одноплодной беременности.

Следует отметить, что у 80,8% пациенток I группы спонтанной ДХДА двойней значения ПИ в МА, АП и СМА не выходили за пределы 5-го и 95-го перцентилей разработанных нами нормативных показателей (против 49,4% - в III группе с индуцированной двойней, $p=0,001$). У 14% беременных I группы имели место изолированные нарушения кровотока в системе МПП, у 5,2% – сочетанные нарушения в нескольких звеньях системы МПП. Обращает внимание, что в группе беременных с ятрогенной двойней показатели кровотока в системе МПП были хуже: у 38,1% - отмечались изолированные нарушения, у 12,5% - сочетанные изменения в нескольких звеньях плодово-плацентарного кровотока.

Нами впервые оценены особенности кровообращения и определены доплерометрические показатели в системе МПП при трех- и четырехплодной беременности как спонтанной (II группа), так и после ВРТ (IV группа). Различия в значениях ПИ в МА, АП и СМА у беременных со спонтанной ДХДА двойней и спонтанной тройней и четверней оказались статистически незначимы ($p>0,05$). Также не обнаружено различий в значениях ПИ у пациенток с двойней, тройней и четверней после ВРТ ($p>0,05$).

Таким образом, полученные нами результаты у беременных с трех- и четырехплодной беременностью, как спонтанной, так и наступившей после

ВРТ, обосновали целесообразность использования для двоен разработанных нами процентильных таблиц доплерометрических значений ПИ в МА, АП и СМА.

На втором этапе нашей работы с учетом разработанных нормативов проведен сравнительный анализ течения беременности и родов при спонтанной и индуцированной ДХДА двойне. Одной из основных проблем многоплодной беременности, во многом определяющих перинатальные исходы, являются преждевременные роды как спонтанные, так и индуцированные, из-за различных осложнений, в том числе ИЦН, ФПН, ЗРП, ПЭ и др. [93, 105, 124]. При этом, если одноплодная беременность, даже после ЭКО, по данным литературы преждевременно заканчивается в 14,3%-30% наблюдений [83, 261, 265, 293], то частота ПР у беременных с двойней составляет 50-60% [93, 169, 181, 261]. Беременность тремя и четырьмя плодами, по сравнению с одноплодной беременностью, характеризуется повышением частоты наступления преждевременных родов в 1,5-2 раза, очень ранних - в 13 раз, ранних ПР - почти в 20 раз [130, 134, 221, 321, 348, 206].

Подтверждается это и в нашей работе: если у беременных с двойней преждевременными (в сроки от 22 до 37 нед. гестации) были роды почти у половины пациенток (48,2%), то при трех- и четырехплодии – во всех 100% наблюдений. Ни у одной из беременных с тройней и четверней в нашем исследовании своевременных родов не было в связи с тем, что при многоплодной беременности высокого порядка согласно клиническим рекомендациям родоразрешение проводят путем КС досрочно – в 35-36 недель. Чрезвычайно важно отметить, что при одноплодной беременности после ВРТ (при переносе одного эмбриона) частота ПР была намного меньше, составляя 14,3%, экстремально ранних и ранних ПР не было.

Особо следует подчеркнуть зависимость частоты наступления ПР от этиологии многоплодия. Так, экстремально ранние и ранние ПР в сроки 22-32 нед. чаще наблюдались у пациенток с ятрогенным многоплодием (у 13,2% - с

двумя, у 16,1% - тремя, у 33,3% - четырьмя плодами), чем со спонтанным многоплодием того же порядка (5,2%, 0% и 0%, соответственно; $p<0,05$).

Одним из самых частых осложнений многоплодной беременности, приводящих к невынашиванию беременности во II-III триместрах и преждевременным родам, является истмико-цервикальная недостаточность [46, 263]. Частота ИЦН по данным литературы при многоплодной беременности составляет 15%–40% и превышает таковую при одноплодной беременности - 3,9% [29].

Работы по изучению особенностей динамики состояния шейки матки по выявлению ультразвуковых критериев риска преждевременных родов у пациенток с двойней проводились на нашей кафедре с 2005 года [20, 41, 104]. Было показано, что отличительной особенностью состояния шейки матки при двойне является ее более быстрые темпы укорочения после 24 нед. по сравнению с одноплодной беременностью (1,43 мм/нед. против 0,58 мм/нед.; $p<0,05$) [20].

Нами продолжены исследования в этом направлении и подтверждена высокая частота ИЦН при многоплодии, а также установлено влияние на этот показатель метода наступления многоплодной беременности, а также количества вынашиваемых плодов. В наших исследованиях ИЦН чаще развивалась при наступившей после ВРТ беременности двумя (17,1%), тремя (29%) и четырьмя (100%) плодами, чем при спонтанном многоплодии того же порядка (5,2%, 12,5% и 75%, соответственно; $p<0,05$). Преждевременному созреванию и раскрытию шейки матки при многоплодии после ВРТ, по мнению ряда авторов, способствуют иммунологические факторы и рост концентрации релаксина после ЭКО [129, 413]. В то же время следует подчеркнуть, что в нашей работе у 58 пациенток с одноплодной беременностью после ВРТ ИЦН развивалась достоверно реже – у 10,3%.

Помимо использования ВРТ и числа вынашиваемых плодов, факторами риска развития ИЦН при многоплодии после ВРТ были ($p<0,05$): многоводие

(OR 3.69; 95% ДИ: 2.15-5.49), гиперандрогения (OR 3.47; 95% ДИ: 1.59-6,33), острый сальпингит в анамнезе (OR 2.34; 95% ДИ: 1.19-4.39).

Риск ПР в сроки 32-34 нед. при беременности двойней по данным проведенного нами ROC-анализа повышается при длине шейки матки ≤ 25 мм в 22-24 недели (площадь под кривой равнялась 0,715, чувствительность - 69%, специфичность - 78%).

При этом нами впервые оценены сроки начала укорочения ШМ и скорость укорочения шейки матки не только при беременности двумя, но и 3-4-мя плодами, а также оценен риск наступления ПР при ИЦН.

Проведенный анализ показал, что риск ПР при тройне увеличивался при длине шейки матки ≤ 25 мм уже в 20-21 недель (площадь под кривой - 0,686, чувствительность – 67%, специфичность – 77%). Если при беременности двойней и тройней скорость укорочения шейки матки нарастала с 15-16 нед. гестации, то при четверне на 2 недели раньше - с 13-14 нед., что подтверждало важность первичной исходной УЗ оценки длины ШМ именно в указанные сроки.

Нами доказана необходимость коррекции ИЦН, как при спонтанном, так и при многоплодии после ВРТ, посредством серкляжа, введения акушерского pessaria с одновременным назначением вагинального микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг. При этом выбор метода коррекции ИЦН осуществлялся в зависимости от срока гестации и состояния шейки матки: при выраженном укорочении ШМ в сроки до 24 нед. проводили серкляж; в более поздние сроки (после 24 нед.) – устанавливали акушерский pessarium. Микронизированный прогестерон назначался всем пациенткам с ИЦН и угрозой прерывания беременности.

У 48 пациенток с ДХДА двойней (спонтанной и индуцированной) благодаря проведенному лечению (серкляж, акушерский pessarium, вагинальный прогестерон) удалось пролонгировать беременность на $14,3 \pm 3,4$ нед. У 19 пациенток со спонтанной и индуцированной тройней указанное лечение позволило пролонгировать беременность до $30,2 \pm 2,2$ и $32,4 \pm 2,4$ нед.,

соответственно. Пациентке с четырехплодной беременностью после ВРТ и серкляжем удалось пролонгировать беременность на 15 недель (с 14 до 29 нед.). Следовательно, целесообразность проведения коррекции ИЦН при многоплодии нами подтверждена.

Доказанным на сегодняшний день является тот факт, что многоплодие ассоциируется с большей частотой угрозы прерывания беременности, чем одноплодная беременность, как в I, так и во II триместрах [17, 28, 75, 101, 103, 409]. При этом в литературе широко обсуждается вопрос, какие именно аспекты, в большей степени, негативно влияют на течение и исходы многоплодной беременности: хориальность, количество плодов, применение ВРТ, возраст, сопутствующая патология или прочие факторы.

Проведенное нами исследование позволило изучить влияние метода наступления многоплодной беременности на ее течение и исходы, в первую очередь, на возникновение угрозы прерывания беременности. Так, среди пациенток с индуцированной ДХДА двойней, по сравнению со спонтанной, статистически значимо чаще ($p < 0,05$) развивались: угроза прерывания беременности в I (59,8% и 36%) и II триместрах (49,2% и 39,7%), начавшийся выкидыш в I (39,8% и 24,6%) и II триместрах (30,8% и 12,9%), поздний выкидыш (3,4% и 0,5%).

При ятрогенном трех- и четырехплодии, по сравнению со спонтанным, также чаще ($p < 0,05$) отмечены: угроза прерывания беременности в I (75,4% и 50%) и II триместрах (84,1% и 50%), начавшийся выкидыш в I (52,5% и 25%) и II триместрах (40,6% и 20%), поздний выкидыш (5,8% и 0%).

Одной из основных причин позднего выкидыша при многоплодии после ВРТ была выполненная у 55 беременных в I триместре редукция эмбриона/эмбрионов: у 53 пациенток до двойни (III группа), у 2 – до тройни (IV группа). Частота позднего выкидыша после редукции плода / плодов составила 14,5% (8 из 55), а длительность беременности – $32,7 \pm 6,7$ нед., что было меньше ($p = 0,03$), чем у беременных без редукции – $34,9 \pm 3,8$ нед. Это

позволило нам расценивать редукцию плода/плодов как фактор высокого риска преждевременных родов при ятрогенном многоплодии.

Анализ факторов риска ПР выявил некоторые различия у беременных со спонтанным и ятрогенным многоплодием. Поздний репродуктивный возраст был фактором риска ПР только при спонтанном многоплодии (OR 2.95; 95% ДИ: 1.45-5.99; $p < 0,05$), в то время как редукции эмбрионов – при индуцированном (OR 1.99; 95% ДИ: 1.03-3.25; $p < 0,05$).

Поскольку эволюционно организм женщины в большей степени приспособлен для вынашивания одного плода, многоплодие у 24-67% беременных предрасполагает к развитию фетоплацентарной недостаточности, следствием которой является ЗР одного плода или обоих плодов (у 50,8-72,1%) [25, 3, 28, 123]. По данным литературы при одноплодной беременности, в том числе после ВРТ, ЗРП возникает в 10 раз реже - у 4,2-8,5% [30, 35, 82, 83, 118].

На большом клиническом материале нами выявлено и статистически обосновано влияние на частоту ЗР плода/плодов характера наступления многоплодия (спонтанное или индуцированное) и числа вынашиваемых плодов. Так, при беременности ДХДА двойней, наступившей после ЭКО, к сроку родоразрешения частота ЗРП была выше (46,2%), чем при спонтанно наступившей беременности ДХДА двойней (38,4%; $p = 0,04$) и при одноплодной беременности после ВРТ (6,9%; $p = 0,001$).

При этом отставание в росте одного плода чаще было диагностировано у пациенток с ятрогенной ДХДА двойней - 34,5% (против 28,4% - в I группе наблюдения; $p = 0,04$), что было обусловлено, в основном, уменьшением массы и площади плаценты одного плода, а также аномальным прикреплением пуповины при многоплодии после ВРТ. Отставание в росте обоих плодов одинаково часто ($p = 0,35$) выявлено у беременных с индуцированным (11,7%) и спонтанным (10%) многоплодием.

Факторами риска развития ЗРП при спонтанной и индуцированной двойне явились ($p < 0,05$): тяжелая степень преэклампсии, анемия тяжелой степени, низкая прибавка веса за беременность, токсикоз первой половины

беременности. Дополнительным фактором риска ЗРП при индуцированном многоплодии было оболочечное прикрепление пуповины - более 2-3 см от края плаценты (OR 2.45; 95% ДИ: 1.34-5.67).

Выраженная ЗР плода/плодов (ПМП менее 3-го перцентиля) у пациенток со спонтанной и индуцированной двойней, как правило, диагностировалась, начиная с 24-28 нед. гестации, поэтому указанные сроки при многоплодии, по нашему мнению, являются определяющими для ранней диагностики ЗРП при УЗИ.

В проведенном исследовании нами не только подтвержден высокий риск ЗР плода/плодов при многоплодной беременности, но и выявлена зависимость частоты этого плацента-ассоциированного осложнения от типа хориальности и этиологии многоплодия при тройне: количество пациенток с ЗР плода/плодов при индуцированной тройне было меньше, чем при спонтанной тройне (45,7% и 56,3%, соответственно), что мы связываем с большой частотой ДХТА троен (у 75%) при естественном зачатии. После ВРТ преобладали трихориальные триамниотические (ТХТА) тройни. При четырехплодной беременности из-за ограниченных возможностей матки для обеспечения роста и развития всех плодов частота ЗРП была высокой вне зависимости от метода наступления беременности: как при спонтанном, так и при многоплодии после ВРТ (75% и 66,7%, соответственно; $p=0,32$).

Таким образом, одним из основных факторов, влияющих на исходы многоплодной беременности, является задержка роста плодов/плодов, хотя ряд авторов считает это приспособительным механизмом, позволяющим увеличить срок гестации на момент рождения за счет уменьшения массы плодов, и называет детей из многоплодной беременности «гипотрофиками от природы» [25, 68, 103, 438].

Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) по данным фетометрии к моменту родоразрешения диагностирован нами у 12,1% наблюдаемых со спонтанной и у 14,8% – с индуцированной

ДХДА двойней ($p=0,12$), что, как правило, обусловлено уменьшением массы и площади плаценты одного из плодов [42, 103].

По нашим данным, дискордантный рост плодов при ДХДА двойне после ВРТ выявлялся, начиная с 23 нед. гестации (6,2%), при спонтанной – с 24 нед. гестации (6%). То есть у пациенток с многоплодием именно в сроки 23-24 нед. необходима тщательная динамическая фетометрия при проведении УЗИ с целью выявления дискордантного роста плодов и определения дальнейшей тактики ведения беременности и родов.

Наши исследования убедительно показали, что метод наступления многоплодной беременности и количество вынашиваемых плодов также влияли на риск развития клинически значимого дискордантного роста плодов. Так, частота данного осложнения была почти в 2 раза больше при беременности 3-4 плодами после ВРТ, чем при спонтанной многоплодной беременности того же порядка (44,9% против 25%, $p<0,05$).

Серьезным осложнением многоплодной беременности является преэклампсия, частота которой в 3,6 раза превышает таковую при одноплодной беременности, что, в первую очередь, объясняется теорией «гиперплацентоза» [75, 94, 409]. Всего в нашем исследовании преэклампсия развилась у 38,4% пациенток с ДХДА двойней, у 58,4% беременных с трех- и четырехплодием. При этом статистически значимых различий по частоте возникновения ПЭ у беременных со спонтанным и наступившем после ВРТ многоплодием не обнаружено ($p>0,05$), как при беременности двумя (40,1% и 35,9%), так и 3-4-мя плодами (60% и 58%, соответственно).

В то же время, ряд авторов, наоборот, выявляли более высокую частоту гипертензивных осложнений после ЭКО [116, 341], что связывали с поздним репродуктивным возрастом пациенток и наличием у них экстрагенитальных заболеваний, являющихся фоном для развития гипертензивных нарушений во время многоплодной беременности. В нашем исследовании поздний репродуктивный возраст (37 и более лет) способствовал развитию тяжелых форм ПЭ как у беременных с индуцированной ДХДА двойней (OR 2,15; 95%

ДИ:1,04-4,45, $p=0,005$), так и со спонтанной (OR 3,37; 95% ДИ:1,33-8,54, $p=0,001$).

Факторами риска развития ПЭ при ДХДА двойне явились: преэклампсия в анамнезе, артериальная гипертензия до беременности, третьи и более роды, ожирение, поздний репродуктивный возраст. Дополнительный фактор риска развития ПЭ при индуцированной двойне – ЭКО с донорскими яйцеклетками (OR 3.05; 95% ДИ:1,37-6,38).

Нами подтверждена роль доплерографии маточного кровотока для прогнозирования такого гестационного осложнения, как преэклампсия. По данным доплерографии дикротическая выемка в одной или обеих МА в середине беременности отмечена у 198 беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней, что указывало на высочайший риск ПЭ. У 77,3% (153 из 198) пациенток с выявленной по данным доплерографии дикротической выемкой в дальнейшем развилась преэклампсия, у 15,2% (30 из 198) - тяжелая степень заболевания. У 4% (8 из 198) беременных тяжелая ПЭ явилась показанием к досрочному родоразрешению в 27-31 нед. в виду манифестации выраженных признаков осложнения. У 56,6% (112 из 198) пациенток с выявленной дикротической выемкой в одной или обеих МА в сроки 28-32 нед. было выявлено отставание в росте плода/плодов. Следовательно, такой критерий как дикротическая выемка может быть использован при прогнозировании плацента-ассоциированных осложнений многоплодной беременности также как и при одноплодной беременности.

Ранняя ПЭ в сроки 20-22 нед. гестации развилась только у беременных с многоплодием после ВРТ: у 6,7% пациенток - с ДХДА двойней и у 4,6% - с тройней и четверней. Важно подчеркнуть, что при спонтанном многоплодии в сроки 20-22 нед. ПЭ не возникла ни в одном из наблюдений. Таким образом, чрезвычайно важно своевременное выявление данного осложнения, в том числе посредством скрининга I триместра на ПЭ, и проведение профилактики преэклампсии у пациенток, беременность у которых наступила при использовании ВРТ.

Помимо более раннего начала ПЭ, нами отмечена бóльшая частота тяжелых форм у пациенток с многоплодием после ВРТ двумя (22,8%) и 3-4-мя плодами (22,6%), чем у пациенток со спонтанным многоплодием двумя (14,3%) и более плодами (6,3%), что, по всей видимости, объясняется более старшим возрастом пациенток, участвующих в программах ЭКО, бóльшей частотой АГ до проведения ЭКО, а также бóльшей выраженностью анемии при ятрогенной многоплодной беременности. Дефицит железа, как известно, приводит к фетоплацентарной недостаточности и уменьшению выработки плацентой гормонов, в первую очередь, прогестерона, обладающего иммуносупрессивными свойствами, что снижает иммунную защиту плаценты к антигенной стимуляции плода, вызывая развитие преэклампсии [84].

При многоплодии из-за снижения содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови, потребности плодов в микроэlemente, а также по причине уменьшения его депонирования, высоких темпов роста плацент и плодов отмечается высокая частота анемии как в первой, так и во второй половине беременности [5, 42, 48]. Наше исследование показало увеличение частоты железодефицитной анемии (ЖДА) при многоплодии, начиная с I триместра, с 23,2% (при двойне) и 34,8% (при тройне и четверне) до 42,4% и 54,1%, соответственно (в III триместре). При одноплодной беременности после ВРТ, а также при спонтанной беременности одним плодом частота анемии была намного меньше (20,7% и 19%-26,9%, соответственно) [2, 18, 64].

