

КАЛАШНИКОВ СЕРГЕЙ АРКАДЬЕВИЧ

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

3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Сичинава Лали Григорьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, профессор

Михайлов Антон Валерьевич

Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом №17», главный врач

доктор медицинских наук

Чечнева Марина Александровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, отделение ультразвуковой диагностики, руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» 202__ года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул.Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. 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 (Костюков, К.В., 2021; Михайлов А.В., Заманаева Ю.В., 2021).

Частота наступления самопроизвольной многоплодной беременности составляет 1,2%-3% (Коваленко Т.С. и соавт., 2018; Чечнева М.А. и соавт., 2020; Paggetti H., 2019). 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 (Жуцзыгули А., Рухляда Н.Н., 2021; Abdelhafez M.S., 2018; Meyer R., 2018; ACOG Practice Bulletin, 2021).

Одним из самых обсуждаемых в настоящее время является вопрос: оказывают ли ВРТ негативное воздействие на течение и исходы многоплодной беременности (Kim E.J., Cho M.J., 2021). Некоторые авторы отрицают влияние ВРТ на перинатальные исходы при многоплодии (Rajan P., 2018; Elfituri A. et al., 2021), другие - сообщают о более высокой частоте неблагоприятных перинатальных исходов при индуцированном многоплодии, по сравнению со спонтанным (Шалина Р.И. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019).

Ряд авторов связывает высокую частоту развития гестационных осложнений при многоплодии после ВРТ с возрастом, сопутствующей соматической и гинекологической патологией пациенток (Трифорова Н.С. и соавт., 2017; Pinzauti S. et al., 2016) и непосредственно с процедурой ЭКО (Roque M. et al., 2019).

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 (Савельева Г.М., 2019; Цибизова В.И. и соавт., 2020; Cai P. et al., 2020; Gibson J.L. et al., 2020; Sebghati M., Khalil A., 2021).

Ранее для достижения удовлетворительных показателей частоты наступления беременности после ЭКО одновременно переносилось до 3-4 эмбрионов (Edwards R.G., Steptoe P.C., 1983). Однако позже из-за высокой частоты гестационных осложнений при многоплодной беременности и благодаря широкому использованию криопrotocolов появилась рекомендация снизить число переносимых эмбрионов (Мелкозерова О.А. и соавт., 2018; Михайлов А.В., Заманаева Ю.В., 2021; Grin L. et al., 2019; Bosdou J.K. et al., 2019). 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 (Моисеева И.В. и соавт., 2018; Савельева Г.М., 2019; Monteleone P.A., 2019; Ishihara O., 2019; Kim E.J., 2021).

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

Учитывая тот факт, что широкое использование ВРТ ведет к повышению частоты наступления многоплодия, в литературе широко обсуждаются вопросы течения и исходов многоплодной беременности (Коваленко Т.С., Чечнева М.А. и соавт., 2018; Михайлов А.В. и соавт., 2021; Барина И.В. и соавт., 2022).

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 (Манухин И.Б. и соавт., 2017; Такоева М.А. и соавт., 2021; Vieira L.A., 2019; ACOG Practice Bulletin, 2021).

Широко обсуждаются причины негативного влияния ВРТ на течение и исходы многоплодной беременности. По мнению авторов (Иакашвили С.Н., Самчук П.М., 2017; Pinzauti S. et al., 2016; Nikolakopoulou K., Turco M.Y., 2021), 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. В литературе указывается на возможную связь между снижением овариальной функции у бесплодных пациенток и развитием гестационных осложнений (Трифорова Н.С. и соавт., 2017). 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 (Tsakiridis I., 2020). При этом одни авторы считали возможным ведение родов при двойнях и тройнях через естественные родовые пути (Семенчук В.Л., Михалевич С.И., 2018; Peress D., 2019; Mol B.W., 2020; Ylilehto E., 2020); другие уверены, что тройни необходимо родоразрешать оперативно (Lappen J.R., 2016; Zedini C., 2020).

Кроме того, по мнению ряда акушеров (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2017; Axelsdóttir Í, Ajne G., 2019; Blitz M.J. et al., 2020), 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 (Клинические рекомендации «Многоплодная беременность», 2021). Существует и альтернативное мнение, что длительность данного интервала не имеет клинического значения (Algeri P. et al. 2019).

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

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 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 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%).

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%) – четверня. 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 клинико-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 и 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.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена за период с 2006-2021 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 ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич) и Клинического госпиталя MD GROUP (группа компаний «Мать и Дитя») [главный врач – Т.О. Нормантович].

Согласно постановленным цели и задачам были оценены течение и исходы беременности у 758 пациенток с многоплодием. В зависимости от количества вынашиваемых плодов и характера наступления беременности все беременные были подразделены на 4 группы: в I группу включены 403 (53,2%) беременные со спонтанной 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. V-ю группу исследования составили 58 пациенток с одноплодной беременностью после 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. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Критерии исключения: суррогатное материнство, многоплодная беременность высокого порядка (пять и более плодов), монохориальные двойни.

Всем пациенткам после наступления беременности проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) и фетометрия с определением типа

плацентации, места прикрепления пуповины, расчет толщины межплодовой перегородки, цервикометрия и доплерография кровотока в системе мать-плацента-плод (МПП). В качестве контроля использованы доплерографические нормативы кровотока в системе МПП для одноплодной беременности, разработанные нами ранее (Калашников С.А., 1994).