Важно отметить, что в сроки 9-12 нед. гестации анемия выявлялась статистически значимо чаще при ятрогенном многоплодии двумя (29,3%) и тремя-четырьмя плодами (37,7%), чем при спонтанном многоплодии того же порядка (19,1% и 25%, соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, при многоплодии после ВРТ наиболее низкий уровень гемоглобина зафиксирован в более ранние сроки ($23,8 \pm 10,8$ нед.), чем при спонтанном многоплодии ($25,4 \pm 6,9$ нед.), что подчеркивает целесообразность своевременного выявления латентного дефицита железа, ЖДА и постоянного контроля уровня

гемоглобина и сывороточного ферритина во время беременности, а также назначения препаратов железа в профилактических и лечебных дозах, начиная с конца первого триместра, всем пациенткам с многоплодием.

Несмотря на проводимую профилактику анемии и антианемическую терапию, у беременных с тяжелой степенью анемии (69 из 758; 9,1%), в 3,2 раза чаще ($p<0,001$), чем у пациенток без анемии, развивалась ЗРП, в 2,8 раза чаще - ПЭ ($p<0,001$), в 2,6 раза чаще ($p<0,001$) произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в 2,3 раза чаще ($p<0,001$) наступали преждевременные роды.

По данным Н.В. Александровой [2], при многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, в 1,8 раза повышается риск развития гестационного сахарного диабета, что согласуется с нашими результатами. ГСД чаще выявлен нами у пациенток с беременностью двойней после ВРТ (у 35 из 257; 13,6%), чем у беременных со спонтанным многоплодием (у 34 из 401; 8,5%). На наш взгляд, это обусловлено высокой частотой эндокринных факторов бесплодия у пациенток, обращающихся к программам ЭКО, а также введением больших доз гормональных препаратов для стимуляции суперовуляции при использовании ВРТ.

Факторами риска развития ГСД при многоплодии после ВРТ были ($p<0,05$): инсулинорезистентность до беременности ($OR=7.67$; 95% ДИ: 3.34-8.15), синдром поликистозных яичников ($OR=5.38$; 95% ДИ: 3.46-7.67), ожирение ($OR=4.34$; 95% ДИ: 2.27-6.79), 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе ($OR=2.56$; 95% ДИ: 2.56-6.15). У 56,2% беременных с ГСД потребовалось назначение болюсного и базис-болюсного режимов инсулинотерапии со сроков 23-34 нед. гестации; у 43,5% ГСД был инсулиннезависимым.

В литературе мнения о возможности проведения родов через естественные родовые пути при многоплодной беременности различного порядка, а также о показаниях к КС неоднозначны [97, 140, 147, 306, 404, 429]. В нашем исследовании с помощью КС были родоразрешены большинство

(58,8%) беременных с ДХДА двойней (спонтанной и индуцированной). Но следует подчеркнуть, что у пациенток с ятрогенной двойней КС проводилось чаще, чем у беременных со спонтанной двойней (80,2% против 45,1%) [$p<0,001$]. В то же время, частота родоразрешения с помощью КС при одноплодной беременности после ВРТ была значительно ниже – 32,8%. При этом частота выполнения планового КС у беременных I группы (спонтанные двойни) составляла 29,3% против 37,9% ($p=0,02$) - в III группе наблюдений (двойни после ВРТ).

При ведении пациенток с многоплодной беременностью акушеры должны учитывать суммарную массу плодов, значительное увеличение которой может приводить к перерастяжению матки, осложненному течению родов и послеродового периода, в первую очередь, повышению частоты гипотонических кровотечений [40, 89, 169, 261].

Учитывая вышесказанное, особое внимание следует уделять критериям «крупного» плода при многоплодии. Нами убедительно показано, что беременных с многоплодием и суммарной массой плодов более 6 кг предпочтительней родоразрешать путем КС. Так, гипотоническое кровотечение в 3 раза чаще ($p=0,01$) отмечено у рожениц I (спонтанная двойня) и III групп (индуцированная двойня) с суммарной массой новорожденных более 6000,0 г (у 12 из 66; 18,2%), чем при суммарной массе новорожденных <6 кг (35 из 583; 6%).

Стоит особо подчеркнуть, что гипотоническое кровотечение у рожениц со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (I и III группы) и суммарной массой новорожденных более 6000,0 г чаще ($p=0,02$) отмечалось после экстренного КС (у 5 из 16; 31,3%), чем после планового КС (2 из 17; 11,8%) и после родов через естественные родовые пути (5 из 33; 15,2%). Следовательно, при двойне (спонтанной и индуцированной) и суммарной массы плодов более 6000,0 г с целью профилактики гипотонического кровотечения целесообразно расширять показания к проведению планового КС.

Показаниями к плановому КС у пациенток со спонтанной и индуцированной двойней, помимо суммарной массы плодов более 6000,0 г (30,9% и 6,3%, соответственно; $p < 0,001$), были: тазовое или поперечное предлежание первого плода (13,8% и 17%; $p = 0,56$), рубец на матке (1,7% и 4,4%; $p = 0,01$), поздний репродуктивный возраст пациентки – старше 37 лет (0% и 15%), длительный анамнез бесплодия (0% и 26,2%), неэффективность предыдущих ЭКО (0% и 21,8%, соответственно). Показаниями к экстренному КС в нашем исследовании были: хроническая гипоксия (30,9% и 28,2%; $p = 0,34$), ЗР плода/плодов (26,5% и 17%; $p = 0,03$), тяжелая ПЭ и отсутствие эффекта от проводимой терапии (1,7% и 1,5%; $p = 0,78$), ПР до 33 недели гестации (5% и 11,1%; $p = 0,02$), первичная слабость родовой деятельности (6,6% и 1,5%; $p = 0,01$).

КС на втором плоде в сроки 32-37 нед. гестации произведено у 9 из 658 (1,4%) беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (I и III группы) в связи с коллизией плодов (3), выпадением пуповины (3), запущенным поперечным положением второго плода после излития вод (3).

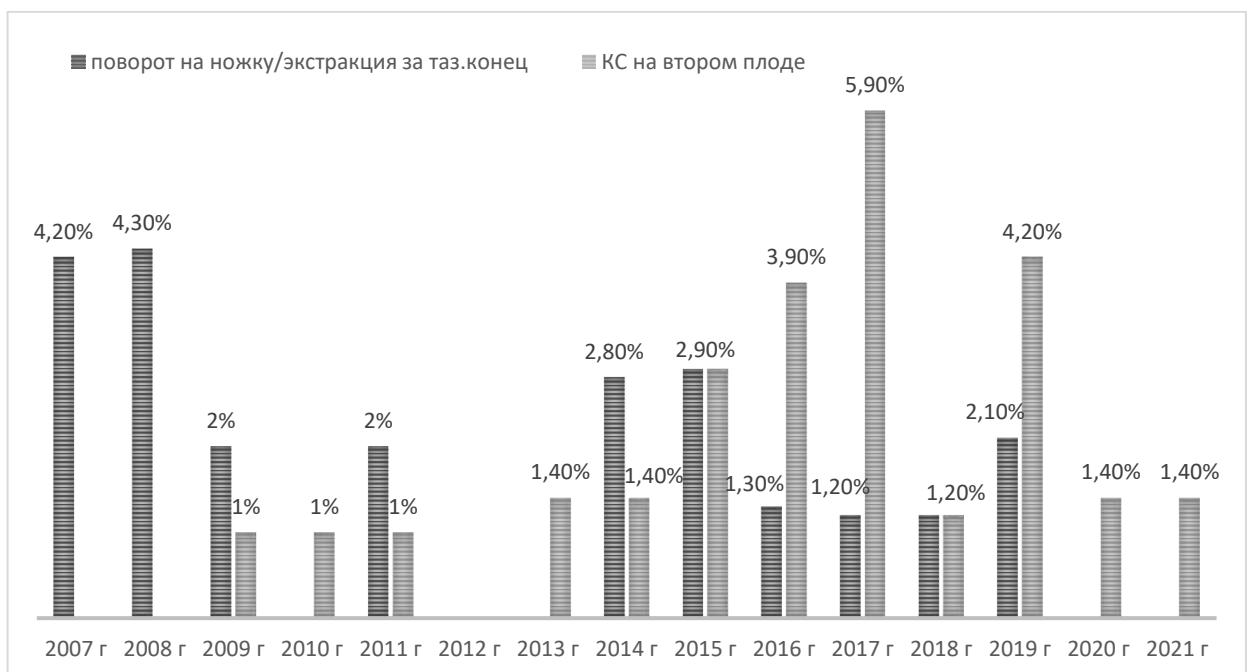


Рис. 5.1. Частота наружно-внутреннего поворота второго плода на ножку / экстракции второго плода за тазовый конец и КС на втором плоде в % от общего числа спонтанных многоплодных родов при ДХДА двойне (ЦПСР)

Стоит отметить, что в ЦПСИР предпочтение отдают КС на втором плоде (в 2019 г. выполнено у 4,2% рожениц, в 2020 и 2021 гг. – у 1,4%), благодаря которому благоприятными были перинатальные исходы для 42,9% новорожденных, а не экстракции второго плода за тазовый конец и наружно-внутреннему повороту второго плода на ножку (в 2017 г. – у 1,2%, 2018 – у 1,2%, 2019 г. – у 2,1%, в 2020 и 2021 гг. – 0%) [рис. 5.1], после применения которых благоприятные перинатальные исходы для новорожденных достоверно ниже - 18,2% ($p < 0,05$).

Следовательно, при затруднении рождения второго плода из двойни и наличии возможности оперативного родоразрешения показано расширение показаний к кесареву сечению на втором плоде.

Особое внимание среди акушеров и неонатологов уделяется состоянию детей от матерей, беременность которых наступила после ВРТ [25, 144, 212, 351]. Ряд авторов отмечали, что состояние новорожденных при многоплодии после ЭКО оценивалось по шкале Апгар как удовлетворительное в 1,6-2 раза реже, чем при спонтанном многоплодии [3, 111].

В нашем исследовании число детей, родившихся в состоянии асфиксии, не различалось в группах наблюдений со спонтанным и наступившем после ВРТ многоплодием одного и того же порядка ($p > 0,05$). Не выявлены нами и различия в частоте дыхательных расстройств у новорожденных из групп спонтанного и индуцированного многоплодия одного и того же порядка ($p > 0,05$). В респираторной поддержке (ИВЛ, СРАР) чаще нуждались дети из индуцированной двойни (17,1% и 18,3%, соответственно), чем новорожденные из спонтанной двойни (11,2% и 12,2%; $p < 0,05$), особенно при гестационном возрасте менее 36 недель. После этого срока гестации потребность в респираторной поддержке резко снижалась в обеих группах наблюдений. Это подтверждает нашу точку зрения, что на состояние детей, в большей степени, влияет не способ наступления беременности, а преимущественно гестационный возраст при рождении, а также количество вынашиваемых плодов, потому что частота асфиксии новорожденных была

статистически значимо ниже у пациенток с одноплодной беременностью после ВРТ, чем у беременных с ятрогенной двойней (13,8% против 24,4%; $p=0,02$).

Нами не выявлены различия между новорожденными из II (спонтанная тройня и четверня) и IV групп (тройня и четверня после ВРТ) по частоте возникновения респираторного дистресс-синдрома, признаков МФН, врожденных пороков развития, необходимости ИВЛ и СРАР, что согласуется с данными литературы [220, 231, 313, 348, 377].

Необходимо также подчеркнуть, что оценка по шкале Апгар у детей из ДХДА двоен, рожденных путем планового КС в сроки 34-36 нед., была статистически значимо ($p=0,01$) выше, чем таковая у детей, рожденных путем экстренного КС и через естественные родовые пути в аналогичные сроки гестации.

Нами подтверждено влияние метода родоразрешения на лабораторные показатели КОС, газов крови и клинического анализа крови у 334 детей, рожденных от 167 пациенток с ДХДА двойней. При естественном родоразрешении, по сравнению с КС, у ребенка, рожденного вторым, чаще, чем у первого, развивался ацидоз, и была статистически значимо больше разница между детьми в показателях кислородной обеспеченности (pO_2 и sO_2) независимо от способа наступления беременности (рис. 5.2), что согласуется с данным литературы [43, 44, 88, 168, 200, 392].

По мнению ряда авторов, одной из причин развития ацидоза у детей, рожденных через естественные родовые пути вторыми, является длительный интервал между рождением детей, превышающий 20-40 минут [149, 163, 172, 267, 287]. Другие исследования показали [136, 299], что длительность интервала не имеет клинического значения, в связи с чем, отсутствует необходимость устанавливать его критическое значение.

В нашем исследовании интервал времени между рождением детей при родах через естественные родовые пути варьировал от 20 до 62 мин, в среднем составляя $26,4 \pm 8,2$ мин. Чем больше был указанный интервал, тем более

выраженным был дефицит буферных оснований и большей величина $p\text{CO}_2$ у ребенка, рожденного вторым из двойни ($p=0,02$). Этот факт можно объяснить резким сокращением объема матки после рождения первого ребенка из двойни, что приводит к снижению маточного кровоснабжения и, возможно, к частичному отделению плаценты у второго плода, изменяя КОС его крови [392].

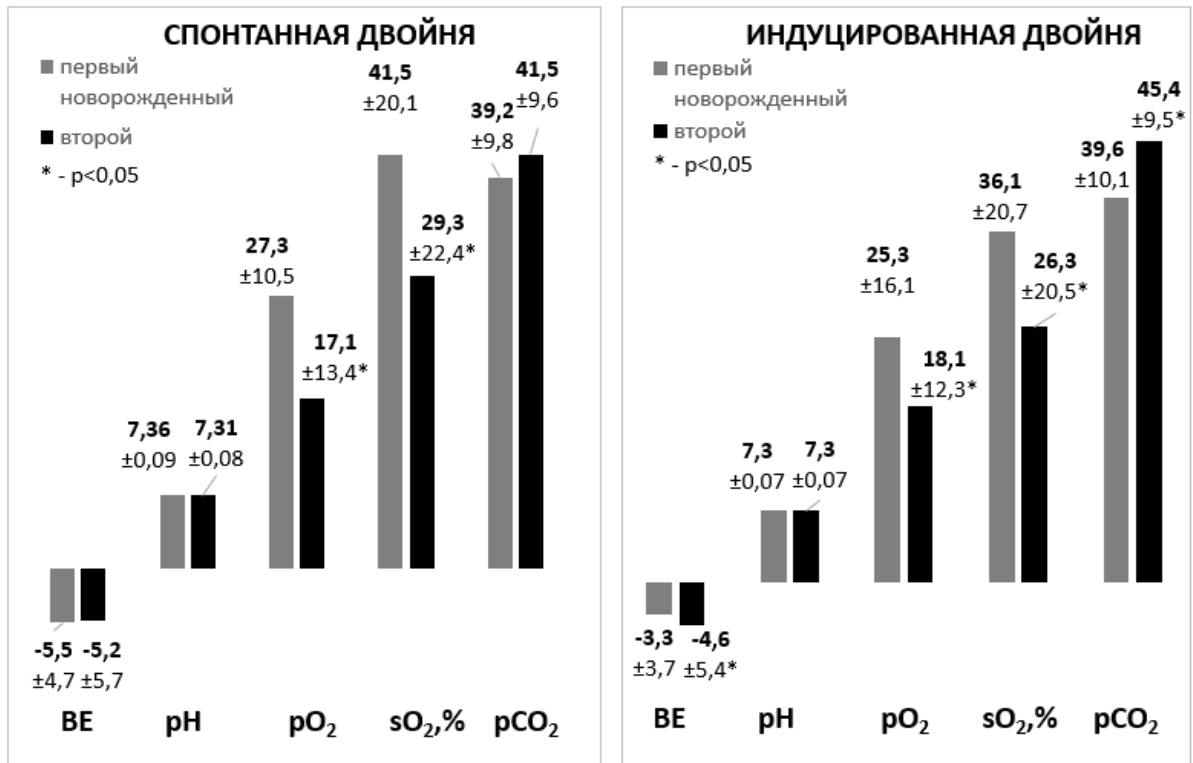


Рис. 5.2. Показатели КОС крови у новорожденных из ДХДА двойни, рожденных через естественные родовые пути

Согласно Клиническим рекомендациям «Многоплодная беременность» [73] интервал между рождением плодов из двойни в 30 минут следует считать оптимальным, так как он ассоциирован с наилучшими исходами для новорожденных. Нами впервые среди отечественных исследований с помощью ROC-анализа определено значение критического интервала между рождением детей и установлено, что критическим является значение порога 40 минут. При этом чувствительность равна 68%, специфичность - 81%. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,738, что говорит об удовлетворительном результате ($p < 0,05$).

В целом у детей, рожденных через естественные родовые пути, чаще определялись признаки метаболического ацидоза, чем при КС (таб. 5.6), независимо от способа наступления беременности из-за периодического нарушения маточно-плацентарного кровообращения по мере развития родовой деятельности и полной его остановкой при пережатии пуповины [33, 39, 65, 66].

В то же время, ведение родов через естественные родовые пути, по сравнению с КС, характеризовалось более высоким уровнем гемоглобина, гематокрита и количеством эритроцитов у новорожденных (таб. 5.6), что можно объяснить активацией компенсаторных механизмов в условиях ацидоза, проявляющихся уменьшением сродства гемоглобина к кислороду (эффект Бора) и способствующих его высвобождению [33].

Таблица 5.6

Показатели крови у новорожденных из ДХДА двойни при различных методах родоразрешения

Показатели крови		спонтанная двойня		индуцированная двойня	
		ЕР	КС	ЕР	КС
Клинический анализ крови	Hb, г/л	192,3±29,1	181,1±28,7*	193,3±28,1	180,2±24,7*
	Ht, %	53,8±6,6	50,1±7,1*	53,4±6,1	50,2±7,5*
	RBC, ×10 ¹² /л	5,5±0,9	5,0±0,9*	5,6±0,8	5,0±0,8*
	PLT, ×10 ⁹ /л	255,2±73,1	254,2±72,5	255,2±73,1	254,2±72,5
	WBC, ×10 ⁹ /л	16,9±7,2	14,2±6,2*	16,7±7,3	14,4±6,8*
КОС и газы крови	pH	7,30±0,08	7,31±0,09	7,30±0,08	7,31±0,09
	BE, ммоль/л	-5,5±5,1	-3,1±4,2*	-4,5±5,1	-2,9±4,2*
	pO ₂ , мм рт.ст.	25,9±11,5	19,1±14,5*	25,5±11,2	19,2±14,1*
	pCO ₂ , мм рт.ст.	39,5±10,1	45,4±9,1*	39,3±10,6	45,8±9,7*
	sO ₂ , %	35,8±22,3	29,2±19,7*	35,4±22,2	29,1±19,2*
	HCO ₃ , ммоль/л	20,2±4,8	23,9±3,5*	20,1±4,4	23,9±3,6*
	tCO ₂ , ммоль/л	21,1±4,5	24,8±3,5*	21,0±4,4	24,9±3,6*

* - p<0,05

С нашей точки зрения интересна оценка параметров КОС крови, выявившая у новорожденных с меньшей массой тела и у маловесных детей (чаще рожденных вторыми), по сравнению с нормотрофиками, более низкие показатели кислородной обеспеченности: pO₂ (19,3±13,6 и 22,6±10,6 мм рт. ст.; p=0,03) и sO₂ (27,9±19,5 и 33,8±20,6%; p=0,04), что является основанием для

выбора оперативного родоразрешения у беременных с ЗР плода/плодов во избежание нарастания ацидоза, более характерного для самопроизвольных родов.

Важной характеристикой перинатальных исходов при многоплодии является частота внутрижелудочковых кровоизлияний [44, 370]. В ряде исследований выявлено, что дети, рожденные в программах ЭКО, имеют повышенный риск развития ВЖК, по сравнению с естественно зачатыми детьми [286, 298]. Мы склонны присоединиться к точке зрения авторов, которые считают, что фактором риска возникновения ВЖК у новорожденных являются не сами ВРТ, а, в большей степени, многоплодие, асфиксия и недоношенность при многоплодной беременности после ВРТ [308, 380].

В проведенном нами исследовании ВЖК I-IV степени у новорожденных чаще выявлены при беременности, наступившей после ВРТ, двумя (4,7%), тремя (25,3%) и четырьмя плодами (50%), по сравнению со спонтанной многоплодной беременностью: 2,5%, 10,9% и 37,5%, соответственно. Это, на наш взгляд, обусловлено более высокой частотой очень ранних и ранних ПР у беременных, участвующих в программах ЭКО.

Фактором риска развития ВЖК II-IV степени у новорожденных, как следствия перинатальной гипоксии-ишемии, был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 нед. гестации (OR 3,34; 95% ДИ: 1,59-6,23). Частота возникновения ВЖК была обратно пропорциональна массе тела новорожденного ($p < 0,05$). Интересно, что в целом частота ВЖК I-IV степени статистически значимо не отличалась у детей, родившихся через естественные пути, и путем КС, выполненной как экстренно, так и в плановом порядке, в аналогичные сроки гестации ($p > 0,05$). Но тяжесть поражений ЦНС была более выражена (ВЖК III-IV степени) при естественном родоразрешении, чем при КС как при спонтанной двойне (1,4% и 0,8%; $p = 0,01$), так и при индуцированной (5,2% и 1,4%; $p = 0,01$). Следовательно, абдоминальное оперативное родоразрешение у беременных с ДХДА двойней в сроки до 33 нед. гестации снижает тяжесть внутрижелудочковых кровоизлияний при

многоплодии, по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути.

Анализ лабораторных показателей крови при различных методах родоразрешения у новорожденных из спонтанной и индуцированной ДХДА двойни (I и III группы) с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС показал, что у детей с ВЖК значения рН и количество тромбоцитов были ниже ($p < 0,05$), а дефицит оснований больше, чем у детей без ВЖК, что согласуется с данными литературы [234, 368, 370] и объясняется нарушениями функционирования ионных каналов мембран и сдвигом ионного гомеостаза из-за лактат-ацидоза, приводящими к увеличению концентрации кальция, запускающего множество деструктивных процессов [44, 370]. Именно в связи с вышесказанным во избежание возникновения ВЖК при преждевременных родах, признаках хронической гипоксии плода и ЗР плода/плодов целесообразно расширение показаний для оперативного родоразрешения.

Оценка физического развития детей при многоплодии нередко проводится на основании нормативов, разработанных для новорожденных от одноплодной беременности, что затрудняет выявление маловесных для гестационного срока детей, приводя к нерациональной тактике ведения новорожденных из многоплодной беременности. Наше исследование еще раз убедительно показало, что масса новорожденных из двойни и значения пондералового индекса на 9,7%-14,9% и 8,5%-18,8%, соответственно, меньше ($p < 0,05$), чем у детей от одноплодной беременности, независимо от гестационного возраста при рождении и метода наступления беременности (спонтанная или индуцированная).

Кроме того, следует учитывать, что у доношенных детей из спонтанной двойни, по сравнению с таковыми из индуцированной двойни (207), больше масса тела ($2747,5 \pm 342,3$ и $2691,6 \pm 318,4$ г, соответственно; $p = 0,02$), массоростовой показатель ($56,6 \pm 5,4$ и $55,9 \pm 5,1$; $p = 0,03$) и окружность груди ($31,6 \pm 1,7$ и $31,2 \pm 1,7$ см; $p = 0,03$). Суммарная масса детей 6000 г и более в 2,6 раза чаще выявлялась в I группе: 7,1% против 2,7% - в III группе ($p < 0,001$).

Нами в 2004 году впервые среди отечественных исследований [38] разработаны процентильные таблицы значений массы тела, пондералового индекса, роста, окружностей головы и груди новорожденных из спонтанной дихориальной двойни в зависимости от гестационного возраста при рождении (от 32 до 39 нед.), которые легли в основу нормативов физического развития детей при многоплодии. Позже процентильные шкалы показателей массы тела, окружности головы и груди для новорожденных из спонтанной ДХДА двойни были описаны и другими авторами [15, 81].

В настоящей работе впервые разработаны процентильные шкалы показателей массы новорожденных из индуцированной двойни и тройни, позволяющие обосновать критерии нормального роста ребенка и рождения маловесных для гестационного срока детей, определить рациональную тактику их дальнейшего ведения в неонатальном периоде и избегать ложноположительных результатов при выявлении маловесных детей при многоплодии, что нередко отмечается при применении стандартов физического развития детей из одноплодной беременности.

Интересным, на наш взгляд, является оценка влияния метода наступления беременности на параметры физического развития новорожденных из троен. У детей из троен, родившихся в результате применения ВРТ в 34-36 нед. беременности, были больше вес, рост, массо-ростовой показатель, окружность головы и груди, чем у новорожденных из спонтанных троен, что согласуется с данными ряда других авторов [377] и, на наш взгляд, объясняется большей частотой ДХТА у спонтанных троен (75%), по сравнению с индуцированными тройнями. При этом, у детей из индуцированной тройни, родившихся в сроки 31-34 нед. гестации, масса ($1756,1 \pm 314,9$ г) была больше, чем у детей, родившихся в эти же сроки от четырехплодной беременности: $1632,1 \pm 222,8$ г ($p < 0,05$).

Много споров среди ученых идет вокруг частоты врожденных пороков у детей, рожденных в результате применения ВРТ. Это касается как одноплодной, так и многоплодной беременности. В некоторых работах

выявлена взаимосвязь проведения ВРТ с последующим формированием пороков развития у детей [309, 326]. А. Pinborg et al. [340] в результате длительных наблюдений показали, что в последние годы прослеживается тенденция к снижению частоты пороков развития у детей, рожденных в результате применения ВРТ, что связано, по мнению авторов, не только с совершенствованием технологий и развитием пренатальной диагностики, но и с сокращением длительности бесплодия и более молодым возрастом родителей. Мы склонны согласиться с мнением А. Pinborg [340], учитывая, что в нашем исследовании различий по частоте пороков развития между детьми из спонтанных и индуцированных ДХДА двоен (3,1% и 3,7%; $p=0,32$), а также новорожденных из спонтанной и наступившей после ВРТ беременности 3-мя и более плодами (4,4% и 4,8%; $p=0,78$) не выявлено.

Многими клиницистами обнаружено влияние числа вынашиваемых плодов на частоту перинатальных потерь, которая достигает при тройне – 3,3-12,1% и четверне – 28,4-30% [183, 321, 348, 369]. Это совпадает с нашими результатами: 8,5% - при тройне, 14,3% - при четверне; количество перинатальных потерь в нашем исследовании при ДХДА двойне достоверно меньше (4%; $p<0,05$).

Особый интерес вызывает вопрос, повышается ли уровень перинатальной смертности при использовании ВРТ [338]. В исследовании R. Klemetti et al. [270] было показано, что перинатальная смертность была выше при многоплодии после ВРТ, чем при спонтанном многоплодии. В то же время, S.R. Murray et al. [318] в своей работе указали, что непосредственно ВРТ не влияют на этот показатель, подчеркивая связь перинатальной смертности при многоплодии, в первую очередь, с недоношенностью. Этот факт подтвержден и в нашей работе – недоношенность была фактором риска перинатальных потерь как при спонтанном ($OR=9.34$; 95% ДИ: 6.34-13.14; $p<0,05$), так и при индуцированном многоплодии ($OR=8.07$; 95% ДИ: 6.05-12.55; $p<0,05$).

Помимо недоношенности, другими факторами риска перинатальных потерь как при спонтанном, так и при индуцированном многоплодии были

($p < 0,05$): внутриутробная гипоксия, выраженная ЗР плода/плодов и анемия тяжелой степени; дополнительные факторы риска при ятрогенном многоплодии – угроза прерывания беременности ($OR=3.27$; 95% ДИ: 1.45-7.12) и ПЭ тяжелой степени ($OR=2.57$; 95% ДИ: 1.15-4.44). Как следствие, в нашем исследовании перинатальные потери были больше при наступившей в результате ВРТ беременности двойней (6,6%), тройней и четверней (10,1%), чем при спонтанном многоплодии (2,4% и 6,3%, соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, наши исследования еще раз убедительно показали, что пациентки с многоплодной беременностью после ВРТ входят в группу высокого риска по развитию гестационных осложнений. Благодаря разработанному нами дифференцированному подходу к тактике ведения беременности и родов у пациенток с многоплодием после ВРТ за последние 8 лет (с 2013 по 2021 гг.) в ЦПСИР удалось снизить частоту ПР при ятрогенном многоплодии в 2 раза – с 61% до 29,8% [рис. 5.3].

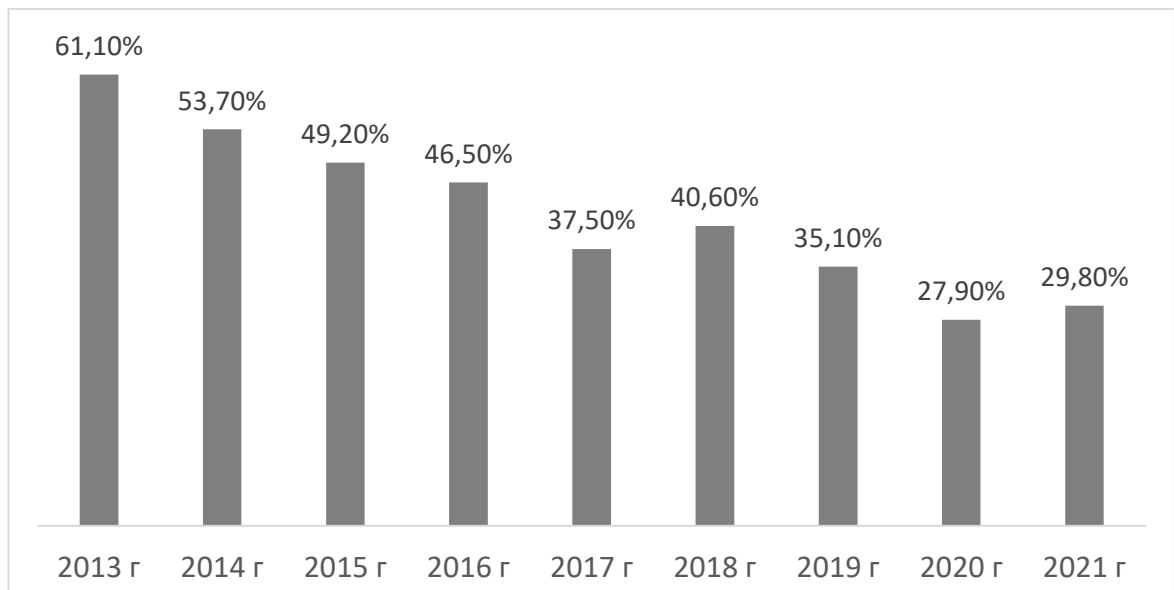


Рис. 5.3. Частота преждевременных родов при индуцированной ДХДА двойне (ЦПСИР)

За последние 5 лет отмечено и снижение частоты тяжелой асфиксии новорожденных из индуцированной ДХДА двойни - с 2,3% до 0% и показателя перинатальной смертности – с 17,2‰ до 0‰.

Для оценки влияния количества перенесенных эмбрионов на течение и исходы индуцированной беременности, нами проведен сравнительный анализ

частоты гестационных осложнений и оперативного родоразрешения у пациенток с беременностью после ВРТ одним и двумя плодами. Перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, существенно снижал частоту практически всех гестационных осложнений: анемия (21% против 41,6%), ИЦН (5,2% против 17,1%), ранние ПР в 22-31 нед. (0% против 13,2%), ПР в 31-37 нед. (14,3% против 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% против 46,2%), ПЭ (17,2% против 35,9%), частота КС (32,8% против 80,2%), перинатальные потери (0% против 6,6%).

Кроме того, при индуцированной одноплодной беременности, по сравнению с ятрогенной беременностью двойней, была меньше частота рождения детей в асфиксии (13,8% и 24,4%, соответственно), с СДР (27,9% и 42,8%) и МФН (32,8% и 41,1%) новорожденных, а также потребность в ИВЛ (10,3% и 17,1%) и СРАР (10,3% и 18,3%).

Таким образом, не способ наступления беременности, а, в большей степени, число развивающихся плодов и, конечно же, связанные с этим гестационный возраст при рождении, недоношенность и выраженная ЗР плода/плодов определяли перинатальные исходы.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с индуцированной ДХДА двойней, по сравнению с беременными со спонтанной ДХДА двойней, отмечается большая частота гестационных осложнений ($p < 0,05$): ЖДА в I-м триместре (29,3% против 19,1%, соответственно), поздний выкидыш (3,4% против 0,5%), ИЦН (17,1% против 5,2%), ПР (59,5% против 40,9%), в том числе экстремально ранние ПР (4,6% против 10,6%), ЗР плода/плодов (46,2% против 38,4%), маловодие (6,6% против 2,7%), ГСД (13,6% против 8,5%), перинатальные потери (6,6% против 2,4%)

2. При трех- и четырехплодной беременности после ВРТ, по сравнению со спонтанной, выше частота угрозы прерывания беременности в I-м (75,4% и 50,0%) и II-м триместрах (84,1% и 50,0%), начавшегося выкидыша в I-м (52,5% и 25,0%) и II-м триместрах (40,6% и 20,0%), позднего выкидыша (5,8% и 0%), анемии в I-м триместре (37,7% и 25,0%), многоводия (3,2% и 0%), дискордантного роста плодов (44,9% и 25,0%), ГСД (15,4% и 5,0%), перинатальных потерь (10,1% и 6,3%)

3. Внедрение разработанных нормативных шкал и процентильных таблиц предполагаемой массы плода (ПМП) и массы новорожденных из спонтанных и индуцированных ДХДА двоен позволяет оценить течение беременности и оптимизировать тактику ведения родов, своевременно диагностировать задержку роста плода/плодов (38,4% и 46,2%, соответственно) и маловесных для гестационного возраста новорожденных (34,1% и 41,5%)

4. Разработанные нормативные шкалы и процентильные таблицы пульсационного индекса в сосудах системы мать-плацента-плод у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней позволяют определить группы риска неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозировать исходы многоплодной беременности (ЗР плода/плодов – 89,6% и 90,0%, преэклампсия – 77,9% и 79,2%, экстремально ранние и ранние преждевременные роды в сроки 22-32 недель гестации – 61,0% и 63,1%,

рождение маловесных для гестационного возраста детей – 84,4% и 85,4%, соответственно)

5. Использование разработанных процентильных таблиц прибавки веса у пациенток с двойней способствует выявлению беременных группы риска по развитию задержки роста плодов

6. Факторами риска ПР при двойне после ВРТ являются: ИЦН, невынашивание в анамнезе, угроза прерывания беременности, тяжелая ПЭ, редукция эмбриона/эмбрионов; факторы риска ЗР одного или обоих плодов: тяжелая форма преэклампсии, ЖДА тяжелой степени, прибавка веса за беременность менее 10‰, токсикоз первой половины беременности, оболочечное прикрепление пуповины - более 2-3 см от края плаценты; факторы риска развития ПЭ: поздний репродуктивный возраст (37 и более лет), ПЭ в анамнезе, артериальная гипертензия до беременности, высокий паритет (4-е и более роды), ожирение, ЖДА, ЭКО с донорской яйцеклеткой. Перинатальные потери при многоплодии после ВРТ обусловлены выраженной ЗР плода/плодов, внутриутробной гипоксией, недоношенностью, анемией тяжелой степени, угрозой прерывания беременности и тяжелой ПЭ

7. При родоразрешении через естественные родовые пути интервал времени между рождением первого и второго плода не должен превышать 40 минут. Увеличение интервала между рождением детей более 40 минут способствует нарастанию метаболического ацидоза и ухудшению перинатальных исходов

8. Дифференцированный подход к тактике ведения беременности и родов у пациенток с многоплодием после ВРТ позволил снизить частоту осложнений беременности, в том числе преждевременных родов (с 61,0% – в 2013 г до 29,8% – в 2021 г), и частоту перинатальных потерь (с 17,2‰ – в 2016 г до 0‰ – в 2021)

9. На перинатальные исходы при беременности после ВРТ влияет число развивающихся плодов. Одноплодная беременность после ВРТ характеризуется меньшей частотой гестационных осложнений по сравнению

с индуцированной двойней ($p < 0,05$): ранние ПР в 22-31 недель (0% против 13,2%), ПР в 31-37 недель (14,3% против 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% против 46,2%), ПЭ (17,2% против 35,9%), частота КС (32,8% против 80,2%), перинатальные потери (0% против 6,6%)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления нарушения роста плода/плодов при спонтанном и индуцированном многоплодии целесообразно использовать разработанные соответствующие процентильные таблицы ПМП для плодов из двоен и троен

2. Пациенткам с многоплодной беременностью, особенно после ВРТ, требуется тщательный динамический контроль за ростом плодов для своевременного выявления ЗРП и клинически значимого дискордантного роста плодов. Сроки 23-24 недель являются важными для выявления дискордантного роста плодов, сроки 24-28 недель гестации – для ранней диагностики выраженной ЗР плода/плодов (ПМП $< 3\%$)

3. Для выявления нарушений гемодинамики в системе МПП и оценки состояния плодов при многоплодии необходимо применение построенных нами процентильных кривых значений ПИ в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плодов в зависимости от гестационного возраста

4. У беременных с многоплодием необходима антенатальная УЗ диагностика патологического прикрепления пуповины (особенно оболочечного), доказанного фактора риска развития ЗРП, гипоксии плода и, как следствие, ухудшения перинатальных исходов

5. Для пациенток с многоплодием целесообразно использование разработанных процентильных таблиц прибавки веса беременными

6. При родоразрешении беременных с двойней через естественные родовые пути во избежание развития метаболического ацидоза у второго плода интервал между рождением детей не должен превышать 40 минут

7. При затруднении рождения второго плода из двойни и наличии возможности оперативного родоразрешения показано расширение показаний к кесареву сечению на втором плоде

8. При многоплодной беременности и суммарной массе плодов более 6000,0 г для снижения риска гипотонического кровотечения родоразрешение следует проводить путем кесарева сечения

9. Для оценки физического роста детей из двойни и тройни целесообразно использовать разработанные нами процентильные таблицы для новорожденных, что способствует рациональной тактике их дальнейшего ведения в неонатальном периоде

10. С целью снижения частоты гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов многоплодной беременности в программах ЭКО рекомендуется перенос одного эмбриона

11. Учитывая высокую частоту гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов индуцированной многоплодной беременности, в программах ЭКО рекомендуется перенос одного эмбриона

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Айламазян, Э.К. Акушерство : учебник / Э.К. Айламазян и соавт. - 9-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 704 с.
2. Александрова, Н.В. Состояние системы мать-плацента-плод, течение и исходы беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий : дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Александрова Наталья Владимировна. – М., 2013. – 225 с.
3. Аржанова, О.Н. Причины акушерских осложнений у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / О.Н. Аржанова, Ю.М. Пайкачева, Р.В. Капустин и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 25-33.
4. Атласов, В.О. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после экстракорпорального оплодотворения [Электронный ресурс] / В.О. Атласов, Г.В. Долгов, Н.А. Куликова и соавт. // Материалы конференции. – СПб. – Режим доступа: http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art10_ak_2005.htm.
5. Ахмадеев, Н.Р. Возможности снижения кровопотери во время и после многоплодных родов / Н.Р. Ахмадеев, Ф.И. Фаткуллин, Г.Р. Хайруллина и соавт. // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97. – № 6. – С. 934-938.
6. Бабушкин, И.А. Синдром фето-фетальной гемотрансфузии / И.А. Бабушкин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 4-12.
7. Баринов, С.В. Опыт ведения беременных группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного пессария и серкляжа / С.В. Баринов // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 140-148.
8. Бахтиарова, В.О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственного осеменения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.01 / Бахтиарова Вера Олеговна. – М., 1993. – 22 с.
9. Бейк, Е.П. Роль преимплантационного генетического скрининга в повышении эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста / Е.П. Бейк, О.Е. Коротченко, А.Д. Гвоздева и соавт. // Акушерство и гинекология. - 2018. – № 4. – С. 78-84.
10. Беспалова, О.Н. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 157–168.