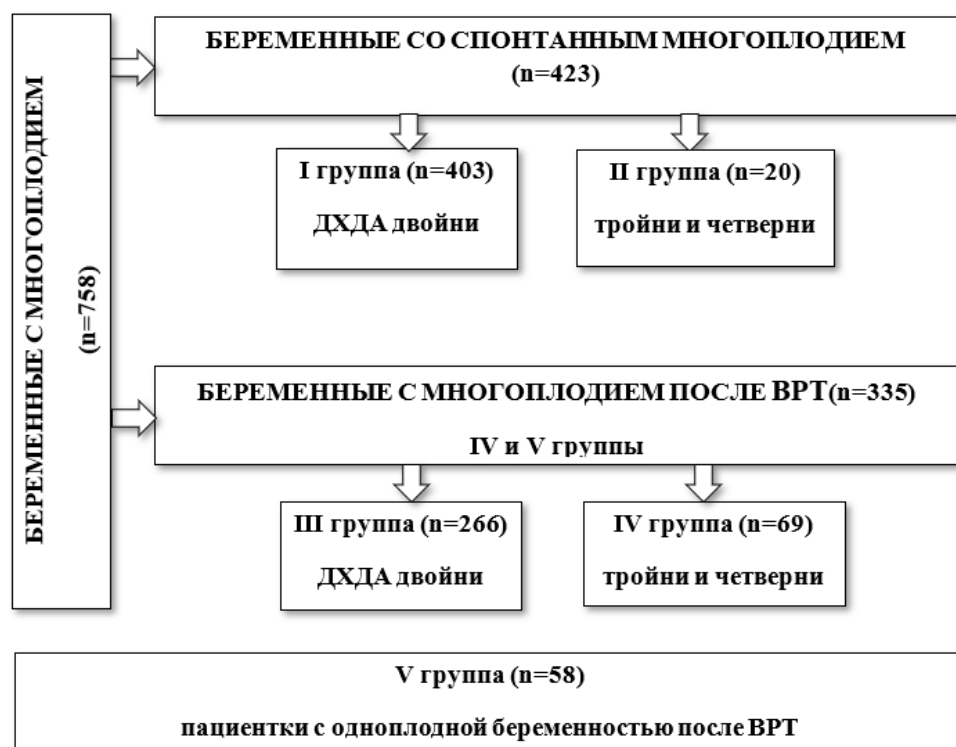


Рисунок 1 - Дизайн исследования

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

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

Диагноз задержки роста плода/плодов ставили на основании УЗИ, при котором диагностировали снижение предполагаемой массы 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.

Всем беременным, начиная с 30-й недели гестации, в динамике проводилось кардиотокографическое исследование. При анализе оценивали базальный ритм, его вариабельность, наличие, частоту акцелераций и децелераций. Кардиотокограммы оценивали по шкале М. Fisher в модификации Г.М.

Савельевой (1986). Для проведения кардиотокографии использовался аппарат Sonicaid Team. Патогенетическое лечение пациенток с осложненным течением многоплодной беременности выполнено в соответствии с Клиническими Рекомендациями МЗ РФ (2021).

У 334 новорожденных из ДХДА двоен проведен сравнительный анализ лабораторных показателей венозной крови: уровней гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, дефицита буферных оснований, парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), сатурации крови кислородом (sO_2), стандартного бикарбоната, уровня тотальной углекислоты – в зависимости от порядка рождения, метода родоразрешения и массы тела при рождении.

У 1290 детей, рожденных от матерей с осложненной беременностью, на 2-4 сутки жизни произведено нейросонографическое исследование (НСГ) с целью выявления незрелости или перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). Методы исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Методы исследования

Методы исследования		Количество 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

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 возрастом пациенток было рассчитано отношение шансов (odds ratio, OR) с доверительным интервалом (ДИ) в 95%. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из первостепенных задач нашего исследования была разработка нормативов физического развития (НФР) плодов из спонтанной и индуцированной многоплодной беременности. Перцентильная шкала значений предполагаемой массы плодов у беременных с индуцированной ДХДА двойней представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Предполагаемая масса плодов у беременных с индуцированной ДХДА двойней

Гестационный возраст, недели	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

Перцентильная шкала значений предполагаемой массы плодов у беременных с индуцированной тройней представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Предполагаемая масса плодов у беременных с индуцированной тройней

Гестационный возраст, недели	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

Внедрение разработанных нами процентильных таблиц ПМП при многоплодии различного порядка и использование их вместо существующих нормативов для одноплодной беременности позволило своевременно выявить такое грозное осложнение многоплодной беременности как ЗР плода/плодов, что улучшило перинатальные исходы у 42,8% беременных.

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. Доказана корреляция между частотой внутриутробной задержки роста плода/плодов и общей прибавкой массы тела пациенток с многоплодием (Висайтова М.Б., 2003; Récheux O. et al., 2019).

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 исследователей разработана процентильная таблица, в которой определены нормы оптимальной прибавки массы тела (50‰) у беременных с многоплодием, составляющие в сроки 28-30 недель 7,5 кг, 30-32 – 10,3 кг, 32-34 – 12,4 кг, 34-36 – 15 кг, 36-38 – 16 кг, 38-39 недель – 16,4 кг. Использование разработанных нами нормативов прибавки

массы тела беременных с многоплодием (от 2 до 4 плодов) позволило 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 мать-плацента-плод (МПП) в зависимости от гестационного срока у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней. Это позволило дифференцированно подходить к обследованию беременных с многоплодием с целью своевременной диагностики гестационных осложнений.

Перцентильная шкала значений ПИ в маточной артерии при неосложненной ДХДА двойне после ВРТ представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Перцентильная таблица значений ПИ в маточной артерии при неосложненной ДХДА двойне после ВРТ (n = 158)

Недели 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

Результаты нашего исследования показали, что значения ПИ в МА (Таблица 4) у беременных со спонтанной и индуцированной двойней на протяжении II-го и III-го триместров были ниже ($p < 0,05$) нормативов, разработанных для одноплодной беременности (Калашников С.А., 1994), 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.

Перцентильная шкала значений ПИ в артерии пуповины (АП) при неосложненной беременности ДХДА двойней после ВРТ представлена в Таблице 5.

Таблица 5 - Перцентильная таблица значений ПИ в артерии пуповины при неосложненной беременности ДХДА двойней после ВРТ (n = 158)

Недели 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

Значения ПИ в артерии пуповины 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-м триместре беременности, что объясняется тесной взаимосвязью маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращений и большими возможностями маточно-плацентарной перфузии при многоплодии.