11. Беспалова, О.Н. Эффективность неинвазивного пренатального тестирования при многоплодии: систематический обзор и метаанализ / О.Н. Беспалова, М.Г. Бутенко, Пачулия О.В. и соавт. // Акушерство и Гинекология. - 2021. - № 7. – С. 10.-18
12. Болотских В.М., Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов : автореф. дисс. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Болотских Вячеслав Михайлович. – СПб., 2013. – 258 с.
13. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения / В.М. Болотских, Ю.П. Милютин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – вып. 4. – С. 104-116.
14. Болотских, В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод: этиология, патогенез, диагностика, тактика ведения беременности и родов, профилактика / В.М. Болотских, Э.К. Айламазян // Учебно-методическое пособие. – СПб, 2014. - 29 с.
15. Бондаренко, К.Р. Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. и др. Центильные номограммы для оценки массы и длины новорожденных при многоплодной беременности / К.Р. Бондаренко, П.А.Кузнецов, Л.С. Джохадзе и соавт. // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3. - № 1. – С. 20–25.
16. Бондаренко, Н.Н. Мегацистис в I триместре беременности при монохориальной моноамниотической двойне у одного из плодов - спорный вопрос в отношении перинатального исхода для второго плода / Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Андреева, А.Н. Филипчук и соавт. // Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 116-119.
17. Боярский, К.Ю. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных / К.Ю. Боярский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII. – вып. 4. – С. 73-75.
18. Вазенмиллер, Д.В. Анемия при беременности: распространенность, диагностика, способы коррекции / Д.В. Вазенмиллер, Д.Е. Омертаева, Л.Б. Айтишева и соавт. // Медицина и экология. – 2018. – № 2. – С. 8-22.
19. Висаитова, М.Б. Течение беременности и родов, перинатальные исходы при двойне : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Висаитова Малика Булатовна. – М., 2003. – 104 с.
20. Герасимова, А.А. Ультразвуковые критерии состояния шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при двойне : дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.01 / Герасимова Анастасия Альлеровна. – М., 2005. – 108 с.

21. Горбунов, А.Л. Клиническое значение доплерометрии в оценке плодово-плацентарного кровообращения при неосложненной беременности и фето-плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.01 / Горбунов Андрей Львович. – М., 1988. – 22 с.
22. Гугушвили, Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения беременности и родов при задержке роста плода : дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.01 / Гугушвили Нино Александровна. – М., 2014. – 175 с.
23. Дементьева, Г.М. Оценка физического развития новорожденных : Пособие для врачей / Г.М. Дементьева; Моск. науч.-исслед. ин-т педиатрии и дет. хирургии М-ва здравоохранения Рос. Федерации. - М., 2000. - 25 с.
24. Демидов, В.Н. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) / В.Н.Демидов, Б.Е. Розенфельд, С.М. Воеводин и соавт. // В кн.: Клиническая визуальная диагностика. Под ред. В.Н. Демидова, Е.П. Затикина. - М. : ТриадаХ, 2000; Вып. 1. – С. 3–18.
25. Доброхотова, Ю.Э. Диссоциированный рост плодов при двойне. Серьезная патология или вариант нормы? / Ю.Э. Доброхотова, П.В. Козлов, П.А. Кузнецов и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 1. – С. 5-9.
26. Доброхотова, Ю.Э. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при многоплодной беременности. Дискуссионные вопросы / Ю.Э. Доброхотова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 11. – С. 10-15.
27. Евсюкова, И.И. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО / И.И. Евсюкова, Н.А. Маслянюк // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11. – № 2. – С. 49-53.
28. Егорова, А.Т. Сравнительная оценка течения беременности при индуцированном и спонтанном многоплодии / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Майсеенко и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 3. – С. 40-43.
29. Егорова, А.Т. Течение беременности и родов при спонтанном многоплодии и одноплодной беременности. Серия Медицина / А.Т. Егорова, Н.И. Руппель, Д.А. Майсеенко и соавт. // Фармация. – 2015. – Т. 207. – № 10. – Выпуск 30. – С. 75-80.
30. Железова, М.Е. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности / М.Е. Железова, Т.П. Зефирова, С.С. Канюков // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 8-14.

31. Жуцзыгули, А. Возраст и индекс массы тела как факторы женского бесплодия и отрицательных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий / А. Жуцзыгули, Н.Н. Рухляда // Акушерство и Гинекология. - 2021. - №2. – С. 21-26
32. Захарова, Л.И. Амбулаторная неонатология: формирование здоровья ребенка первого года жизни / Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Н.С. Кольцова // Практик. руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей. - М. : Медпрактика, 2014. – 254 с.
33. Зеленко, Е.Н. Параметры КОС и кислородного статуса крови пуповины при физиологических родах / Е.Н. Зеленко, С.Л. Воскресенский, Г.А. Шишко и соавт. // Охрана материнства и детства. – 2012. – Т. 19. – № 1. – С. 45-48.
34. Иакашвили, С.Н. Ультразвуковая и лабораторная диагностика плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения в зависимости от формы бесплодия / С.Н. Иакашвили, П.М. Самчук // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017.– Т. 17. – № 6. – С. 44-48.
35. Игнатко, И.В. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода / Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А. и соавт. // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 195. - № 12. – С. 91-97.
36. Калашников, С.А. Диагностическое и прогностическое значение доплерометрии кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных с ОПГ-гестозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.01 / Калашников Сергей Аркадьевич. – М., 1994. – 23 с.
37. Калашников, С.А. Особенности гемодинамики в системе мать–плацента–плод у беременных с двойней / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2006. – Т. 10. – № 5. – С. 21–26.
38. Калашников, С.А. Оценка физического развития новорожденных из двойни / С.А. Калашников, Р.В. Зябликова, Л.Г. Сичинава и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 55-58.
39. Калашников, С.А. Показатели кислотно-основного состояния и газовый состав крови новорожденных при многоплодной беременности / С.А. Калашников // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 6. – С. 612–621.
40. Калашников, С.А. Течение и исходы многоплодной беременности, наступившей при использовании вспомогательных репродуктивных

технологий / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава // Акушерство и гинекология. – 2020. – №10. – С. 71-77.

41. Калашников, С.А. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, А.А. Герасимова, С.А. Калашников и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 11-14.
42. Касимова, О.В. Монохориальные двойни: как снизить перинатальные потери? / О.В. Касимова, В.Н. Гряшенко, О.С. Гундарева // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 227-231.
43. Кинжалова, С.В. Особенности ранней неонатальной адаптации новорожденных от матерей с артериальной гипертензией при беременности / С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, С.В. Бычкова и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 54–58.
44. Кирьяков, К.С. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных / К.С. Кирьяков, Р.Б. Хатагова, Е.В. Тризна и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 40-45.
45. Киселева, М.А. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий / М.А. Киселева // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2016. – № 1. – С. 32-36.
46. Коваленко, Т.С. Истмико-цервикальная недостаточность при многоплодной беременности / Т.С. Коваленко, М.А. Чечнева, М.В. Капустина и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога». – 2018. – Т. 18. – № 1. – С. 144-150.
47. Козлов, П.В. Профилактика перинатальной заболеваемости при поздних преждевременных родах / П.В. Козлов, Н.Ю. Иванников, П.А. Кузнецов и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 6. – С 80-85.
48. Коноводова, Е.Н. Алгоритм диагностики и лечения беременных и родильниц с железодефицитными состояниями / Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлев, Н.А. Якунина и соавт. // РМЖ. Мать и дитя. – 2011. – Т. 19. – № 1. – С. 59.
49. Королева, Е.Б. Перипартальная кардиомиопатия. Диагноз, прогноз, значение для материнской смертности / Е.Б. Королева, А.А. Востокова // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 9. – № 4. – С. 82-86.

50. Коротченко, О.Е. Роль преимплантационного генетического скрининга в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с привычным невынашиванием беременности / О.Е. Коротченко, Н.В. Долгушина, А.Г. Сыркашева и соавт. // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – № 2. – С. 50-55.
51. Коротченко, О.Е. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием / О.Е. Коротченко, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 64-69.
52. Корсак, В.С. Регистр центров ВРТ России. Отчет РАРЧ за 2011 г. / В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2013. – № 5. – С. 7-21.
53. Корсак, В.С. Отчет регистра ВРТ за 2015 год / В.С. Корсак // В кн. : Материалы XXVII международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – СПб, 2017. – 98 с.
54. Корсак, В.С. Отчет регистра ВРТ за 2018 год. / В.С. Корсак. – СПб, 2020. – 80 с.
55. Косовцова, Н.В. Селективный феноцид при осложненном течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины / Н.В. Косовцова, Н.В. Башмакова, Т.В. Маркова и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 45-50.
56. Костюков, К.В. Монохориальная многоплодная беременность: патогенез, диагностика осложнений и тактика лечения : автореф. дис. ...доктор. мед. наук : 14.01.01 / Костюков Кирилл Витальевич. – М., 2020. – 46 с.
57. Костюков, К.В. Оценка влияния на перинатальные исходы типа плацентации при беременности двойней, осложненной дискордантным ростом плодов / К.В. Костюков, К.А. Гладкова, О.В. Ионов // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15. - № 1. – С. 51–60.
58. Костюков, К.В. Оценка перинатальных исходов при дискордантном весе новорожденных из двойни / К.В. Костюков, О.В. Ионов, М.Н. Шакая // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 78-84.
59. Краснопольский, В.И. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, М.В. Капустина и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9. – № 2. – С. 79-82.
60. Кулаков, В.И. Преждевременные роды-тактика ведения с учетом сроков гестации / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.М. Сидельникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 13–18.

61. Курцер, М.А. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки / М.А. Курцер, О.В. Азиев, А.В. Панин и соавт. // Акушерство и Гинекология. – 2017. – №5. – С. 58-62.
62. Ларькин, Д.М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ларькин Дмитрий Михайлович. – Челябинск, 2016 г. — 114 с.
63. Литвиненко, И.А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом : дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / Литвиненко Инесса Анатольевна. – М., 2012 г. – 129 с.
64. Логутова, Л.С. Анемия у беременных: вопросы этиологии, диагностики и лечения / Л.С. Логутова // РМЖ. – 2016. – № 5. – С. 290–293.
65. Луканская, Е.Н. Параметры кислотно-основного состава и концентрации глюкозы крови в сосудах пуповины при хронической гипоксии плода после оперативного родоразрешения / Е.Н. Луканская // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 67-71.
66. Луканская, Е.Н. Параметры КОС крови пуповины после родов через естественные родовые пути / Е.Н. Луканская, Т.А. Сержан, М.В. Артюшевская и соавт. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 43-46.
67. Макацария, А.Д. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева и соавт. // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33. – № 6. – С. 99–109.
68. Макацария, Н.А. Монохориальная многоплодная беременность / Н.А. Макацария // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2014. – Т. 8. – № 2. – С. 126-130.
69. Мальгина, Г.Б. Сверххранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Б. Мальгина, А.Ф. Фассахова, Т.Б. Третьякова и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 44-49.
70. Манухин, И.Б. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов - современное состояние проблемы / И.Б. Манухин, С.В. Фириченко, Л.У. Микаилова и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 3. – С. 9-15.
71. Маркова, Т.В. Селективная задержка роста одного плода из монохориальной двойни: современные методы ведения / Т.В. Маркова, Н.В. Косовцова, А.Н. Чуканова и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 3. – С. 42-47.

72. Мелкозерова, О.А. Современные технологии подготовки пациенток с патологией эндометрия вирусной этиологии к применению программ вспомогательных репродуктивных технологий / О.А. Мелкозерова, Н.В. Башмакова, А.В. Есарева и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 1. – С. 19-24.
73. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2021. Режим доступа: file:///C:/Users/olgap/AppData/Local/Temp/2021_02.pdf
74. Михайлов, А.В., Заманаева Ю.В. Психологический портрет беременных при различных осложнениях многоплодной беременности / А.В. Михайлов, Ю.В. Заманаева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - Т. 70. - № 6. - С. 49–62.
75. Моисеева, И.В. Оценка эффективности экстракорпорального оплодотворения при селективном переносе одного эмбриона / И.В. Моисеева, О.В. Тюмина, В.А. Мельников и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 65-71.
76. Морохотова Л.С. Акушерские и перинатальные осложнения у беременных с сахарным диабетом 2 типа : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Морохотова Людмила Семеновна. – М., 2017 г. – 156 с.
77. Мусатова, Е.В. Тестовая биопсия как этап контроля качества преимплантационной генетической диагностики / Е.В. Мусатова, Я.В. Софронова, С.А. Сергеев и соавт. // Проблемы репродукции. – 2017. – № 3. – С. 86-89.
78. Некрасова, Е.С. Стандартизация ультразвукового исследования при монохориальной двойне в центрах первого и второго уровней / Е.С. Некрасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 105-109.
79. Неудахин Е.В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии у новорожденных и детей раннего возраста. : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 1992. 382 с.
80. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности / К. Николаидес, А. Михайлова, Е. Некрасова. – СПб. : ИД «Петрополис», 2003. – 144 с.
81. Новикова, С.В. Параметры физического развития плодов и новорожденных при беременности двойней / С.В. Новикова, В.А. Туманова, А.А. Жарова и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 4. – С. 53-57.
82. Папышева, Е.И. Значимость переноса одного эмбриона в улучшении перинатальных исходов после экстракорпорального оплодотворения /

- Е.И. Папышева, А.Г. Коноплянников, Л.Г. Сичинава и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19. – №1. – С. 52–57.
83. Папышева, Е.И. Значимость прегравидарной подготовки и переноса одного эмбриона в улучшении перинатальных исходов : дис. ...канд. мед. наук : 14.01.01 / Папышева Елена Игоревна. – М., 2020 г. – 189 с.
 84. Петров, Ю.А. Железодефицитная анемия у беременных / Ю.А. Петров, А.Э. Горяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5 (часть 1) – С. 240-244
 85. Подзолкова, Н.М. Беременность после экстракорпорального оплодотворения: особенности клинического течения и исходы / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.Н. Полетова и соавт. // Проблемы репродукции. – 2017. – № 1. – С. 103-109.
 86. Практические рекомендации ISUOG: роль ультразвукового исследования при ведении беременности двойней // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 2. – С. 70-103.
 87. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010190041>
 88. Приходько, А.М. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода / А.М. Приходько, А.Ю. Романов, Д.А. Шуклина и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 93-97.
 89. Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.05.2014 №15-4/10/2-3881 [Электронный ресурс]. – 2016. Режим доступа: <http://www.transfusion.ru/2015/06-19-2.pdf>.
 90. Прохорова, В.С. Особенности развития функций центральной нервной системы у плодов при многоплодной беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / 14.00.16. / Прохорова Виктория Сергеевна. – СПб., 2002. – 125 с.
 91. Рабаданова, А.К. Потеря беременности после ЭКО и ее профилактика в первом триместре у пациенток со сниженным овариальным резервом / А.К. Рабаданова, Р.И. Шалина, Н.А. Гугушвили и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 6. – С. 36-43.
 92. Российские клинические рекомендации «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» [Электронный ресурс]

- / А.Н. Абубакиров, Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева и соавт. // Письмо Министерства здравоохранения РФ от 15 февраля 2019 г. № 15-4/И/2-1218. – 2019. – 99 с. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72094308/#1000>
93. Савельева, Г.М. Мой взгляд на современное состояние акушерства и перинатологии / Г.М. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – №. 2. – С. 7-13.
 94. Савельева, Г.М. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести / Савельева Г.М., Шалина Р.И., Коноплянников А.Г. и соавт. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. - Т. 6. - № 4. – С. 25-30.
 95. Сазонова, А. Неонатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения / А. Сазонова // Проблемы репродукции. – 2016. –Т. 22. – № 2. – С. 65-72.
 96. Семенова, Э.Р. Редкий случай остро развившегося фето-фетального трансфузионного синдрома с поздней манифестацией при монохориальной диамниотической двойне / Э.Р. Семенова, И.Г. Филиппова, И.А. Просвирнин // Пренатальная диагностика. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 276-280.
 97. Семенчук, В.Л. Перинатальные исходы при беременности двойней / В.Л. Семенчук, С.И. Михалевич // Медицинские новости. – 2018. – № 5. – С. 22-25.
 98. Серебренникова, К.Г. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Банке и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 139-146.
 99. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих // М. : МИА, 2010. – 536 с.
 100. Симоновская, Х.Ю. Невынашивание беременности: доказательная база дидрогестерона. Новости доказательной медицины дидрогестерона по профилактике и лечению невынашивания беременности, информационное письмо / Х.Ю. Симоновская, И.А. Алеев, В.Е. Радзинский // Status Praesens. – 2015. – № 3. – С. 24.
 101. Синьков, К.О. Цитогенетические причины невынашивания беременности, индуцированной в программе экстракорпорального оплодотворения / К.О. Синьков, П.Ю. Мотырева, М.В. Серкова и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 4-9.
 102. Сичинава, Л.Г. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, С.А. Калашников и

- соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 47-51.
103. Сичинава, Л.Г. Дискордантный рост плодов у беременных с монохориальной двойней / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, К.Г. Гамсахурдиа // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 1. – С. 6-12.
 104. Сичинава, Л.Г. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, А.А. Герасимова, С.А. Калашников и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 11-14.
 105. Сичинава, Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности / Л.Г. Сичинава // Акушерство гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 2. – № 8. – С. 131-138.
 106. Сичинава, Л.Г. Перинатальные исходы при многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, С.А. Калашников и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 10-14.
 107. Слипченко, А.Ф. Диагностическое и прогностическое значение доплерометрии в оценке маточно-плацентарно-плодового кровотока при многоплодной беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Слипченко Андрей Феликсович. – М., 1991. – 123 с.
 108. Соболева, В.В. Беременность после экстракорпорального оплодотворения с использованием аллогенных ооцитов у пациентки с синдромом потери плода и сочетанной формой тромбофилии / В.В. Соболева, Н.С. Трифонова, Е.Е. Руденко и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 134-140.
 109. Соснина, А.К. Функциональная морфология виллезного дерева плацент при доношенной одноплодной беременности, достигнутой методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.К. Соснина, Т.Г. Траль, Ю.С. Крылова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – № 3. – С. 43-51.
 110. Спиридонов, Д.С. Экстремально ранние преждевременные роды. Ближайшие и отдаленные исходы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Спиридонов Дмитрий Сергеевич. – М., 2019. – 25 с.
 111. Суслова, С.С. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий / С.С. Суслова, М.А. Скачкова, О.А. Харченко и соавт. // Оренбургский медицинский вестник. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 39-42.
 112. Тапильская, Н.И. Применение препарата Лактожиналь для коррекции нарушения микробиоценоза влагалища у беременной с наложенным швом на шейку матки: клинический случай и обзор литературы / Н.И.

- Тапильская, А.М. Савичева, Е.В. Шипицына и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – вып. 6. – С. 89-95.
113. Тетруашвили, Н.К. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 2. – С. 52–57.
 114. Тишкевич, О.Л. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста / О.Л. Тишкевич, А.Б. Жабинская, Е.В. Алексеева и соавт. // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14. – № 2. – С. 22-28.
 115. Ткаченко, Л.В. Невынашивание беременности / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова и соавт. // Вестник ВолГМУ. – 2015. – Т. 53. – вып. 1. – С. 3-9.
 116. Трифонова, Н.С. Риски развития преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при беременности после ЭКО с использованием донорских и аутологичных ооцитов / Н.С. Трифонова, Э.В. Жукова, Л.С. Александров и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 37-43.
 117. Фаткуллин, И.Ф. Кесарево сечение с извлечением плодов в целом плодном пузыре при беременности двойней / И.Ф. Фаткуллин, Н.Р. Ахмадеев, Ф.И. Фаткуллин // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 35–39.
 118. Филиппова, Н.А. Значение пренатальной эхографии в оценке характера роста плодов при многоплодной беременности : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.19 / Филиппова Нелли Александровна. - Нижний Новгород, 2009. – 140 с.
 119. Хамадьянов, У.Р. Профилактика невынашивания беременности при истмикоцервикальной недостаточности путем хирургической коррекции методом серкляжа / У.Р. Хамадьянов, Т.В. Саубанова, Е.В. Потемкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14. – № 3. – С. 43-46.
 120. Цибизова, В.И. Антенатальная гибель плода при многоплодной беременности: возможно ли раннее прогнозирование? / В.И. Цибизова, Д.В. Блинов, В.О. Бицадзе и соавт. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – № 6. – С. 602–611.
 121. Цхай, В.Б. Возможности хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря / В.Б. Цхай // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 9. – С. 5-11.

122. Черненко, Ю.В. Здоровье недоношенных детей при многоплодной индуцированной беременности / Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Ю.В. Стасова и соавт. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11. – № 3. – С. 305-309.
123. Шакая, М.Н. Перинатальные факторы риска, влияющие на результаты выхаживания недоношенных детей от многоплодной монохориальной беременности / М.Н. Шакая, О.В. Ионов, Д.Н. Дегтярев и соавт. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 24–32.
124. Шалина, Р.И. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, О.А. Латышкевич и соавт. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 54-61.
125. Шелаева, Е.В. Переплетение пуповин при монохориальной моноамниотической двойне / Е.В. Шелаева, В.С. Прохорова, О.Н. Аржанова и соавт. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV. – вып. 3. – С. 75-78.
126. Эверт, Л.С. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Л.С. Эверт, В.Г. Галонский, Е.А. Теппер и соавт. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28. – № 1. – С. 65-69.
127. Ярыгина, Т.А. Монохориальная двойня с близким прикреплением пуповин к плаценте / Т.А. Ярыгина, А.А. Классен, Е.В. Трифонова и соавт. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 2. – С. 25-32.
128. Abbasi, N. Outcomes following rescue cerclage in twin pregnancies / N. Abbasi, J. Barrett, N. Melamed // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31. – № 16. – p. 2195-2201.
129. Abdelhafez, M.S. Early fetal reduction to twin versus prophylactic cervical cerclage for triplet pregnancies conceived with assisted reproductive techniques / M.S. Abdelhafez, M.M. Abdelrazik, A. Badawy // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 57. – № 1. – p. 95-99.
130. Abel, J.S. Expectant management versus multifetal pregnancy reduction in higher order multiple pregnancies containing a monochorionic pair and a review of the literature / J.S. Abel, A. Flöck, C. Berg et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – Vol. 294. – № 6. – p. 1167-1173.
131. Abou Chaar, M.K. Twin pregnancy complicated by esophageal atresia, duodenal atresia, gastric perforation, and hypoplastic left heart structures in one twin: a case report and review of the literature / M.K. Abou Chaar, M.L. Meyers, B.D. Tucker et al. // J Med Case Rep. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – p. 64.

132. Acharya, G. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy / G. Acharya, T. Wilsgaard, G.K. Berntsen et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – № 3. – p. 937-44.
133. Adamson, G.D. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011 / G.D. Adamson, J. de Mouzon, G.M. Chambers et al. // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 110. – № 6. – p. 1067-1080.
134. Adegbite, A.L. Perinatal outcome of quadruplet pregnancies in relation to chorionicity / A.L. Adegbite, B.S. Ward, R. Bajoria // *J Perinatol.* – 2007. – Vol. 27. – № 1. – p. 15-21.
135. Alam, A. Prophylactic use of tranexamic acid for postpartum bleeding outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfus* / A. Alam, S. Choi // *Med. Rev.* – 2015. – Vol. 29. – № 4. – p. 231–241.
136. Algeri, P. Neonatal hypoxia of the second twin after vaginal delivery of the first twin: what matters? / P. Algeri, C. Callegari, D.P. Bernasconi et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 17. – p. 2889-2896.
137. Ali, M.K. A randomized clinical trial of the efficacy of single versus double-daily dose of oral iron for prevention of iron deficiency anemia in women with twin gestations / M.K. Ali, A.M. Abbas, A.M. Abdelmagied et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30. – № 23. – p. 2884-2889.
138. Al-Khaduri, M. Vasa praevia after IVF: should there be guidelines? Report of two cases and literature review / M. Al-Khaduri, I.J. Kadoch, B. Couturier et al. // *Reprod. Biomed Online.* – 2007. – Vol.14. – p. 372-374.
139. Al-Obaidi, M.T. Impact of letrozole versus clomiphene citrate on endometrial receptivity in Iraqi women with polycystic ovarian syndrome / M.T. Al-Obaidi, Z.H. Ali, W.I. Al-Saadi et al. // *J Clin Pharm Ther.* – 2019. – Vol. 44. – № 4. – p. 618-622.
140. Alran, S. Maternal and neo-natal outcome of 93 consecutive triplet pregnancies with 71% vaginal delivery / S. Alran, O. Sibony, D. Luton et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2004. – Vol. 83. – № 6. – p. 554-559.
141. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137. - № 6. – p. e145-e162.
142. Arabin, B. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center / B. Arabin, J. van Eyck // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 200. – № 2. – p. 154.e1-8.

143. Arachchillage, D.R.J. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? / D.R.J.Arachchillage, M. Makris // *Semin Thromb Hemost.* – 2019. – Vol. 45. – № 1. – p. 50-60.
144. Arany, Z. Peripartum Cardiomyopathy / Z. Arany, U. Elkayam // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – № 14. – p. 1397-1409.
145. Arduini, D. Normal values of pulsatility index from fetal vessels: a crosssectional study on 1556 healthy fetuses / D. Arduini, G. Rizzo // *J Perinat Med.* – 1990. – Vol. 18. – № 3. – p. 165–72.
146. Arioğlu Aydın, Ç. Multifetal gestations with assisted reproductive technique before the single-embryo transfer legislation: obstetric, neonatal outcomes and congenital anomalies / Ç. Arioğlu Aydın, S. Aydın, H. Serdaroğlu // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29. – № 15. – p. 2475-80.
147. Arlettaz, R., Paraskevopoulos E., Bucher H.U. Triplets and quadruplets in Switzerland: comparison with singletons, and evolution over the last decade / et al. // *J Perinat Med.* – 2003. – Vol. 31. – № 3. – p. 42-50.
148. Avnon, T. Twin versus singleton pregnancy in women ≥ 45 years of age: comparison of maternal and neonatal outcomes / T. Avnon, A. Ovental, A. Many et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – № 18. – p. 1-6.
149. Axelsdóttir, Í. Short-term outcome of the second twin during vaginal delivery is dependent on delivery time interval but not chorionicity / Í. Axelsdóttir, G. Ajne // *J Obstet Gynaecol.* – 2019. – Vol. 39. – № 3. – p. 308-312.
150. Baak, N.A. Temperature of embryo culture for assisted reproduction / N.A. Baak, A.E. Cantineau, C. Farquhar et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 9. – № 9. – p. CD012192.
151. Bagchi, S. Birth weight discordance in multiple gestations: occurrence and outcomes / S. Bagchi, H.M. Salihu // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 26. – № 4. – p. 291-296.
152. Balachandar, K. The management of severe pre-eclampsia and HELLP syndrome in a twin pregnancy with a known morbidly adherent placenta: A case report / K. Balachandar, E. Inglis // *Case Rep Womens Health.* – 2019. – № 22. – p. 00114.
153. Baltus, T. Successful delayed-interval delivery in monochorionic diamniotic twin pregnancy: A case report / T. Baltus, M.L. Martin // *Case Rep Womens Health.* – 2018. – Vol. 21. – p. 00093.
154. Balaguer, N. Should vanishing twin pregnancies be systematically excluded from cell-free fetal DNA testing? / N. Balaguer, E. Mateu-Brull, V. Serra et al. // *Prenat Diagn.* – 2021. – Vol. 41. – № 10. – p. 1241-1248.
155. Barasa, A. Heart Failure in Late Pregnancy and Postpartum: Incidence and Long-Term Mortality in Sweden From 1997 to 2010 / A. Barasa, A. Rosengren, T.Z. Sandström et al. // *J Card Fail.* – 2017. – Vol. 23. – № 5. – p. 370-378.

156. Barbosa, M. Twin pregnancies treated with emergency or ultrasound-indicated cerclage to prevent preterm births / M. Barbosa, R. Bek Helmig, L. Hvidman // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 27. – p. 1-6.
157. Barrett, J.F. Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy / J.F. Barrett, M.E. Hannah, E.K. Hutton et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – № 14. – p. 1295-305.
158. Bartnik, P. Twin Chorionicity and the Risk of Hypertensive Disorders: Gestational Hypertension and Pre-eclampsia / P. Bartnik, K. Kosinska-Kaczynska, J. Kacperczyk et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2016. – Vol. 19. – № 4. – p. 377-82.
159. Barzilay, E. Measurement of middle cerebral artery diameter as a method for assessment of brain sparing in intrauterine growth-restricted discordant twins / E. Barzilay, J. Haas, H. de Castro et al. // *Prenat. Diagn.* – 2015. – Vol. 35. – № 2. – p. 137-41.
160. Bastek, JA. Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants / J.A. Bastek, M.D. Sammel, E. Paré et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. – № 4. – p. 367.e1-8.
161. Beinder, E. Delayed interval delivery in a twin pregnancy with monochorionic placenta / E. Beinder, N. Lang // *Am J Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol. 176. – 1 Pt 1. – p. 254.
162. Ben-David, A. Pregnancy and Birth Outcomes Among Primiparae at Very Advanced Maternal Age: At What Price? / A. Ben-David, S. Glasser, E. Schiff et al. // *Matern Child Health J.* – 2016. – Vol. 20. – № 4. – p. 833-42.
163. Benito Vielba, M. Delayed-interval delivery in twin pregnancies: report of three cases and literature review / M. Benito Vielba, C. De Bonrosto Torralba, V. Pallares Arnal et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 2. – p. 351-355.
164. Benmachiche, A. Level on the Day of GnRH Agonist Trigger Is Associated With Reduced Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates and Increased Early Miscarriage Rates Following IVF/ICSI Treatment and Fresh Embryo Transfer / A. Benmachiche, S. Benbouhedja, A. Zoghmar et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – № 10. – p. 639.
165. Berkhout, R.P. The addition of a low-quality embryo as part of a fresh day 3 double embryo transfer does not improve ongoing pregnancy rates / R.P. Berkhout, C.G. Vergouw, M. van Wely et al. // *Hum Reprod Open.* – 2017. – Vol. 3. – p. 20.
166. Berkkanoglu, M. Risk of ovarian torsion is reduced in GnRH agonist triggered freeze-all cycles: a retrospective cohort study / M. Berkkanoglu, K. Coetzee, H. Bulut et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 2019. – Vol. 39. – № 2. – p. 212-217.

167. Bij de Weg, J.M. Recovery of second trimester pre-eclampsia after fetal reduction of a triplet / J.M. Bij de Weg, C.J. de Groot, E. Pajkrt et al. // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12. – № 9. – p. 227667.
168. Bjelic-Radisic, V. Neonatal outcome of second twins depending on presentation and mode of delivery / V. Bjelic-Radisic, G. Pristauz, J. Haas et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2007. – Vol. 10. – № 3. – p. 521-527.
169. Blickstein, I. Delivery of vertex/nonvertex twins: did the horses already leave the barn? / Blickstein I. et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – № 3. – p. 308-310.
170. Blickstein, I. Normal and abnormal growth of multiples / I. Blickstein // *Semin Neonatol.* – 2002. – Vol. 7. – № 3. – p. 177-185.
171. Blickstein, I., Salihu H. M., Keith L. G., Alexander G. R. “The association between small-for-gestational age triplet Pregnancies and neonatal mortality: A novel approach to growth assessment in multiple gestations / I. Blickstein, H.M. Salihu, L.G. Keith et al. // *Pediatr Res.* – 2006. – Vol. 59(4 Pt 1) . – p. 565-569.
172. Blitz, M.J. Effect of Chorionicity on Umbilical Cord Blood Acid-Base Analysis of the Second Twin / M.J. Blitz, B. Rochelson, N. Benja-Athonsirikul et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2020. – № 6. – p. 1-6.
173. Bosdou, J.K. Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis / J.K. Bosdou, C.A. Venetis, B.C. Tarlatzis et al. // *Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 34. – № 3. – p. 491-505.
174. Cai, P. Pregnancy outcomes of dichorionic triamniotic triplet pregnancies after in vitro fertilization-embryo transfer: multifoetal pregnancy reduction versus expectant management / P. Cai, Y. Ouyang, F. Gong et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20. – № 1. – p. 165.
175. Calhaz-Jorge, C. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2012: results generated from European registers by ESHRE / EIM, C. Calhaz-Jorge, C. de Geyter et al. // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – № 8. – p. 1638-1652.
176. Cao, S. Delayed-Interval Delivery of Twin Gestation via Cesarean Section: A Case Report / S. Cao, L. Walter, G.J. Valenzuela et al. // *Am J Case Rep.* – 2019. – Vol. 20. – p. 739-742.
177. Care, A. The influence of the introduction of national guidelines on preterm birth prevention practice: UK experience / A. Care, L. Ingleby, Z. Alfrevic et al. // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126. – № 6. – p. 763-769.

178. Carson, C. Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors / C. Carson, J.J. Kurinczuk, A. Sacker et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – № 1. – p. 244-252.
179. Černohorská, P. Cervical cerclage - history and contemporary use / P. Černohorská, H. Vitásková, Z. Kokrdová et al. // *Ceska Gynekol.* – 2019. – Vol. 84. – № 1):55-60.
180. Chasen, S. Twin Pregnancy: Prenatal Issues, UpToDate. – 2018. Accessed 23rd Nov 2018: <https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-prenatal-issues>.
181. Cheong-See, F. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis / F. Cheong-See, E. Schuit, D. Arroyo-Manzano et al. // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – p. 4353.
182. Chiarelli, L. Neonatal outcomes in very preterm singleton infants conceived using assisted reproductive technologies / L. Chiarelli, L. Mirea, J. Yang et al. // *Am J Perinatol.* – 2015. – Vol. 32. – № 6. – p. 515-522.
183. Chibber, R. Maternal and neonatal outcome in triplet, quadruplet and quintuplet gestations following ART: a 11-year study / R. Chibber, M. Fouda, W. Shishtawy et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2013. – Vol. 288. – № 4. – p. 759-767.
184. Chistyakova, G. Risk factors vary early preterm birth and perinatal complications after assisted reproductive technology / G. Chistyakova, I. Gazieva, I. Remizova et al. // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32(sup2) . – p. 56-61.
185. Choi, H.Y. Alpha-fetoprotein, identified as a novel marker for the antioxidant effect of placental extract, exhibits synergistic antioxidant activity in the presence of estradiol / H.Y. Choi, S.W. Kim, B. Kim et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 6. – p. 99421.
186. Chon, AH. Quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm delivery after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / A.H. Chon, Y. Chan, L.M. Korst et al. // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – p. 4438.
187. Cilingir, IU. Emergency cerclage in twins during mid gestation may have favorable outcomes: Results of a retrospective cohort / I.U. Cilingir, C. Sayin, H. Sutcu et al. // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 47. – № 9. – p. 451-453.
188. Cimadomo, D. Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing / D. Cimadomo, D. Soscia, A. Vaiarelli et al. // *Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 34. – № 7. – p. 1206-1214.

189. Cnattingius, S. Associations between metabolic acidosis at birth and reduced Apgar scores within the normal range (7-10): A Swedish cohort study of term non-malformed infants / S. Cnattingius, S. Johansson, N. Razaz // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2020. – Vol. 34. – № 5. – p. 572-580.
190. Cohen, J. Effects of the size and number of zona pellucida openings on hatching and trophoblast outgrowth in the mouse embryo / J. Cohen., D. Feldberg // *Mol. Reprod. Develop.* – 1991. – № 30. – p. 70–78.
191. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies // *Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 128. – № 4. – p. 131-146.
192. Couck, I. Does site of cord insertion increase risk of adverse outcome, twin-to-twin transfusion syndrome and discordant growth in monochorionic twin pregnancy? / I. Couck, N. Mourad Tawfic, J. Deprest et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 52. – № 3. – p. 385-389.
193. Couck, I. Monochorionic twins after in-vitro fertilization: do they have poorer outcomes? A retrospective cohort study / I. Couck, L. Van Nylen, J. Deprest et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56. – № 6. – p. 831-836.
194. Couck, I. Outcome of selective intrauterine growth restriction in monochorionic twin pregnancies at 16, 20 or 30 weeks according to the new consensus definition / I. Couck, S. Ponnet, J. Deprest et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 56. – № 6. – p. 821-830.
195. Coutifaris, C. "Freeze Only"--An Evolving Standard in Clinical In Vitro Fertilization / C. Coutifaris // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – № 6. – p. 577-579.
196. Coutinho, Nunes F. Monochorionic versus dichorionic twins: Are obstetric outcomes always different? / F. Coutinho Nunes, A.P. Domingues, M. Vide Tavares et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol. 36. – № 5. – p. 598-601.
197. Curado, J. Perinatal mortality and morbidity in triplet pregnancy according to chorionicity: systematic review and meta-analysis / J. Curado, F. D'antonio, A.T. Papageorgiou et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – № 5. – p. 589-595.
198. Dashora, U. Managing hyperglycaemia during antenatal steroid administration, labour and birth in pregnant women with diabetes / U. Dashora, H.R. Murphy, R.C. Temple et al. // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35. – № 8. – p. 1005-1010.
199. Day, MC. The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy / M.C. Day, J.R. Barton, J.M. O'Brien et al. // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 106(5 Pt 1). – p. 927-931.