Однако уже с 28–29 недель гестации, значения пульсационного индекса в АП у беременных с ДХДА двойней статистически значимо ($p < 0,05$) превышали таковые при одноплодной беременности (Таблица 5). Более высокие значения ПИ в артерии пуповины в III-м триместре беременности при ДХДА двойне, по сравнению с ПИ в АП при одноплодной беременности, являются результатом сниженной способности плаценты обеспечивать полноценный рост двух плодов.

Нами установлено, 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 недель гестации, что приводило к большей частоте ФПН и ЗРП при многоплодной беременности после ВРТ. Наши результаты согласуются с данными Аржановой О.Н. и соавт. (2017), Шакая М.Н. и соавт. (2019), Adamson G.D. et al. (2018).

Оценка состояния кровотока в средней мозговой артерии (СМА) у плодов из спонтанной ДХДА двойни продемонстрировала более низкие ($p < 0,05$) значения пульсационного индекса в СМА плодов на протяжении II-го и III-го триместров (Таблица 6) 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.

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.

Таблица 6 - Перцентильная таблица значений ПИ в СМА при неосложненном течении беременности ДХДА двойней после ВРТ (n = 158)

Недели 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

Разработка шкал позволила обосновать критерии нарушения гемодинамики в системе МПП при многоплодии, которые необходимо использовать при обследовании беременных с ДХДА двойней для ранней диагностики гестационных осложнений вместо нормативов для одноплодной беременности.

Следует отметить, что у 80,8% пациенток I-й группы со 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 14,0% беременных I группы имели место изолированные нарушения кровотока в системе МПП, у 5,2% – сочетанные нарушения в нескольких звеньях системы МПП. Нами установлено, что у 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), чем у беременных со спонтанной ДХДА двойней ($p < 0,05$).

Нами впервые оценены особенности кровообращения и определены доплерографические показатели в системе МПП при трех- и четырехплодной беременности как спонтанной (II-я группа), так и после ВРТ (IV-я 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 доплерографических 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. (Шалина Р.И. и соавт., 2018; Игнатко И.В. и соавт., 2020; Такоева М.А и соавт., 2021).

Нами показано, что почти у половины беременных с двойней (48,2%) и у всех пациенток с трех- и четырехплодной беременностью роды были преждевременными (в сроки от 22 до 36 недель гестации), так как при многоплодии высокого порядка согласно клиническим рекомендациям родоразрешение проводят путем кесарева сечения (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 у пациенток с одноплодной беременностью не было.

Нами установлена зависимость частоты наступления ПР от этиологии многоплодия: экстремально ранние и ранние ПР в сроки 22-32 недели 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 тоже порядка (5,2%, 0% и 0%, соответственно; $p < 0,05$).

Одним из самых частых осложнений многоплодной беременности, приводящих к невынашиванию беременности во II-м и III-м триместрах и преждевременным родам, является истмико-цервикальная недостаточность, частота которой составляет 15%–40% (Егорова А.Т. и соавт., 2015; Коваленко Т.С. и соавт. 2018; Kanninen et al T.T., 2015).

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 (Сичинава Л.Г. и соавт., 2005; Герасимова А.А., 2005). Нами продолжены исследования в этом направлении и подтверждена высокая частота ИЦН при многоплодии, а также установлено влияние на этот показатель метода наступления многоплодной беременности. Выявлено, что ИЦН чаще развивалась при наступившей после ВРТ беременности двумя (17,1%), тремя (29,0%) и четырьмя (100%) плодами, чем при спонтанном многоплодии того же порядка (5,2%, 12,5% и 75,0%, соответственно; $p < 0,05$).

Установлено, что, кроме 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 недели при беременности двойней по данным проведенного нами ROC-анализа повышается при длине шейки матки 25 и менее 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 (Рисунок 2), что риск ПР при тройне увеличивался при длине шейки матки ≤ 25 мм уже в 20-21 неделю (площадь под кривой - 0,686, чувствительность – 67%, специфичность – 77%). Если при беременности двойней и тройней скорость укорочения шейки матки нарастала с 15-16 недель гестации, то при четверне на 2 недели раньше – с 13-14 недель, что

подтверждало важность первичной исходной УЗ оценки длины ШМ именно в указанные сроки.