200. De Bernardo, G. Predict respiratory distress syndrome by umbilical cord blood gas analysis in newborns with reassuring Apgar score / G. De Bernardo, R. De Santis, M. Giordano et al. // *Ital J Pediatr.* – 2020. – Vol. 46. – № 1. – p. 20.
201. De Geyter, C. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge, M.S. Kupka, et al. // *Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 33. – № 9. – p. 1586-1601.
202. De Geyter, C. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE / C. De Geyter, C. Calhaz-Jorge, M.S. Kupka et al. // *Hum Reprod Open.* – 2020. – Vol. 2020. – № 1. – p. 038.
203. Debiève, F. Transabdominal cerclage for cervical insufficiency in twins: series of seven cases and literature review / F. Debiève, A. Joskin, P. Steenhaut et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33. – № 21. – p. 3579-3583.
204. de Santis, M. Successful twin pregnancy in a 46,XY pure gonadal dysgenesis / de Santis M, Spagnuolo T, Barone D // *J Obstet Gynaecol.* - 2013. – Vol. 33. – № 7. – p. 737-738.
205. Diamant, H. Effectiveness and safety of late midtrimester cervical cerclage / H. Diamant, S.A. Mastrolia, A.Y. Weintraub et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 18. – p. 3007-3011.
206. Dudenhausen, J.W. Characteristics, management and outcomes of very preterm triplets in 19 European regions / J.W. Dudenhausen, B. Misselwitz, A. Piedvache et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2019. – Vol. 147. – № 3. – p. 397-403.
207. Dugatova, M. Active surveillance of incidence and risk factors of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome in Slovakia / M. Dugatova, A. Kristufkova, B. Nemethova et al. // *Bratisl Lek Listy.* – 2018. – Vol. 119. – № 12. – p. 785-789.
208. Dyer, S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010 / S. Dyer, G.M. Chambers, J. de Mouzon et al. // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – № 7. – p. 1588-609.
209. Ebbing, C. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements / C. Ebbing, S. Rasmussen, T. Kiserud et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 30. – № 3. – p. 287-296.
210. Edwards, R.G. Current status of in-vitro fertilisation and implantation of human embryos / R.G. Edwards, P.C. Steptoe // *Lancet.* – 1983. – Vol. 8362. – № 2. – p. 1265-1269.

211. Elbohuty, A.E. Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery / A.E. Elbohuty, W.E. Mohammed, M. Sweed et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 134. – № 3. – p. 324–328.
212. Elfituri, A. Maternal and perinatal outcomes of dichorionic diamniotic twins in women after spontaneous and assisted conception / A. Elfituri, W. Bakker, R. Viswanatha et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 263. – p. 247-251.
213. Engelbrechtsen, L. Cesarean section for the second twin: a population-based study of occurrence and outcome / L. Engelbrechtsen, E.H. Nielsen, T. Perin et al. // *Birth.* – 2013. – Vol. 40. – № 1. – p. 10-16.
214. Espinoza, A.F. Impedance to blood flow in the umbilical arteries and infant survival in twin-to-twin transfusion syndrome / A.F. Espinoza, M.A. Belfort, A.A. Shamshirsaz et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55. – № 4. – p. 489-495.
215. Esscher, A. Excess mortality in women of reproductive age from low-income countries: a Swedish national register study / A. Esscher, B. Haglund, U. Högberg et al. // *Eur J Public Health.* – 2013. – Vol. 23. – № 2. – p. 274-279.
216. Everts, R.E. Aberrant gene expression patterns in placentomes are associated with phenotypically normal and abnormal cattle cloned by somatic cell nuclear transfer / R.E. Everts, P. Chavatte-Palmer, A. Razzak et al. // *Physiol Genomics.* – 2008. – Vol. 33. – p. 65-77.
217. Ewington, L.J. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss / L.J. Ewington, S. Tewary, J.J. Brosens et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2019. – Vol. 45. – № 2. – p. 258-265.
218. Ezenwa, B. Higher order multiple births in Nigeria: Experiences, challenges and neonatal outcomes in a private health facility / B. Ezenwa, O. Oseni, P. Akintan et al. // *Niger J Clin Pract.* – 2017. – Vol. 20. – № 11. – p. 1439-1443.
219. Fajolu, I.B. Prevalence and outcome of higher order multiple pregnancies in Lagos, Nigeria. / I.B. Fajolu, V.C. Ezeaka, O.F. Adeniyi et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2013. – Vol. 26. – № 13. – p. 1342-1345.
220. Fennessy, K.M. Triplet pregnancy: is the mode of conception related to perinatal outcomes? / K.M. Fennessy, L.W. Doyle, K. Naud et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2015. – Vol. 18. – № 3. – p. 321-327.
221. Ferraretti, A.P. Trends over 15 years in ART in Europe: an analysis of 6 million cycles / A.P. Ferraretti, K. Nygren, A.N. Andersen et al. // *Hum Reprod Open.* – 2017. – Vol. 2017. – № 2. – p. hox012.
222. Fichera, A. The use of ultrasound-indicated cerclage or cervical pessary in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix at midgestation / A. Fichera,

- F. Prefumo, G. Mazzoni et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – Vol. 98. – № 4. – p. 487-493.
223. Filce, C. Developing a quality assurance program for transvaginal cervical length measurement at 18-21 weeks' gestation / C. Filce, J. Hyett, D. Sahota et al. // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 60. – № 1. – p. 55-62.
 224. Fox, N.S. The association between maternal weight gain and spontaneous preterm birth in twin pregnancies / N.S. Fox, E.M. Stern, D.H. Saltzman et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – № 16. – p. 1652-1655.
 225. Freeman, M.R. Guidance for elective single-embryo transfer should be applied to frozen embryo transfer cycles / M.R. Freeman, M.S. Hinds, K.G. Howard et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2019. – № 36. – № 5. – p. 939-946.
 226. Fujimaki, S. The regulation of stem cell aging by Wnt signaling / S. Fujimaki, T. Wakabayashi, T. Takemasa et al. // *Histol Histopathol.* – 2015. – Vol. 30. – № 12. – p. 1411-1430.
 227. Gee, R.E. Impact of monozygotic twinning on multiple births resulting from in vitro fertilization in the United States, 2006-2010 / R.E. Gee, R.P. Dickey, X. Xiong et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 210. – № 5. – p. 468.
 228. Ghomian, N. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial / N. Ghomian, S.H. Vahed, S. Firouz et al. // *J Cell Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – № 4. – p. 4695-4701.
 229. Gibson, J.L. Updated guidance for the management of twin and triplet pregnancies from the National Institute for Health and Care Excellence guidance, UK: What's new that may improve perinatal outcomes? / J.L. Gibson, J.S. Castleman, S. Meher et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99. – № 2. – p. 147-152.
 230. Giles, J. Small-sized follicles could contribute to high-order multiple pregnancies: outcomes of 6552 intrauterine insemination cycles / J. Giles, M. Cruz, C. González-Ravina et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2018. – Vol. 37. – № 5. – p. 549-554.
 231. Glinianaia, S.V. Effect of monochorionicity on perinatal outcomes and growth discordance in triplet pregnancies: a collaborative multicentre study in England, 2000-2013 / S.V. Glinianaia, J. Rankin, A. Khalil et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 57. – № 3. – p. 440-448
 232. Goldstajn, M.S. The effect of trombophilia on pregnancy outcome and IVF success / M.S. Goldstajn, D. Kovacević // *Coll Antropol.* – 2014. – Vol. 38. – № 4. – p. 1153-1161.
 233. Gómez, O. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 32. – № 2. – p. 128-32.

234. Goswami, I.R. Metabolic acidosis rather than hypo/hypercapnia in the first 72 hours of life associated with intraventricular hemorrhage in preterm neonates / I.R. Goswami, A. Abou Mehrem, J. Scott et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 18. – p. 1-9.
235. Green, D.W. Neonatal nucleated red blood cells in discordant twins / D.W. Green, K. Elliott, D Mandel et al. // *Am J Perinatol.* – 2004. – Vol. 21. – № 6. – p. 341-345.
236. Grin, L. Trends in primeval β -hCG level increment after fresh and frozen-thawed IVF embryo transfer cycles / L. Grin, A. Indurski, S. Leytes et al. // *Gynecol Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35. – № 3. – p. 261-266.
237. Groene. S.G. The Impact of Selective Fetal Growth Restriction or Birth Weight Discordance on Long-Term Neurodevelopment in Monochorionic Twins: A Systematic Literature Review / S.G. Groene, L.S.A. Tollenaar, D. Oepkes et al. // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8. – № 7. – p. 944.
238. Guerby, P. Selective feticide as a treatment of severe preeclampsia in discordant twins / P. Guerby, A. Sartor, F. Vidal et al. // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2020. – Vol. 49. – № 1. – p. 101633.
239. Hack, K.E.A. Perinatal outcome of monochorionic and dichorionic twins after spontaneous and assisted conception: a retrospective cohort study / K.E.A. Hack, M.E.M.S. Vereycken, H.L. Torrance et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97. – № 6. – p. 717-726.
240. Hafizi, L. Successful Management of Spontaneous Quadruplet Pregnancy: A Case Report / L. Hafizi, E.Rezaii Asgarieh, N. Taheri et al. // *J Family Reprod Health.* – 2018. – Vol. 12. – № 3. – p. 173-176.
241. Hanley, J.A. The statistical joys-and added complications-of twin studies / J.A. Hanley // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2018. – Vol. 32. – № 4. – p. 388-389.
242. Haimov-Kochman, R. Monozygotic multiple gestation after intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis / R. Haimov-Kochman, H. Daum, F. Lossos et al. // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92. – p. 2011–2037.
243. Halvaei, I. Cleavage-stage embryo micromanipulation in the clinical setting / I. Halvaei, S. Ghazali, S.A. Nottola et al. // *Syst Biol Reprod Med.* – 2018. – Vol. 64. – № 3. – p. 157-168.
244. Hamilton, B.E. Births: final data for 2014 / B.E. Hamilton, J.A. Martin, M.J. Osterman et al. // *Natl Vital Stat. Rep.* – 2015. – Vol. 64. – p. 1–64
245. Han, MN. The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks / M.N. Han, B.E. O'Donnell, M.M. Maykin et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 13. – p. 2143-2151.
246. Han, Z.Y. Intrauterine growth characteristics of twins and those twins discordant birthweight / Z.Y. Han, Q. Fang, Y.M. Luo et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47. – № 5. – p. 337-341.

247. Hansen, M. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review / M. Hansen, J.J Kurinczuk, E. Milne et al. // *Human Reproduction*. – 2005. – Vol. 20. – p. 328-338.
248. Harper, LM. Significance of growth discordance in appropriately grown twins / L.M. Harper, M.A. Weis, A.O. Odibo et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2013. – Vol. 208. – №5. – p. 393.e1–5.
249. Herranz, G. The timing of monozygotic twinning: a criticism of the common model / G. Herranz // *Zygote*. – 2015. – Vol. 23. – № 1. – p. 27-40.
250. Hirsch, L. Gestational diabetes mellitus is associated with adverse outcomes in twin pregnancies / L. Hirsch, H. Berger, R. Okby et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 220. – № 1. – p. 102.e1-102.e8.
251. Hilfiker-Kleiner, D. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy / D. Hilfiker-Kleiner, K. Sliwa // *Nat Rev Cardiol*. – 2014. – Vol. 11. – № 6. – p. 364-370.
252. Hilfiker-Kleiner, D. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives / D. Hilfiker-Kleiner, A. Haghikia, J. Nonhoff et al. // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36. – № 18. – p. 1090-1097.
253. Hinkle, SN. Maternal weight gain and associations with longitudinal fetal growth in dichorionic twin pregnancies: a prospective cohort study / S.N. Hinkle, M.L. Hediger, S. Kim et al. // *Am J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 106. – № 6. – p. 1449-1455.
254. Horbar, J.D. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009 / J.D. Horbar, J.H. Carpenter, G.J. Badger et al. // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129. – № 6. – p. 1019-1026.
255. Huang, X. Cervical cerclage in twin pregnancy / X. Huang, S.H. Saravelos, T.C. Li et al. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2019. – Vol. 59. – p. 89-97.
256. Imachi, Y. Prolongation of Second Twin's Delivery Until Term: A Rare Case of Delayed-Interval Delivery / Y. Imachi, N. Hidaka, S. Kai et al. // *Clin Med Res*. – 2019. – Vol. 17. – № 1-2. – p. 37-40.
257. Ireland, K.E. Intra-amniotic Dye Alternatives for the Diagnosis of Preterm Prelabor Rupture of Membranes / K.E. Ireland, E.I. Rodriguez, O.M. Acosta et al. // *Obstet Gynecol*. – 2017. – Vol. 129. – № 6. – p. 1040-1045.
258. Ishihara, O. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2016 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology / O. Ishihara, S.C. Jwa, A. Kuwahara et al. // *Reprod Med Biol*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – p. 7-16.
259. Jahanfar, S. Is there a relationship between fetal sex and placental pathological characteristics in twin gestations? / S. Jahanfar, K. Lim // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – p. 285.

260. Jusić, A. The association of factor V G1961A (factor V Leiden), prothrombin G20210A, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Bosnian women / A. Jusić, D. Balić, A. Avdić et al. // *Med Glas (Zenica)*. – 2018. – Vol. 15. – № 2. – p. 158-163.
261. Kamath, M.S. Perinatal outcomes of singleton live births with and without vanishing twin following transfer of multiple embryos: analysis of 113 784 singleton live births / M.S. Kamath, B. Antonisamy, H.Y. Selliah et al. // *Hum Reprod*. – 2018. – Vol. 33. – № 11. – p. 2018-2022.
262. Kaneko, M. Case report and review of delayed-interval delivery for dichorionic, diamniotic twins with normal development / M. Kaneko, Y. Kawagoe, J. Oonishi et al. // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2012. – Vol. 38. – № 4. – p. 741-4.
263. Kanninen, T.T. Predictive biomarkers of preterm delivery in women with ongoing IVF pregnancies / T.T. Kanninen, G. Sisti, I. Ramer et al. // *J Reprod Immunol*. – 2015. – Vol. 112. – p. 58-62.
264. Karami, F. Investigating Association of rs5918 Human Platelets Antigen 1 and rs1800790 Fibrinogen β Chain as Critical Players with Recurrent Pregnancy Loss / F. Karami, M. Askari, M.H. Modarressi et al. // *Med Sci (Basel)*. – 2018. – Vol. 6. – № 4. – p. E98.
265. Kawwass, J.F. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States / J.F. Kawwass, A.D. Kulkarni, H.S. Hipp et al. // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 106. – № 7. – p. 1742-1750.
266. Khalil, A. Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort / A. Khalil, F. D'Antonio, T. Dias et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 44. – № 2. – p. 210-20.
267. Kikuchi, H. Evaluation of 3-tier and 5-tier FHR pattern classifications using umbilical blood pH and base excess at delivery / H. Kikuchi, S. Noda, S. Katsuragi et al. // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – p. 0228630.
268. Kim, E.J. The Association between Assisted Reproduction Technology (ART) and Social Perception of Childbearing Deadline Ages: A Cross-Country Examination of Selected EU Countries / E.J. Kim, M.J. Cho // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – p. 2111.
269. Kim, S.H. The effects of birth order on neonatal outcomes in early-preterm, late-preterm and term twin infants / S.H. Kim, Y.M. Kim, J.H. Sung et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2020. – Vol. 33. – № 12. – p. 1980-1987.
270. Klemetti, R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti, T. Sevón, M. Gissler et al. // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118. – № 5. – p. 1819-27.

271. Knoester, M. Matched followup study of 58yearold ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (healthrelated) quality of life / M. Knoester, F.M. Helmerhorst, L.A. van der Westerlaken et al. // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – № 12. – p. 3098–3107.
272. Koivurova, S. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after invitro fertilization / S. Koivurova, AL. Hartikainen, M. Gissler et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – № 5. – p. 1391–1398.
273. Kolben, T. Delayed interval delivery in multiple gestations: the Munich experience / T. Kolben, D. Fischer, I. Ruehl et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 299. – № 2. – p. 339-344.
274. Kong, C.W. The predicting factors and outcomes of caesarean section of the second twin / C.W. Kong, W.W.K. To // *J Obstet Gynaecol.* - 2017. – Vol. 37. – № 6. – p. 709-713.
275. Kurinczuk, J.J. Safety issues in assisted reproduction technology / J.J. Kurinczuk // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – № 5. – p. 925–931
276. Kyeong, K.S. How much have the perinatal outcomes of triplet pregnancies improved over the last two decades? / K.S. Kyeong, J.Y. Shim, S.Y. Oh et al. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2019. – Vol. 62. – № 4. – p. 224-232.
277. Lancaster, P.A. Congenital malformations after in-vitro fertilisation / P.A. Lancaster // *Lancet.* – 1987. – Vol. 8572. – № 2. – p. 1392-1393.
278. Lappen, J.R. Maternal and neonatal outcomes of attempted vaginal compared with planned cesarean delivery in triplet gestations / J.R. Lappen, D.N. Hackney, J.L. Bailit // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. – № 4. – p. 493.e1-6.
279. Leese, B. Appropriate maternal weight gain in singleton and twin pregnancies: what is the evidence? / B. Leese, J. Jomeen, J. Denton // *Hum Fertil (Camb).* – 2012. – Vol. 15. – № 4. – p. 194-199.
280. Leunens, L. Followup of cognitive and motor development of 10yearold singleton children born after ICSI compared with pontaneously conceived children / L. Leunens, S. CelestinWestreich, M. Bonduelle et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – № 1. – p. 105–111.
281. Levi-Setti, P.E. No advantage of fresh blastocyst versus cleavage stage embryo transfer in women under the age of 39: a randomized controlled study / P.E. Levi-Setti, F. Cirillo, A. Smeraldi et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. – Vol. 35. – № 3. – p. 457-465.
282. Lewi, L. Growth discordance / L. Lewi, R. Devlieger, L. De Catte et al. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2014. – Vol. 28. – № 2. – p. 295-303.
283. Li, C. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis / C. Li, J. Shen, K. Hua // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 220. – № 6. – p. 543-557.