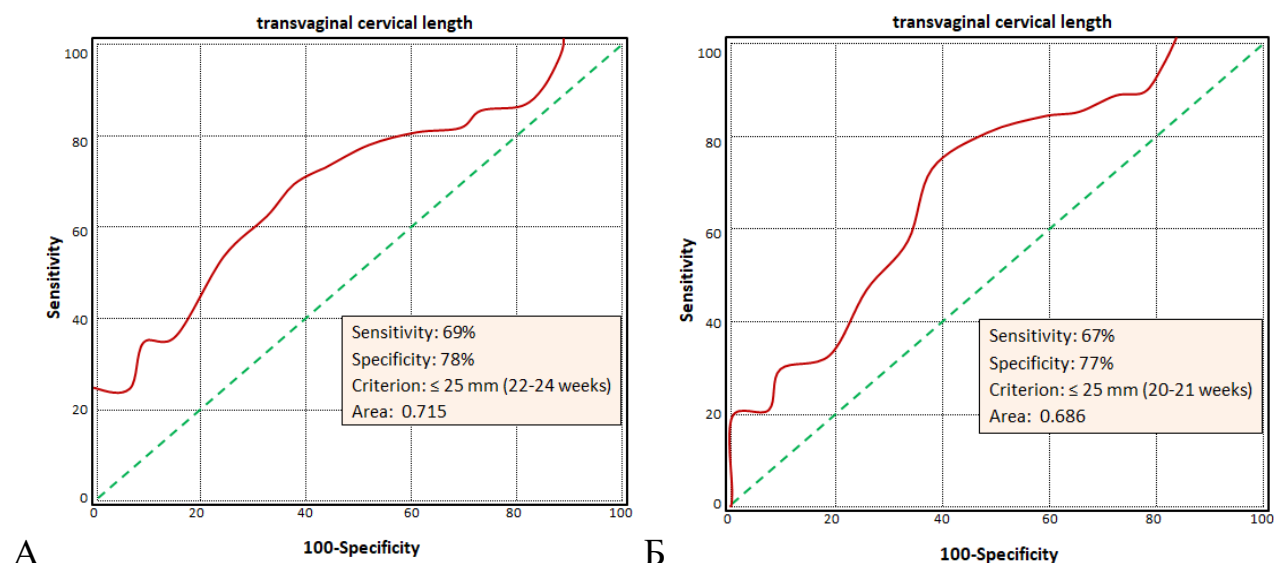


Рисунок 2 – Риск преждевременных родов и длина шейки матки (ДШМ): А – у беременных с двойней; Б – у беременных с тройней

Нами доказана необходимость коррекции ИЦН, как при спонтанной многоплодной беременности, так и после ВРТ, посредством серкляжа, введения акушерского pessaria с одновременным назначением вагинального микронизированного прогестерона в суточной дозе 200 мг (Клинические рекомендации «Многоплодная беременность», 2021). При этом выбор метода коррекции ИЦН осуществлялся в зависимости от срока гестации и состояния шейки матки: при выраженном укорочении ШМ в сроки до 24 недели проводили серкляж; в более поздние сроки (после 24 недели) – устанавливали акушерский pessary. 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 pessary, вагинальный прогестерон) удалось пролонгировать беременность на $14,3 \pm 3,4$ недель. У 19 пациенток со спонтанной и индуцированной тройней указанное лечение позволило пролонгировать беременность до $30,2 \pm 2,2$ и $32,4 \pm 2,4$ недель, соответственно. Пациентке с четырехплодной беременностью после ВРТ и серкляжем удалось пролонгировать беременность на 15 недель (с 14 до 29

недель). Полученные нами данные подтвердили 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-м, так и во II-м триместрах (Егорова А.Т. и соавт., 2015; Моисеева И.В. и соавт., 2018; Viguilouk E. et al., 2017). В то же время, до сих пор не установлено, какие именно аспекты в большей степени негативно влияют на течение и исходы многоплодной беременности: хориальность, количество плодов, применение ВРТ, возраст, сопутствующая соматическая или гинекологическая патология, 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-м (59,8% и 36,0%) и II-м триместрах (49,2% и 39,7%), начавшийся выкидыш в I-м (39,8% и 24,6%) и II-м триместрах (30,8% и 12,9%), поздний выкидыш (3,4% и 0,5%, соответственно).

При ятрогенном трех- и четырехплодии, по сравнению со спонтанным, также чаще ($p < 0,05$) отмечены угроза прерывания беременности в I-м (75,4% и 50,0%) и II-м триместрах (84,1% и 50,0%), 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%).

Одной из основных причин позднего выкидыша при многоплодии после ВРТ была выполненная у 55 (16,4%) беременных в I-м триместре редукция эмбриона/эмбрионов: у 53 пациенток до двойни (III группа), у 2-х – до тройни (IV группа). Частота позднего выкидыша после редукции плода / плодов составила 14,5% (8 из 55), а длительность беременности – $32,7 \pm 6,7$ недель, что было меньше ($p = 0,03$), чем у беременных без редукции – $34,9 \pm 3,8$ недель, и 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; $p < 0,05$).

Нами выявлено и статистически обосновано влияние ВРТ и числа вынашиваемых плодов на частоту ЗР плода/плодов. Показано, что 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-й 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 (10,0%) многоплодием.

Факторами риска развития ЗРП при спонтанной и индуцированной двойне явились ($p < 0,05$): тяжелая степень преэклампсии, ЖДА 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 (предполагаемая масса плода менее 3-го перцентиля) у пациенток со спонтанной и индуцированной двойней, как правило, диагностировалась, начиная с 24-28 недели 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 75,0%) 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 (75,0% 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» (Макацария Н.А., 2014; Доброхотова Ю.Э., 2016; Игнатко И.В. и соавт., 2020; Zhang L., 2020).

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 (Сичинава Л.Г. и соавт., 2015; Касимова О.В., 2016).

По нашим данным, дискордантный рост плодов при ДХДА двойне после ВРТ выявлялся, начиная с 23 недели гестации (6,2%), при спонтанной – с 24 недели гестации (6,0%). То есть у пациенток с многоплодием именно в сроки 23-24 недель 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 25,0%, $p < 0,05$).

Серьезным осложнением многоплодной беременности является преэклампсия, частота которой в 3,6 раза превышает таковую при одноплодной беременности, что, в первую очередь, объясняется теорией «гиперплацентоза» (Моисеева И.В. и соавт., 2018; Савельева ГМ., 2018; Viguiouk E. et al., 2017). 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 (60,0% и 58,0%, соответственно).

Нами выявлены факторы риска развития ПЭ при ДХДА двойне: преэклампсия в анамнезе, артериальная гипертензия до беременности, третьи и более роды, ожирение, поздний репродуктивный возраст. Дополнительным фактором риска развития ПЭ при индуцированной двойне было участие в программе ЭКО с донорскими яйцеклетками ($OR = 3.05$; 95% ДИ:1,37-6,38).

Поздний репродуктивный возраст (37 и более лет) в нашей работе 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, $p = 0,001$). В то же время, ряд авторов, наоборот, более высокую частоту гипертензивных осложнений после ЭКО (Трифопова Н.С. и соавт. 2017; Pinzauti S. et al., 2016) связывали с поздним репродуктивным возрастом пациенток и наличием у них экстрагенитальных заболеваний, являющихся фоном для развития гипертензивных нарушений во время многоплодной беременности.