284. Li, Z. Cumulative live birth rates following a 'freeze-all' strategy: a population-based study / Z. Li, A.Y. Wang, M. Bowman et al. // *Hum Reprod Open*. – 2019. – Vol. 5. – № 2. – p. hoz004.
285. Lin, L. Gestational weight gain charts for twin pregnancies in Southeast China / L. Lin, J. Lin, X. Mao et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – p. 127.
286. Linder, N. //Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study / N. Linder, O. Haskin, O. Levit et al. // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – p. 590-595.
287. Lindroos, L. The effect of twin-to-twin delivery time intervals on neonatal outcome for second twins / L. Lindroos, A. Elfvin, L. Ladfors et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – p. 36.
288. Lopes Perdigao, J. Perinatal and obstetric outcomes of dichorionic vs trichorionic triplet pregnancies / J Lopes Perdigao, H Straub, Y Zhou et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 214. – № 5. – p. 659.
289. Macharey, G. Emergency peripartum hysterectomy and risk factors by mode of delivery and obstetric history: a 10-year review from Helsinki University Central Hospital / G. Macharey, V.M. Ulander, K. Kostev et al. // *J. Perinat. Med*. – 2015. – Vol. 43. – № 6. – p. 721–728.
290. Machtinger, R. Perinatal, postnatal, and maternal outcome parameters of triplet pregnancies according to the planned mode of delivery: results of a single tertiary center / R. Machtinger, E. Sivan, A. Maayan-Metzger et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2011. – Vol. 24. – № 1. – p. 91-95.
291. Maged, A.M. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women / A.M. Maged, A.M. Hassan, N.A. Shehata // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. – 2016. – Vol. 29. – № 4. – p. 532–536.
292. Maheshwari, A. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? / A. Maheshwari, S. Pandey, E. Amalraj Raja et al. // *Hum Reprod Update*. – 2018. – Vol. 24. – № 1. – p. 35-58.
293. Mak, W. Natural cycle IVF reduces the risk of low birthweight infants compared with conventional stimulated IVF / W. Mak, L.A. Kondapalli, G. Celia et al. // *Hum Reprod*. – 2016. – Vol. 31. – № 4. – p. 789-94.
294. Malmström, O. HELLP syndrome, risk factors in first and second pregnancy: a population-based cohort study / O. Malmström, N.H. Morken // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2018. – Vol. 97. – № 6. – p. 709-716.
295. Malter, H.E. Partial zona dissection of the human oocyte: a non traumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration / H.E. Malter, J. Cohen // *Fertil. Steril*. – 1989. – № 51. – p. 139–148.

296. Masheer, S. Twin chorionicity and prospective stillbirth risk: experience at a tertiary care hospital / S. Masheer, Z. Islam, D. Dileep et al. // *J Pak Med Assoc.* 2017 Mar;67(3):360-364.
297. Management of Monochorionic Twin Pregnancy: Green-top Guideline No. 51. *BJOG.* – 2017. – Vol. 124. – № 1. – p. e1-e45.
298. Manoura, A. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization / A. Manoura, E. Korakaki, E. Hatzidaki et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2004. – Vol. 83. – № 11. – p. 1079-1084.
299. McGrail, C.D. Intertwin time interval: how it affects the immediate neonatal outcome of the second twin / C.D. McGrail, D.R. Bryant // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – № 5. – p. 1420-1422.
300. McNamara, DM. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) / D.M. McNamara, U. Elkayam, R. Alharethi et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – № 8. – p. 905-914.
301. Mei, Y. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy / Y. Mei, Y. Lin, D. Luo et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2018. – Vol. 18. – № 1. – p. 291.
302. Menacker, F. BirthStats: rates of cesarean delivery, and unassisted and assisted vaginal delivery, United States, 1996, 2000, and 2006 / F. Menacker, J.A. Martin // *Birth.* – 2009. – Vol. 36. – № 2. – p. 167.
303. Métairie, M. Effectiveness of preventive cervical cerclage to prevent preterm birth in women with twin gestation with obstetrical history of late pregnancy loss or preterm birth / M. Métairie, D. Korb, C. Morin et al. // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2019. – Vol. 47. – № 3. – p. 286-290.
304. Meyer, R. Outcomes of singleton versus twin pregnancies in the fifth and sixth decades / R. Meyer, R. Orvieto, A. Israel et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 231. – p. 255-261.
305. Michaluk, A. Predicting Preterm Birth in Twin Pregnancy: Was the Previous Birth Preterm? A Canadian Experience. / A. Michaluk, M.D. Dionne, S. Gazdovich et al. // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2013. – Vol. 35. – № 9. – p. 793-801.
306. Mol, B.W. The impact of mode of delivery on the outcome in very preterm twins / B.W. Mol, L. Berghenhenegouwen, S. Ensing // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33. – № 12. – p. 2089-2095.
307. Mol, B.W. Perinatal outcomes according to the mode of delivery in women with a triplet pregnancy in The Netherlands / B.W. Mol, L. Berghenhenegouwen, J. Velzel et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 22. – p. 3771-3777.

308. Molines, L. Impact of mode of conception on neonatal and neurodevelopmental outcomes in preterm infants / L. Molines, S. Nusinovici, M. Moreau et al. // *Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 34. – № 2. – p. 356-364.
309. Moll, A.C. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation / A.C. Moll, S.M. Imhof, J.R. Cruysberg et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 9354. – № 361. – p. 309-310.
310. Monson, M. Multifetal Gestation: Mode of Delivery / M. Monson, R.M. Silver // *Clin Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 58. – № 3. – p. 690-702.
311. Monteleone, P.A. Transfer of 2 Embryos Using a Double-Embryo Transfer Protocol Versus 2 Sequential Single-Embryo Transfers: The Impact on Multiple Pregnancy / P.A. Monteleone, P.M. Peregrino, E.C. Baracat et al. // *Reprod Sci.* – 2018. – Vol. 25. – № 10. – p. 1501-1508.
312. Montoya-Botero, P. The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment / P. Montoya-Botero, N.P. Polyzos // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 33. – № 1. – p. 61-75.
313. Morency, A.M. Obstetrical and neonatal outcomes of triplet births – spontaneous versus assisted reproductive technology conception / A.M. Morency, P.S. Shah, P.G.R. Seaward et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29. – № 6. – p. 938-943.
314. Mori, H. Neonatal nucleated red blood cell counts in twins / H. Mori, K. Mori, Y. Kojima et al. // *J Perinat Med.* – 2001. – Vol. 29. – № 2. – p. 144-50.
315. Morin, L. Ultrasound in twin pregnancies / L. Morin, K. Lim // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2011. – Vol. 33. – № 6. – p. 643-656.
316. Motoyama, O. Management and outcome of multifetal gestation in a 35-year-old woman / O. Motoyama, K. Sakai, K. Iitaka // *CEN Case Rep.* – 2019. – Vol. 8. – № 1. – p. 18-22.
317. Mukhopadhyaya, N. Reproductive outcomes after in-vitro. *Curr Opin Obstet Gynecol* / N. Mukhopadhyaya, S. Arulkumaran // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol.19. – № 2. – p. 113-119.
318. Murray, S.R. Gestational age at delivery of twins and perinatal outcomes: a cohort study in Aberdeen, Scotland. Version 2 / S.R. Murray, S. Bhattacharya, S.J. Stock et al. // *Wellcome Open Res.* – 2019. – Vol. 4. – p. 65.
319. Musilová, I. Possible use of Doppler velocimetry in the detection of discordant growth of twins / I. Musilová, K. Hodík // *Ceska Gynekol.* – 2007. – Vol. 72. – № 3. – p. 175-80.
320. Nassar, N. Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs / N. Nassar, E. Leoncini, E. Amar et al. // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2012. – Vol. 94. – № 11. – p. 893-899.

321. Nasser, F. The neonatal outcome in twin versus triplet and quadruplet pregnancies / F. Nasser, A. Azhir // J Res Med Sci. – 2009. – № 1. – p. 7-12.
322. Nicolaides, K.H. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial / K.H. Nicolaides, A. Syngelaki, L.C. Poon et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214. – № 1. – p. 3.e1-9.
323. Nikolakopoulou, K. Investigation of infertility using endometrial organoids / K. Nikolakopoulou, M.Y. Turco // Reproduction. – 2021. – Vol. 161. – № 5. – p. R113-R127.
324. Novikova, N. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage / N. Novikova, G.J. Hofmeyr, C. Cluver et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol.16. – № 6. – p. CD007872.
325. Obata, S. Weight gain during twin pregnancy with favorable pregnancy outcomes in Japan: A retrospective investigation for new criteria based on perinatal registry data / S. Obata, M. Shimura, T. Misumi // PLoS One. - 2021. – Vol. 16. – № 7. – p. e0253596.
326. Olson, C.K. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects / C.K. Olson, K.M. Keppler-Noreuil, P.A. Romitti et al. // Fertil Steril. – 2005. – Vol. 84. – № 5. – p. 1308-1315.
327. Ota, K. Successful monozygotic triplet pregnancy after a single blastocyst transfer following in vitro maturation of oocytes from a woman with polycystic ovary syndrome: a case report / K. Ota, T. Takahashi, M. Katagiri et al. // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – p. 57.
328. Paggetti, H. Trisomy 18 in a bichorial-biamniotic twin pregnancy / H. Paggetti, G. Vandenbossche // Rev Med Liege. – 2018. – Vol. 73. – № 12):640-644.
329. Parazzini, F. Risk of Monozygotic Twins After Assisted Reproduction: A Population-Based Approach / F. Parazzini, S. Cipriani, S. Bianchi et al. // Twin Res Hum Genet. – 2016. – Vol. 19. – № 1. – p. 72-6.
330. Park, J.Y. Outcomes of physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies with acute cervical insufficiency compared to singleton pregnancies / J.Y. Park, S.H. Cho, S.J. Jeon et al. // J Perinat Med. – 2018. – Vol. 46. – № 8. – p. 845-852.
331. Park, S.Y. Prediction of Amnionicity Using the Number of Yolk Sacs in Monochorionic Multifetal Pregnancy / S.Y. Park, J.H. Chung, Y.J. Han et al. // J Korean Med Sci. – 2017. – Vol. 32. – № 12. – p. 2016-2020.
332. Park, Y.H. Neonatal outcomes between discordant monochorionic and dichorionic twins / Y.H. Park, Y.N. Kim, D.H. Im et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 34. – № 13. – p. 2080-2088.
333. Patrizio, P. Worldwide live births following the transfer of chromosomally "Abnormal" embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey /

- P. Patrizio, G. Shoham, Z. Shoham et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2019. – Vol. 36. – № 8. – p. 1599-1607.
334. Pécheux, O. Maternal and neonatal outcomes according to gestational weight gain in twin pregnancies: Are the Institute of Medicine guidelines associated with better outcomes? / O. Pécheux, C. Garabedian, E. Drumez et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – Vol. 234. – p. 190-194.
 335. Peng, Z. Cumulative live birth rates after frozen embryo transfer and fresh embryo transfer with oocyte numbers more than 15 / Z. Peng, N. Liu // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2019. – Vol. 44. – № 2. – p. 158-163.
 336. Peress, D. Maternal and neonatal outcomes in triplet gestations by trial of labor versus planned cesarean delivery / D. Peress, A. Dude, A. Peaceman et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32. – № 11. – p. 1874-1879.
 337. Peress, D.A. Evaluation of Trichorionic versus Dichorionic Triplet Gestations from 2005 to 2016 in a Large, Referral Maternity Center / D.A. Peress, A.M. Peaceman, L.M. Yee et al. // *Am J Perinatol.* – 2017. – Vol. 34. – № 6. – p. 599-605.
 338. Picaud, J.C. Neonatal mortality and morbidity in preterm infants born from assisted reproductive technologies / J.C. Picaud, S. Chalies, C. Combes et al. // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101. – № 8. – p. 846-51.
 339. Pinborg, A. Epigenetics and assisted reproductive technologies / A. Pinborg, A. Loft, L.B. Romundstad et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol. 95. – № 1. – p. 10-5.
 340. Pinborg, A. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study / A. Pinborg, A. Loft, L. Schmidt et al. // *BMJ.* – 2004. – Vol. 7461. – № 329. – p. 311.
 341. Pinzauti, S. Twin pregnancies after assisted reproductive technologies: the role of maternal age on pregnancy outcome / S. Pinzauti, C. Ferrata, S. Vannuccini et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol. 206. – p. 198-203.
 342. Porreco, R. Delayed-Interval Delivery in Multifetal Pregnancy, UpToDate / R. Porreco, L. Farkouh // Accessed 23rd Nov. – 2018. [Электронный ресурс] <https://www.uptodate.com/contents/delayed-interval-delivery-in-multifetal-pregnancy> (2018).
 343. Porta-Ribera, R. Monitoring neurodevelopment in children born as a result of using assisted reproduction techniques / R. Porta-Ribera, V. Trèmols, C. Munar-Mut et al. // *Rev. Neurol.* – 2009. – Vol. 49. – № 9. – p. 463-466.
 344. Premru-Srsen, T. Early Prediction of Spontaneous Twin Very Preterm Birth: A Population Based Study 2002-2012 / T. Premru-Srsen, I. Verdenik, L. Steblovnik et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – № 15. – p. 1784-1789.

345. Proctor, L.K. Association between hypertensive disorders and fetal growth restriction in twin compared with singleton gestations / L.K. Proctor, J. Kfour, L. Hirsch et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – № 3. – p. 251.
346. Prodan, N. Single and repeat cervical length measurement in twin gestations with threatened preterm labour / N. Prodan, P. Wagner, J. Sonek et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55. – № 4. – p. 496-501.
347. Peng, J. Serum Cystatin C Levels in Twin Pregnancy versus Singleton Pregnancy / J. Peng, W. Wang, L. Zheng // *Lab Med.* - 2019. – Vol. 50. – № 2. – p. 163-167.
348. Rajan, P. Maternal and Early Perinatal Outcomes of Triplet Pregnancy: Study of 82 Triplets from a Single Perinatal Centre in South India / P. Rajan, S. Murki, S. Vavilala et al. // *J Obstet Gynaecol India.* – 2018. – Vol. 68. – № 3. – p. 179-184.
349. Rasmussen, K.M. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know / K.M. Rasmussen, P.M. Catalano, A.L. Yaktine et al. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 21. – № 6. – p. 521-526.
350. Rathod, S. Quadruplet pregnancy following spontaneous conception: a rare case report / S. Rathod, S.K. Samal, S. Singh et al. // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – Vol. 9. – № 4. – p. QD01-2.
351. Ražem, K. Neonatal morbidity and mortality among growth-discordant dichorionic twins, classified according to birth weight of the smaller twin: a population-based cohort study / K. Ražem, L. Bombač, N. Tul et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33. – № 15. – p. 2608-2611.
352. Rebarber, A. Prophylactic cerclage in the management of triplet pregnancies / A. Rebarber, A.S. Roman, N. Istwan et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193. – 3 Pt 2. – p. 1193-6.
353. Räsänen, J. Twin pregnancy, fetal reduction and the 'all or nothing problem' / J. Räsänen // *J Med Ethics.* - 2022. – Vol. 48. – № 2. – p. 101-105.
354. Riishede, I. Risk of miscarriage in women conceiving after medically assisted reproduction with an ultrasound-verified viable pregnancy at 6-8 weeks' gestation / I. Riishede, C. Berndt Wulff, C. Kvist Ekelund et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2019. – Vol. 39. – № 5. – p. 819-826.
355. Roman, A. Midtrimester Transvaginal Ultrasound Cervical Length Screening for Spontaneous Preterm Birth in Diamniotic Twin Pregnancies According to Chorionicity / A. Roman, G. Saccone, C.M. Dude et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2018. – Vol. 229. – p. 57-63.
356. Romero, R. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth / R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsathong et al. // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 19. – № 1. – p. 15-26.

357. Romero, R. There is insufficient evidence to claim that cerclage is the treatment of choice for patients with a cervical length <10 mm / R. Romero, A. Conde-Agudelo, K.H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 219. – № 2. – p. 213-215.
358. Roque, M. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes / M. Roque, T. Haahr, S. Geber et al. // *Hum Reprod Update.* – 2019. – Vol. 25. – № 1. – p. 2-14.
359. Rossi, A.C. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis / A.C. Rossi, P.M. Mullin, R.H. Chmait // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118. – № 5. – p. 523-532.
360. Rottenstreich, A. Ultrasound History-indicated cervical cerclage in the management of twin pregnancy / A. Rottenstreich, G. Levin, G. Kleinstern et al. // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – № 4. – p. 517-523.
361. Ru, Y. Iron deficiency and anemia are prevalent in women with multiple gestations / Y. Ru, E.K. Pressman, E.M. Cooper et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 104. – № 4. – p. 1052-1060.
362. Ruiz-Sacedón, N. Angiogenic growth factors in maternal and fetal serum in concordant and discordant twin pregnancies / N. Ruiz-Sacedón, A. Perales-Puchalt, D. Borrás et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – № 9. – p. 870-873.
363. Rustico, M.A. Major Discordant Structural Anomalies in Monochorionic Twins: Spectrum and Outcomes / M.A. Rustico, M. Lanna, S. Faiola et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2018. – Vol. 21. – № 6. – p. 546-555.
364. Saavedra, M. Birth weight and infant health for multiple births / M. Saavedra // *J Health Econ.* – 2020. – Vol. 69. – p. 102255.
365. Saccone, G. Weight discordance and perinatal mortality in monoamniotic twin pregnancies: analysis of the MONOMONO, NorSTAMP and STORK multiple pregnancy cohorts / G. Saccone, A. Khalil, B. Thilaganathan et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 55. – № 3. – p. 332-338.
366. Salihu, H.M. A method for quantifying birthweight discordance in quadruplets and potential use in predicting early mortality / H.M. Salihu, S. Bagchi, S. Kristensen et al. // *Am J Perinatol.* – 2006. – Vol. 23. – № 4. – p. 223-8.
367. Salomon, L.J. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample / L.J. Salomon, C. Diaz-Garcia, J.P. Bernard et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 33. – p. 459-464.
368. Salonvaara, M. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants / M. Salonvaara, P. Riikonen, R.