Для прогнозирования такого гестационного осложнения как преэклампсия нами применялась доплерография маточного кровотока. По полученным данным 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 неделю ввиду манифестации выраженных признаков осложнения. У 56,6% (112 из 198) пациенток с выявленной дикротической выемкой в одной или обеих МА в сроки 28-32 недель было выявлено отставание в росте плода/плодов. Мы считаем такой критерий как дикротическая выемка должен быть использован при прогнозировании плацента-ассоциированных осложнений многоплодной беременности также как и при одноплодной беременности.

Ранняя ПЭ в сроки 20-22 недель 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 недель ПЭ не возникла ни в одном из наблюдений. Таким образом, чрезвычайно важно своевременное выявление данного осложнения, в том числе, посредством скрининга I-го триместра на ПЭ, и проведение профилактики преэклампсии у пациенток, беременность у которых наступила при использовании ВРТ.

Помимо более раннего начала преэклампсии, нами отмечена бóльшая частота тяжелых форм ПЭ 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.

При многоплодии отмечается высокая частота ЖДА как в первой, так и во второй половине беременности (Ахмадеев Н.Р. и соавт., 2016; Вазенмиллер Д.В., 2018; Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2019; Пихут П.П. и соавт., 2020). Наше исследование показало увеличение частоты ЖДА при многоплодии с 23,2% при двойне и 34,8% – при тройне и четверне (в I-м триместре) до 42,4% и 54,1% (в III-м триместре), соответственно; при одноплодной беременности после ВРТ частота анемии была намного меньше и составила 20,7%.

Важно отметить, что в сроки 9-12 недель гестации ЖДА 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 ($23,8 \pm 10,8$ недель), чем при спонтанном многоплодии ($25,4 \pm 6,9$ недель), 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 ЖДА (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 ПР.

Такое осложнение многоплодной беременности, как гестационный сахарный диабет, 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%). Повышение риска развития ГСД после ВРТ в 1,8 раза отмечали и другие авторы (Александрова Н.В., 2013). На наш взгляд, этот факт обусловлен 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 в нашем исследовании 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 недель гестации; у 43,5% ГСД был инсулиннезависимым.

Возможности проведения родов через естественные родовые пути при многоплодной беременности различного порядка, а также показания к КС

неоднозначны (Семенчук В.Л., 2018; Mol B.W. et al., 2020; Ylilehto E., et al., 2020; Tsakiridis I. et al., 2020). В нашем исследовании большинство (58,8%) беременных с ДХДА двойней (спонтанной и индуцированной) родоразрешены с помощью КС. В то же время, у пациенток с ятрогенной двойней КС проводилось чаще, чем у беременных со спонтанной двойней (80,2% и 45,1%, соответственно) [$p < 0,001$]. Частота родоразрешения с помощью КС при одноплодной беременности после ВРТ была значительно ниже – 32,8%. При этом частота выполнения планового КС у беременных I-й группы (спонтанные двойни) составляла 29,3% против 37,9% ($p = 0,02$) - в III-й группе наблюдений (двойни после ВРТ).

Полученные нами данные позволили прийти к заключению, что 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.

В своем исследовании нами особое внимание уделялось критериям «крупного» плода при многоплодии. Убедительно показано, что беременных с многоплодием и суммарной массой плодов более 6000,0 г предпочтительней родоразрешать путем КС. Так, гипотоническое кровотечение в 3 раза чаще ($p = 0,01$) отмечено у рожениц I-й (спонтанная двойня) и III-й групп (индуцированная двойня) с суммарной массой новорожденных более 6000,0 г (у 12 из 66; 18,2%), чем при суммарной массе новорожденных менее 6000,0 г (35 из 583; 6,0%).

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%; 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 недель гестации произведено у 9 из 658 (1,4%) беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней (I и III группы) в связи с коллизией плодов – у 3-х, выпадением петель пуповины – у 3-х, запущенным поперечным положением второго плода после излития вод – у 3-х. Стоит отметить, что в ЦПСИР ДЗМ предпочтение отдают КС на втором плоде (в 2017 г выполнено у 5,9% рожениц, в 2019 г – у 4,2%, 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 г – у 1,2%, 2019 г – у 2,1%, в 2020 и 2021 гг – 0%), 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.

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-й (спонтанная тройня и четверня) и IV-й групп (тройня и четверня после ВРТ) по частоте возникновения респираторного дистресс-синдрома, признаков морфофункциональной незрелости (МФН), врожденных пороков развития, необходимости ИВЛ и СРАР, что аналогично данными литературы (Завьялов О.В. и соавт., 2021; Rajan P., 2018; Shah J.S., 2018; Glinianaia S.V. et al., 2020).

Необходимо также подчеркнуть, что оценка по шкале Апгар у детей из ДХДА двоен, рожденных путем планового КС в сроки 34-36 недель, 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 (Рисунок 3), что согласуется с данным литературы (Кинжалова С.В., 2016; Кирьяков К.С., 2018; Приходько А.М., 2019; Bjelic-Radisic V., 2007; Suh Y.H., 2007; De Bernardo G., 2020).

Одной из причин развития ацидоза у вторых детей, рожденных через естественные родовые пути, является интервал между рождением детей длительностью более 20-40 минут (Lindroos L. et al. 2018; Axelsdóttir Í, Ajne G., 2019; Benito M. et al. 2019; Blitz M.J. et al. 2020). Согласно Клиническим

рекомендациям «Многоплодная беременность» (2021) оптимальным следует считать интервал между рождением плодов из двойни 30 минут, так как он ассоциирован с наилучшими исходами для новорожденных.