- Kekomäki et al. // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88. – № 4. – p. 319-323.
369. Santana, D.S. Multiple pregnancy: Epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity / D.S. Santana, F.G. Surita, J.G. Cecatti // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2018. – Vol. 40. – № 9. – p. 554-562.
 370. Santotoribio, J.D. Neuroapoptosis in newborns with respiratory acidosis at birth / J.D. Santotoribio, C. Cañavate-Solano, R. Quintero-Prado et al. // Clin Biochem. – 2019. – Vol. 74. – p. 69-72.
 371. Saravelos, S.H. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature / S.H. Saravelos, T. Zhang, J.P. Chung et al. // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol. 33. – № 1. – p. 27-32.
 372. Schaaf, J.M. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007 / J.M. Schaaf, B.W. Mol, A. Abu-Hanna et al. // BJOG. – 2011. – Vol. 118. – № 10. – p. 1196-204.
 373. Schachter, M. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation / M. Schachter, A. Raziel, S. Friedler et al. // Hum Reprod. – 2001. – Vol. 16. – № 6. – p. 1264-9.
 374. Schlueter, R. Successful quintuplet pregnancy of monochorionic male quadruplets and single female after double embryo transfer: case report and review of the literature / R. Schlueter, C. Arnett, C. Huang et al. // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 109. – № 2. – p. 284-288.
 375. Sebghati, M. Reduction of multiple pregnancy: Counselling and techniques / M. Sebghati, A. Khalil // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2021. – Vol. 70. – p. 112-122.
 376. Sela, H.Y. Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: management considerations / H.Y. Sela, L.L. Simpson // Clin Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 54. – № 2. – p. 321-9.
 377. Shah, J.S. The Relationship of Assisted Reproductive Technology on Perinatal Outcomes in Triplet Gestations / J.S. Shah, T. Roman, O.A. Viteri et al. // Am J Perinatol. – 2018. – Vol. 35. – № 14. – p. 1388-1393.
 378. Shah, V. Neonatal outcomes among multiple births ≤ 32 weeks gestational age: does mode of conception have an impact? A cohort study / V. Shah, H. Alwassia, K. Shah et al. // BMC Pediatr. – 2011. – № 11. – p. 54.
 379. Shamshirsaz AA, Dildy GA. Reducing Maternal Mortality and Severe Maternal Morbidity: The Role of Critical Care / A.A. Shamshirsaz, G.A. Dildy // Clin Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 61. – № 2. – p. 359-371.
 380. Shariat, M. Comparison of Risk Factors Related to Intraventricular Hemorrhage between Preterm Infants Born After Normal and in Vitro

- Fertilization Conceptions / M. Shariat, P. Mohagheghi, Z. Farahani et al. // *Iran J Child Neurol.* – 2019. – Vol. 13. – № 1. – p. 71-78.
381. Shevell, T. Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome / T. Shevell, F.D. Malone, J. Vidaver et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106. – 5 Pt 1. – p. 1039-1045.
 382. Shinar, S. Redefining normal hemoglobin and anemia in singleton and twin pregnancies / S. Shinar, U. Shapira, S. Maslovitz // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. – Vol. 142. – № 1. – p. 42-47.
 383. Simonazzi, G. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Simonazzi, M. Bisulli, G. Saccone et al. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2016. – Vol. 95. – № 1. – p. 28–37.
 384. Sliwa, K. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Hilfiker-Kleiner, M.C. Petrie et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – № 8. – p. 767-778.
 385. SMFM Research Committee. SMFM Special Statement: State of the science on multifetal gestations: unique considerations and importance / SMFM Research Committee, K.L. Grantz, T. Kawakita et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – № 2. – p. B2-B12.
 386. Smith-Levitin, M. Multifetal pregnancies: epidemiology, clinical characteristics and management. In: *Clinical obstetrics. The fetus and mother.* Ed. A.E. Reece, J.C. Hobbins. 3rd edition / M. Smith-Levitin, D.W. Skupski, F.A. Chervenak // Blackwell Publishing. – 2007. – Part IV. – № 13. – p. 177–202.
 387. Solomon, N.R. Delayed delivery of the second twin in a dichorionic diamniotic twin pregnancy for 136 days / N.R. Solomon, A.E.P. Heazell // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2020. – Vol. 253. – p. 341-342.
 388. Stein, W. Twin-to-twin delivery time interval: influencing factors and effect on short-term outcome of the second twin / W. Stein, B. Misselwitz, S. Schmidt // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2008. – Vol. 87. – № 3):346-53.
 389. Stone, J. Higher-order Multiples / J. Stone, K.S. Kohari // *Clin Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 58. – № 3. – p. 668-675.
 390. Strauss, A. Multifetal gestation--maternal and perinatal outcome of 112 pregnancies / A. Strauss, B.W. Paek, O. Genzel-Boroviczeny et al. // *Fetal Diagn Ther.* – 2002. – Vol. 17. – № 4. – p. 209-217.
 391. Su, L.L. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage / L.L. Su, Y.S. Chong, M. Samuel // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 18. – № 4. – p. CD005457.

392. Suh, Y.H. Relationship between twin-to-twin delivery interval and umbilical artery acid-base status in the second twin / Y.H. Suh, K.H. Park, J.S. Hong et al. // J Korean Med Sci. – 2007. – Vol. 22. – № 2. – p. 248-253.
393. Sukumaran, S. Successful delayed-interval delivery in the presence of clinical chorioamnionitis in the leading twin: A report of two cases / S. Sukumaran, D. Kanagalingam // Med J Malaysia. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – p. 85-86.
394. Suzuki, S. Optimal weight gain during twin pregnancy in Japanese women with favorable perinatal outcomes / S. Suzuki // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2018. – Vol. 31. – № 1. – p. 119-122.
395. Sunderam, S. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. / S. Sunderam, D.M. Kissin, S.B. Crawford et al. // MMWR Surveill Summ. – 2018. – Vol. 67. – № 3. – p. 1-28.
396. Tajik, P. Multivariable Model to Guide the Decision for Pessary Placement to Prevent Preterm Birth in Women With a Multiple Pregnancy: A Secondary Analysis of the ProTWIN Trial / P. Tajik, M. Monfrance, J. Hooft et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 48. – № 1. – p. 48-55.
397. Tavares, MV. Induction of labour vs. spontaneous vaginal delivery in twin pregnancy after 36 weeks of gestation / M.V. Tavares, A.P. Domingues, F. Nunes // J Obstet Gynaecol. - 2017. – Vol. 37. – № 1. – Vol. 29-32.
398. Tarlatzi, T.B. Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? / T.B. Tarlatzi, R. Imbert, B. Alvaro Mercadal et al. // Reprod Biomed Online. – 2017. – Vol. 34. – № 1. – p. 11-18.
399. Tarney, C.M. Rupture of an unscarred uterus in a quadruplet pregnancy / C.M. Tarney, P. Whitecar, M. Sewell et al. // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – 2 Pt 2 Suppl 1. – p. 483-485.
400. Tesemma, M.G. Dizygotic Dichorionic Triamniotic Triplet Pregnancy Delivered at Full Term: An Out of Box Presentation of Triplet-A Case Report from Ethiopia / M.G. Tesemma, M.T. Yadeta // Case Rep Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 2018. – p. 5760147.
401. Timor-Tritsch, IE. Multifetal pregnancy reduction by transvaginal puncture: evaluation of the technique used in 134 cases / I.E. Timor-Tritsch, D.B. Peisner, A. Monteagudo // Am J Obstet Gynecol. - 1993. – Vol. 168(3 Pt 1). – p. 799-804.
402. Tollenaar, L.S.A. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system / L.S.A. Tollenaar, E. Lopriore, J.M. Middeldorp et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 53. – № 6. – p. 788-793.

403. Tran, P.L. Delayed-Interval Delivery in Multifetal Pregnancy: A Review and Guidelines for Management / P.L. Tran, C. Desveaux, G. Barau et al. // *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. – 2015. – Vol. 5. – p. 333.
404. Tsakiridis, I. Management of Twin Pregnancies: A Comparative Review of National and International Guidelines / I. Tsakiridis, S. Giouleka, A. Mamopoulos et al. // *Obstet Gynecol Surv.* – 2020. – Vol. 75. – № 7. – p. 419-430.
405. Turker, G. The effect of IVF pregnancies on mortality and morbidity in tertiary unit / G. Turker, E. Doger, A.E. Arisoy et al. // *Ital J Pediatr.* – 2013. – № 39. – p. 17.
406. Umazume, T. Platelet reactivity in twin pregnancies / Umazume T., Yamada T., Morikawa M et al. // *Thromb. Res.* 2016. – Vol. 138. – p. 43–48.
407. Vakrilova, L. Problems and neonatal outcome of very low birth weight newborn infants after in vitro fertilization / L. Vakrilova, S. Slavov, S. Hitrova et al. // *Akush Ginekol (Sofia)*. – 2013. – Vol. 52. – № 1. – p. 30-34.
408. Vieira, L.A. Comparing pregnancy outcomes and loss rates in elective twin pregnancy reduction to ongoing twin gestations in a large contemporary cohort / L.A. Vieira, L. Warren, S. Pan et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – № 3. – p. 253.
409. Viguiliouk, E. High Risk of Preeclampsia Identification Group. A simple clinical method to identify women at higher risk of preeclampsia / E. Viguiliouk, A.L. Park, H. Berger et al. // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 10. – p. 10-13.
410. Vintzileos, A.M. Mode of delivery and risk of stillbirth and infant mortality in triplet gestations: United States, 1995 through 1998 / A.M. Vintzileos C.V., Ananth, E. Kontopoulos et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 192. – № 2. – p. 464-469.
411. Visintin, C. Guideline Development Group. Antenatal care for twin and triplet pregnancies: summary of NICE guidance / C. Visintin, M.A. Mugglestone, D. James et al. // *BMJ.* – 2011. – Vol. 343. – p. d5714.
412. Vitthala, S. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis / S. Vitthala, T.A. Gelbaya, D.R. Brison et al. // *Hum Reprod Update.* – 2009. – Vol. 15. – № 1. – p. 45-55.
413. Vrachnis, N. The Janus face of maternal serum relaxin: a facilitator of birth, might it also induce preterm birth? / N. Vrachnis, C. Grigoriadis, C. Siristatidis et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2015. – Vol. 28. – № 18. – p. 2187-2191.
414. Vulić, M. A Retrospective Study of Discordant Twin Growth in Dichorionic Twin Pregnancies and Risk of Preterm Delivery at Split University Hospital

- Centre: Three-Year Experience / M. Vulić, L. Lalić, L. Vulić et al. // *Acta Clin Croat.* – 2017. – Vol. 56. – № 4. – p. 640-644.
415. Wang, J. Analysis of clinical characteristics of discordant structural malformations in one of monochorionic diamnionic twins / J. Wang, J.Y. Luo, J. Yang et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2019. – Vol. 54. – № 2. – p. 87-92.
 416. Ward, PL. Single Intrauterine Death in Twins: The Importance of Fetal Order / P.L. Ward, K.L. Reidy, R. Palma-Dias et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2018. – Vol. 21. – № 6. – p. 556-562.
 417. Ware, JS. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies / J.S. Ware, J.G. Seidman, Z. Arany // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 374. – № 26. – p. 2601-2612.
 418. Watkins, W.J. All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales / W.J. Watkins, S.J. Kotecha, S. Kotecha // *PLoS Med.* – 2016. – Vol. 13. – № 5. – p. e1002018.
 419. Wei, D. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial / D. Wei, J.Y. Liu, Y. Sun et al. // *Lancet.* – 2019. – Vol. 10178. – № 393. – p. 1310-1318.
 420. Westhoff, G. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage / G. Westhoff, A.M. Cotter, J.E. Tolosa // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 30. – № 10. – p. CD001808.
 421. Wilkof Segev, R. New reference values for biometrical measurements and sonographic estimated fetal weight in twin gestations and comparison to previous normograms / R. Wilkof Segev, M. Gelman, E. Maor-Sagie et al. // *J Perinat Med.* – 2019. – Vol. 47. – № 7. – p. 757-764.
 422. Yadav, V. Comparison of Obstetric Outcomes of Pregnancies after Donor-Oocyte In vitro Fertilization and Self-Oocyte In vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study / V. Yadav, P. Bakolia, N. Malhotra et al. // *J Hum Reprod Sci.* – 2018. – Vol. 11. – № 4. – p. 370-375.
 423. Yagel, S. Simultaneous multigate spectral Doppler imaging of the umbilical artery and placental vessels: novel ultrasound technology / S. Yagel, E.Y. Anteby, O. Shen // *Ult Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 14. – № 4. – p. 256-261.
 424. Yamada, T. Fibrinogen levels in the late stage of twin pregnancy / T. Yamada, M. Morikawa, T. Yamada // *Thromb. Res.* – 2015. – Vol. 135. – № 2. – p. 318-321.
 425. Yamashita, S. Analysis of 122 triplet and one quadruplet pregnancies after single embryo transfer in Japan / S. Yamashita, Y. Ikemoto, A. Ochiai et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2020. – Vol. 40. – № 3. – p. 374-380.

426. Yanaihara, A. Dichorionic triplets following frozen-thawed poor-stage embryo transfer: a report of two cases and a review / A. Yanaihara, S. Ohgi, K. Motomura et al. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15. – № 1. – p. 80.
427. Yamada, T. Fibrinogen levels in the late stage of twin pregnancy / T. Yamada, M. Morikawa, T. Yamada et al. // *Thromb Res.* – 2015. – Vol. 135. – № 2. – p. 318-21.
428. Yıldırım, E. Spontaneous triplet pregnancy and trap sequence, case report / E. Yıldırım // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – p. 328.
429. Ylilehto, E. Impact of mode of delivery on perinatal outcome in moderately and late preterm twin birth / E. Ylilehto, O. Palomäki, P. Korhonen et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2021. – Vol. 153. – № 1. – p. 106-112.
430. Yokoyama, Y. The New West Japan Twins and Higher Order Multiple Births Registry / Y. Yokoyama // *Twin Res Hum Genet.* – 2019. – Vol. 22. – № 6. – p. 602-605.
431. Young, B.C. Effects of twin gestation on maternal morbidity / B.C. Young, B.J. Wylie // *Semin. Perinatol.* – 2012. – Vol. 36. – № 3. – p. 162–168.
432. Younis, J.S. Oocyte donation is an independent risk factor for pregnancy complications: the implications for women of advanced age / J.S. Younis, N. Laufer // *J Womens Health (Larchmt).* – 2015. – Vol. 24. – № 2. – p. 127-130.
433. Yousef, S. Delayed interval delivery and chorionicity Delayed Interval Delivery and Chorionicity / S. Yousef, Y. Sabr // *International Annals of Medicine.* – 2018. – Vol. 5. – № 2. – p. 345-358.
434. Yuen, N. Expression of Homeobox Gene HLX and its Downstream Target Genes are Altered in Placentae From Discordant Twin Pregnancies / N. Yuen, S.P. Brennecke, M.P. Umstad et al. // *Twin Res Hum Genet.* – 2018. – Vol. 21. – № 1. – p. 42- 50.
435. Zedini, C. Delivery of twin pregnancy and materno-fetal prognosis in a level 3 Tunisian University Center: a retrospective study about 399 cases / C. Zedini, R. Bannour, I. Bannour et al. // *Pan Afr Med J.* – 2020. – Vol. 36. – p. 237.
436. Zegers-Hochschild, F. Assisted Reproductive Techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2015 / F. Zegers-Hochschild, J.E. Schwarze, J. Crosby et al. // *JBRA Assist Reprod.* – 2019. – Vol. 23. – № 2. – p. 143-153.
437. Zemet, R. Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction of triplets to twins versus reduction to singletons / R. Zemet, J. Haas, Y. Bart et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2020. – Vol. 40. – № 3. – p. 445-452.
438. Zhang, L. Maternal Utero-Placental Perfusion Discordance in Monochorionic-Diamniotic Twin Pregnancies with Selective Growth Restriction Assessed by Three-Dimensional Power Doppler Ultrasound / L. Zhang, X. Liu, J. Li et al. // *Med Sci Monit.* – 2020. – Vol. 26. – p. 919247.

439. Ziadeh, S.M. Perinatal outcome in 41 sets of triplets / S.M. Ziadeh // Gynecol Obstet Invest. – 2000. – Vol. 50. – № 3. – p. 162-165.
440. Zimerman, A. Prevention of preterm birth in twins with short mid-trimester cervical length less than 25mm -combined treatment with arabin's cerclage pessary and intravaginal micronized progesterone compared with conservative treatment / A. Zimerman, R. Maymon, Y. Viner et al. // Harefuah. – 2018. – Vol. 157. – Vol. 5. – p. 301-304.
441. Zipori, Y. Multifetal pregnancy reduction of triplets to twins compared with non-reduced triplets: a meta-analysis / Y. Zipori, J. Haas, H. Berger et al. // Reprod Biomed Online. – 2017. – Vol. 35. – Vol. 3. – p. 296-304.
442. Zork, N. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length < 10 mm / N. Zork, M. Gulersen, A. Mardy et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33. – Vol. 17. – p. 2865-2871.
443. Zuo, X.F. Predictive value of cervical length measured by transvaginal ultrasound during the second and the third trimester of pregnancy for preterm birth in twin pregnancies / X.F. Zuo, Y.F. Du, J. Yang et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2019. – Vol. 54. – Vol. 5. – p. 318-323.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
а-ГнРГ	– антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АП	– артерия пуповины
АТ	– антитела
БГМ	– болезнь гиалиновых мембран
БПР	– бипариетальный размер
ВЖК	– внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПР	– врожденный порок развития
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДБ	– длина бедра
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДЖКТ	– дискинезия желудочно-кишечного тракта
ДИ	– доверительный интервал
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки
ДО	– донорские ооциты
ДХ	– дихориальный
ДХДА	– дихориальная диамниотическая
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗРП	– задержка роста плода/плодов
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИКСИ	– интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI)
ИМТ	– индекс массы тела
ИЦН	– истмико-цервикальная недостаточность
КОС	– кислотно-основное состояние
КС	– кесарево сечение
КТГ	– кардиотокография
КТР	– копчико-теменной размер
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МА	– маточная артерия
МКБ	– международная классификация болезней
МПП	– мать–плацента–плод
МРП	– массо-ростовой показатель
МФН	– морфофункциональная незрелость
МХ	– монохориальный
МХДА	– монохориальная диамниотическая
МХМА	– монохориальная моноамниотическая
НБ	– невынашивание беременности
НМК	– нарушения мозгового кровообращения

НСГ	– нейросонографическое исследование
НФР	– нормативы физического развития
ОГ	– окружность головки
ОЖ	– окружность живота
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПГД	– преимплантационная генетическая диагностика
ПИ	– пульсационный индекс
ПМП	– предполагаемая масса плодов
ПОНРП	– преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ППКМП	– перипартальная кардиомиопатия
ПР	– преждевременные роды
ПРПО	– преждевременный разрыв плодных оболочек
ПЭ	– презклампсия
РАРЧ	– Российская Ассоциация Репродукции Человека
РДС	– респираторный дистресс-синдром
СГЯ	– синдром гиперстимуляции яичников
СДР	– синдром дыхательных расстройств
СМА	– средняя мозговая артерия
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ТВЭ	– трансвагинальная эхография
ТХТА	– трихориальная триамниотическая
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФПН	– фетоплацентарная недостаточность
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
ЦНС	– центральная нервная система
ЦПСиР	– Центр планирования семьи и репродукции
ЧНБ	– частота наступления беременности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШМ	– шейка матки
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
AUC	– Area Under the ROC Curve (площадь под ROC-кривой)
BE	– Base Excess (отклонение концентрации буферных оснований)
CPAP	– Continous Positive Air-way Pressure (спонтанное дыхание под постоянным положительным давлением, СДППД)
DET	– double embryo transfer (перенос двух эмбрионов)
Hb	– hemoglobin (гемоглобин)
HELLP	– H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышенный уровень ферментов печени), LP – (Low Platelet count) тромбоцитопения
Ht	– hematocrit (гематокрит)

HCO₃	– стандартный бикарбонат
LCC	– transabdominal or laparoscopic cervical cerclage (лапароскопический истмико-цервикальный серкляж)
NICE	– National Institute for Health and Care Excellence (Национальный институт здоровья и клинического совершенствования)
PAI-1	– Plasminogen Activator Inhibitor-1 (ингибитор активатора плазминогена 1 типа)
PLT	– platelets (тромбоциты)
pO₂	– парциальное давление кислорода
pCO₂	– парциальное давление углекислого газа
RBC	– red blood cells (эритроциты)
ROC	– Receiver Operator Characteristic (рабочая характеристика приемника)
SET	– single embryo transfer (перенос одного эмбриона)
SF	– serum ferritin (сывороточный ферритин)
sTfR	– soluble transferrin receptor (растворимые рецепторы трансферрина)
sO₂	– сатурация крови кислородом
tCO₂	– тотальная углекислота
VEGF	– vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
WBC	– white blood cell (лейкоциты)