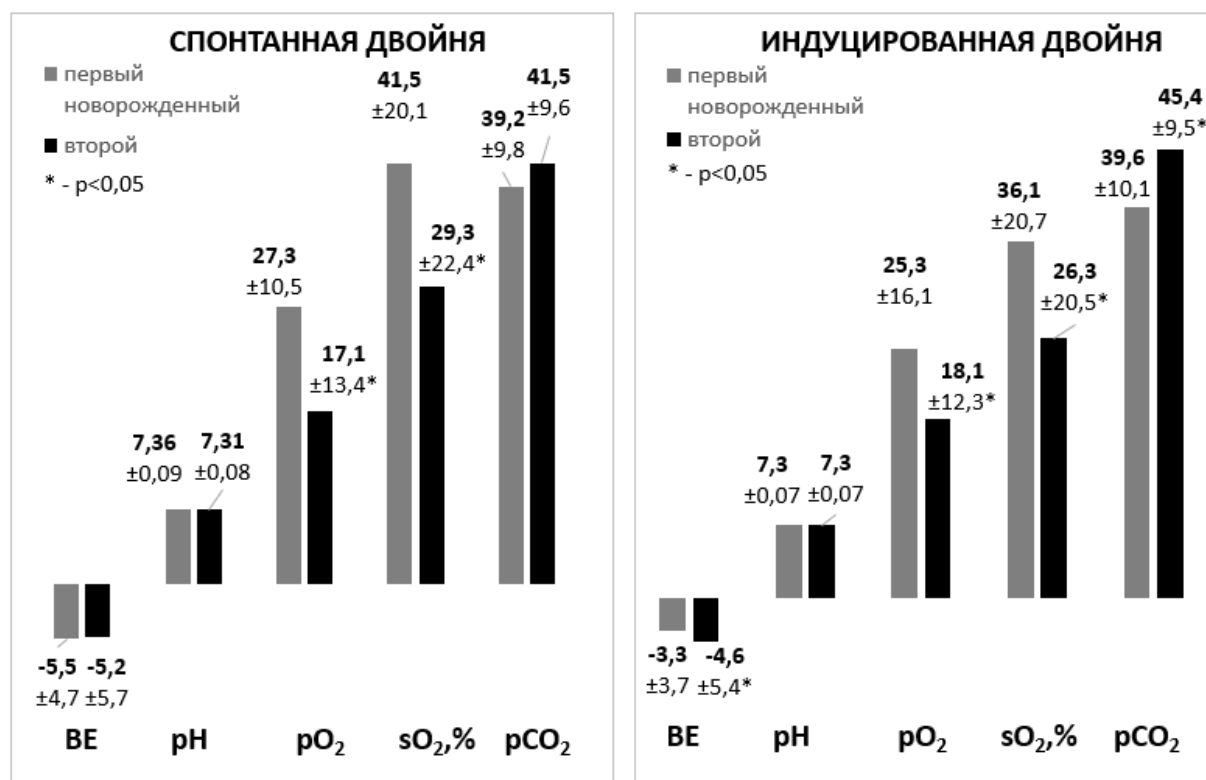


Рисунок 3 - Показатели КОС крови у новорожденных из ДХДА двойни, рожденных через естественные родовые пути

Нами также определялся указанный интервал, который в среднем составил $26,4 \pm 8,2$ мин, и было доказано, что, чем больше был указанный интервал, тем более выраженным был дефицит буферных оснований и большей величина pCO_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.

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 (Рисунок 4). При этом чувствительность равна 68,0%, специфичность – 81,0%. Площадь под кривой (AUC) равнялась 0,738, что говорит об удовлетворительном результате ($p < 0,05$).

Нами установлено, что у детей, рожденных через естественные родовые пути, чаще определялись признаки метаболического ацидоза, чем при КС, независимо от способа наступления беременности, обусловленные периодическими нарушениями маточно-плацентарного кровообращения по мере развития родовой деятельности и полной его остановкой при пережатии пуповины.

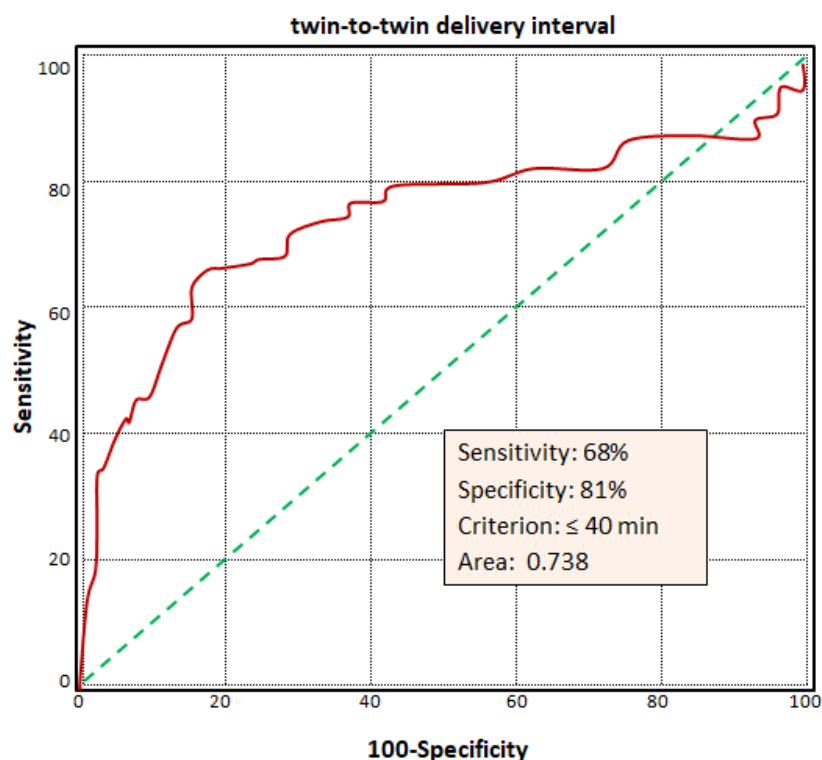


Рисунок 4 – Интервал между рождением первого и второго ребенка у беременных со спонтанной и индуцированной ДХДА двойней

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 (Таблица 7), что объяснялось активацией компенсаторных механизмов в условиях ацидоза, проявляющихся уменьшением сродства гемоглобина к кислороду (эффект Бора) и способствующих его высвобождению.

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: pO_2 ($19,3 \pm 13,6$ и $22,6 \pm 10,6$ мм рт. ст.; $p = 0,03$) и sO_2 ($27,9 \pm 19,5$ и $33,8 \pm 20,6\%$; $p = 0,04$)

явилась основанием для выбора оперативного родоразрешения у беременных с ЗР плода/плодов, что позволило избежать нарастания ацидоза, более характерного для самопроизвольных родов.

В проведенном нами исследовании внутрижелудочковые кровоизлияния I-IV степени у новорожденных чаще выявлены при беременности, наступившей после ВРТ, двумя (4,7%), тремя (25,3%) и четырьмя плодами (50,0%), по сравнению со спонтанной многоплодной беременностью: 2,5%, 10,9% и 37,5%, соответственно, что, на наш взгляд, было обусловлено более высокой частотой очень ранних и ранних ПР у беременных, участвующих в программах ЭКО и не противоречило данным ряда авторов (Иванов Д.О., 2015; Кирьяков К.С. и соавт., 2018; Santotoribio J.D. et al., 2019).

Таблица 7 - Показатели крови у новорожденных из ДХДА двойни при различных методах родоразрешения

Показатели крови		Спонтанная двойня (n = 126)		Индукцированная двойня (n = 208)	
		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*

Примечание: * - показатели крови у детей, рожденных путем КС, статистически значимо ($p < 0,05$) отличаются от таковых у детей, рожденных через естественные родовые пути (ЕР)

Фактором риска развития ВЖК II-IV степени, как следствие гипоксии-ишемии, у обследованных новорожденных был низкий гестационный возраст при рождении - до 33 недели гестации (OR = 3,34; 95% ДИ: 1,59-6,23). Частота

возникновения ВЖК была обратно пропорциональна массе тела новорожденного ($p < 0,05$). Показано, что в целом частота ВЖК I-IV степени статистически значимо не отличалась у детей, родившихся через естественные пути и путем КС, выполненной как в экстренном, так и в плановом порядке, в аналогичные сроки гестации ($p > 0,05$). В то же время, 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 индуцированной (5,2% и 1,4%; $p = 0,01$). Следовательно, абдоминальное оперативное родоразрешение у беременных с ДХДА двойней до 33 недели 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 объясняется нарушениями функционирования ионных каналов мембран и сдвигом ионного гомеостаза из-за лактат-ацидоза, приводящими к увеличению концентрации кальция, запускающего множество деструктивных процессов (Иванов Д.О., 2015; Кирьяков К.С. и соавт., 2018; Santotoribio J.D. et al., 2019).

Учитывая, что факторами риска развития ВЖК II-IV степени у новорожденных из двойни является низкий гестационный возраст при рождении (до 33 недели гестации) и низкая масса тела новорожденного, 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; $p = 0,02$), массо-ростовой 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 (Калашников С.А. и соавт., 2004) 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 недель), 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 (Новикова С.В., 2013; Бондаренко К.Р., 2020).

В настоящей работе нами 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.

Особого внимания заслуживает оценка влияния метода наступления беременности на параметры физического развития новорожденных из троен. У детей из троен, родившихся в результате применения ВРТ в 34-36 недель беременности, были больше вес, рост, массо-ростовой показатель, окружность

головы и груди, чем у новорожденных из спонтанных троен, что, на наш взгляд, объясняется большей частотой ДХТА у спонтанных троен (75,0%), по сравнению с индуцированными тройнями. При этом, у детей из индуцированной тройни, родившихся в сроки 31-34 недель 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. В нашем исследовании также изучены эти показатели и установлено, что различия 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%; $p = 0,78$) отсутствуют.

Перинатальные потери, по нашим данным, при ДХДА двойне составили 4,0%, при тройне – 8,5%, при четверне – 14,3% ($p < 0,05$). Другими клиницистами подтверждено влияние числа вынашиваемых плодов на частоту перинатальных потерь, которая по данным литературы достигает при двойне 2,1-6,7%, при тройне – 3,3-12,1%, четверне – 28,4-30% (Nasseri F., 2009; Chibber R. et al., 2013; Rajan P et al., 2018; Santana D.S. et al., 2018).

Особый интерес вызывает вопрос, повышается ли уровень перинатальной смертности при использовании ВРТ. 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 ЖДА 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). 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 того же порядка (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 61,0% до 29,8%. 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 ятрогенной беременности, нами проведен сравнительный анализ частоты гестационных осложнений и оперативного родоразрешения у пациенток с беременностью после ВРТ одним и двумя плодами (Рисунок 5).

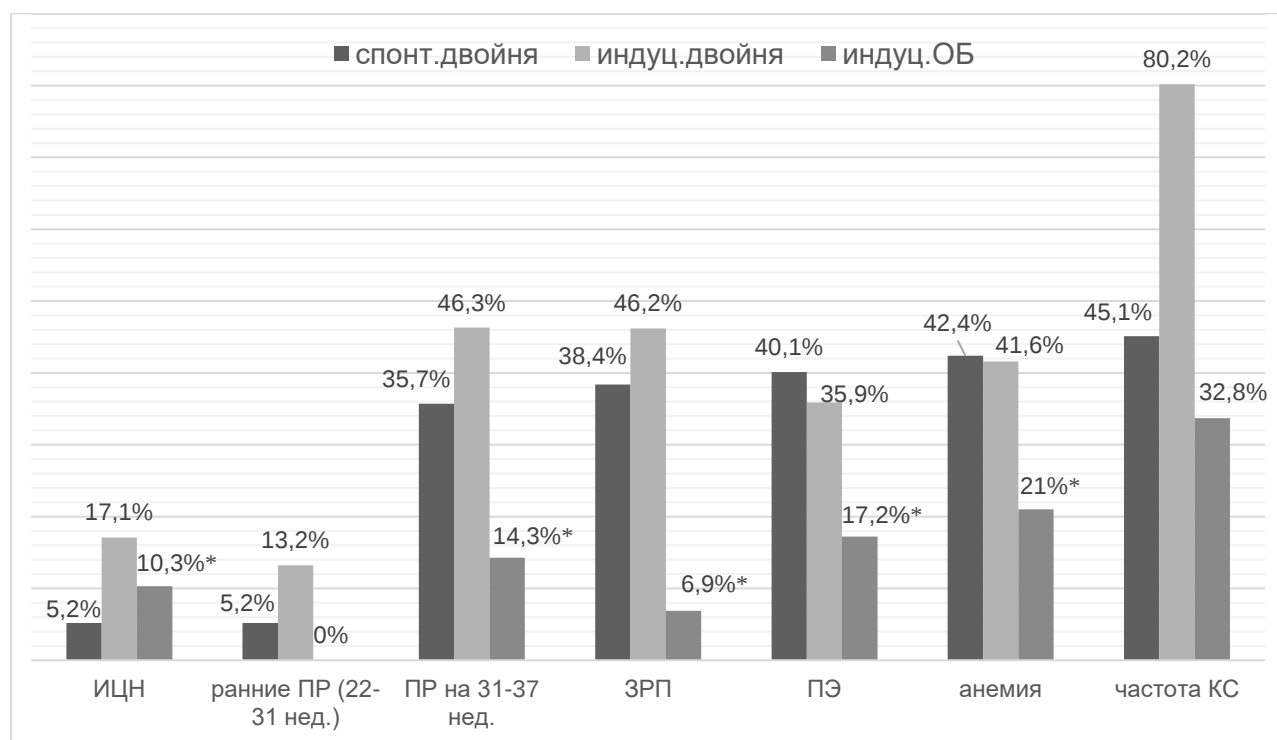


Рисунок 5 – Частота гестационных осложнений и кесарева сечения при индуцированных одноплодной беременности и ДХДА двойне

Перенос одного эмбриона, по сравнению с переносом двух эмбрионов, существенно снижал частоту практически всех гестационных осложнений: ЖДА (21,0% и 41,6%, соответственно), ИЦН (5,2% и 17,1%), ранние ПР в 22-31 недель

(0% и 13,2%), ПР в 31-37 недель (14,3% и 46,3%), ЗР плода/плодов (6,9% и 46,2%), ПЭ (17,2% и 35,9%), частота КС (32,8% и 80,2%), перинатальные потери (0% и 6,6%, соответственно).

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 многоплодной беременности, что еще раз подтверждает целесообразность переноса одного эмбриона в программах ЭКО. При наступлении многоплодной беременности после ВРТ необходим дифференцированный подход к тактике ведения беременности и родов таких пациенток, включающий своевременное обследование и раннюю диагностику гестационных осложнений (угрозы прерывания беременности, ЖДА, многоводия, ЗР плода/плодов, дискордантного роста плодов, ГСД, ПЭ) и профилактику преждевременных родов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы у беременных с многоплодием. В дальнейшем при обследовании беременных с многоплодием после ВРТ с целью своевременной диагностики гестационных осложнений, определения группы риска относительно неблагоприятных перинатальных исходов и прогнозирования исходов многоплодной беременности целесообразно внедрение в клиническую практику разработанных процентильных шкал значений пульсационного индекса в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии, предполагаемой массы плодов из двоен и троен, прибавки массы тела беременных. Целесообразно в дальнейшем провести сравнительное исследование перинатальных исходов при спонтанной одноплодной беременности и после переноса одного эмбриона.

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

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Калашников, С.А. Многоплодие: диагностика и тактика ведения беременности и родов / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, С.А. Калашников, М.Б. Висаитова, А.С. Ермолаева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 47-51.
2. Калашников, С.А. Многоплодие: факторы риска прерывания беременности во II триместре / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава, А.А. Поварова, П.Н. Коршикова // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.** – 2009. – № 6. – С. 386-393.
3. Калашников, С.А. Беременность тройней: современный взгляд на проблему / С.А. Калашников // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2009. – Т. 8. – № 4. – С. 50-54.
4. Калашников, С.А. Значение иммунохимического анализа нейроспецифических белков в оценке состояния центральной нервной системы новорожденных из двоен / Н.П. Вайнштейн, Ю.Г. Мухина, В.П. Чехонин, С.О. Рогаткин, О.И. Гурина, А.В. Семенова, С.А. Калашников // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2008. – № 6. – С. 27-33.
5. Калашников, С.А. Перинатальные исходы при монохориальной двойне / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава, А.А. Савинова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2008. – Т. 7. – № 6. – С. 41-46.
6. Калашников, С.А. Особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод у беременных с двойней / С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 21-26.
7. Калашников, С.А. Перинатальные исходы при многоплодной беременности / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, С.А. Калашников, А.С. Ермолаева // **Акушерство и гинекология.** – 2006. – № 4. – С. 10-14.
8. Калашников, С.А. Значение ультразвукового мониторинга шейки матки в прогнозировании преждевременных родов при многоплодной беременности

- / Л.Г. Сичинава, А.А. Герасимова, С.А. Калашников, О.Б. Панина // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 11-14.
9. Калашников, С.А. Оценка физического развития новорожденных из двойни / С.А. Калашников, Р.В. Зябликова, Л.Г. Сичинава // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2004. – Т. 3. – № 3. – С. 55-58
10. Калашников, С.А. Особенности течения многоплодной беременности, наступившей в программах экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / С.А. Калашников // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 114–123.
11. 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.
12. 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.
13. Калашников, С.А. Течение и исходы многоплодной беременности при монохориальной двойне / С.А. Калашников // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 85-91.
14. Калашников, С.А. Тройни: течение и исходы беременности / С.А. Калашников // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2021. – Т. 21. – № 4. – С. 42-47.
15. Калашников, С.А. Перинатальные исходы при четырехплодной беременности / С.А. Калашников, Д.Р. Кудратова // **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** – 2021. – Т. 15. – № 4. – С. 371-378.