



Источник: 4tololo.ru



Источник: 5dreal.com

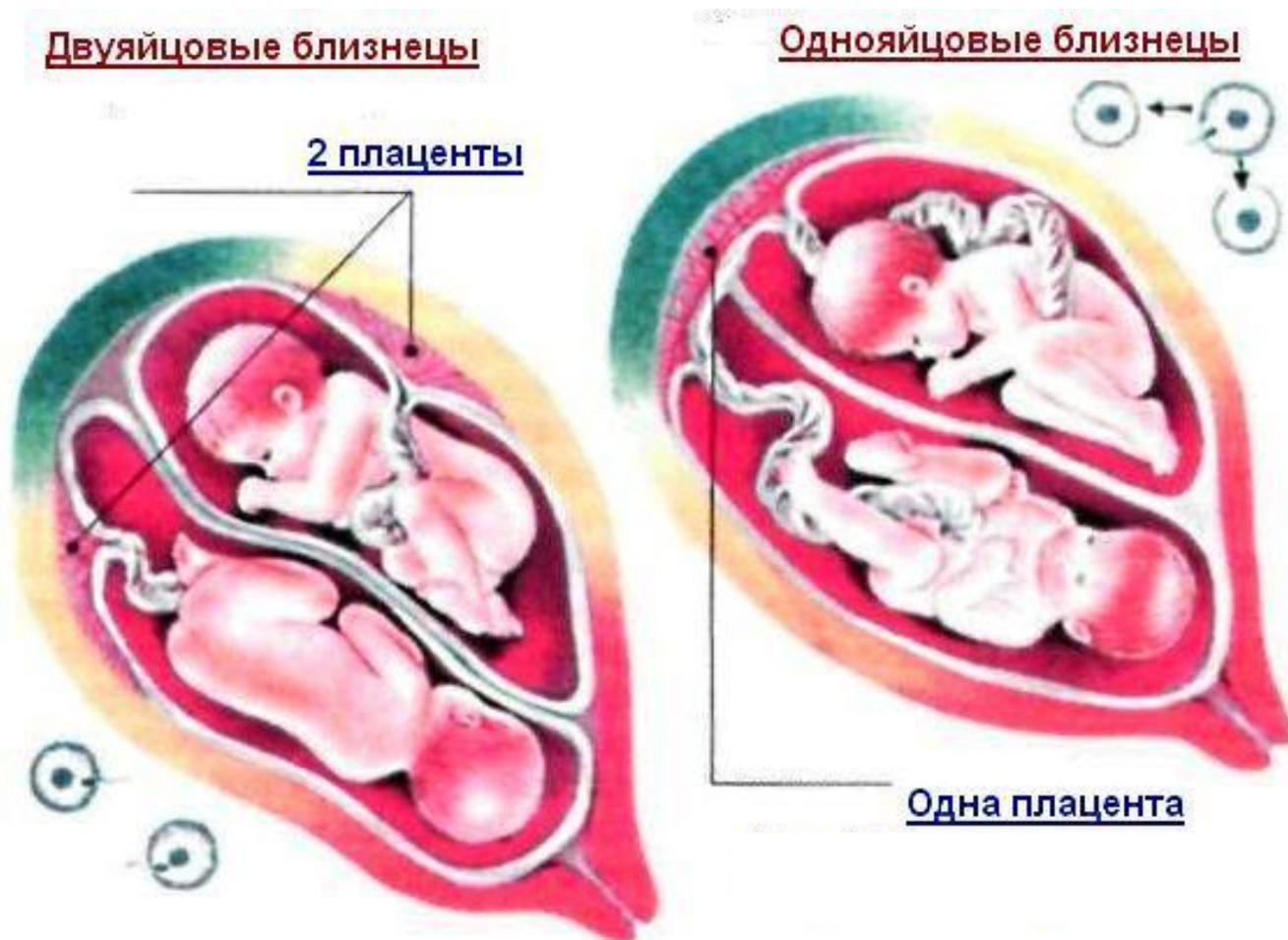


Особенности ведения многоплодной беременности

Гусева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и
гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ

RUDFS182774 02.10.2018

Двойня: дизиготная и монозиготная



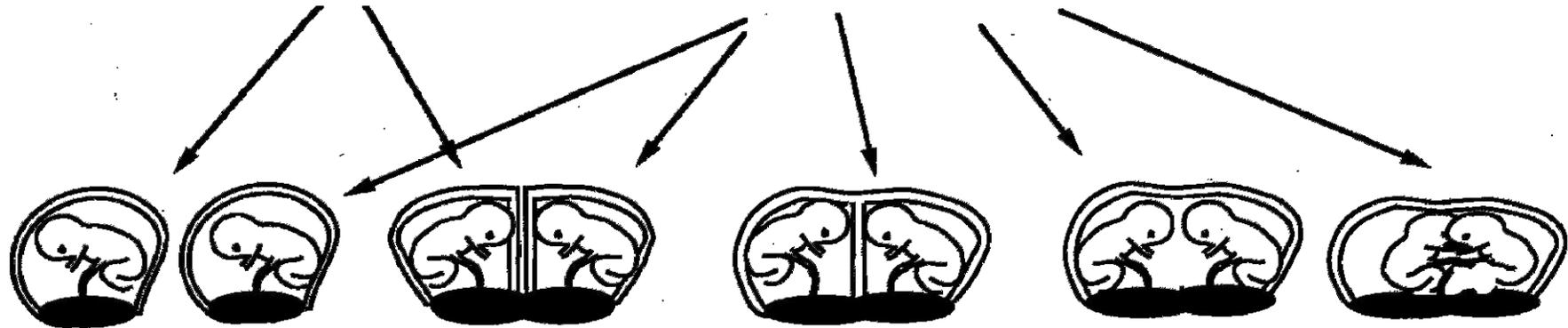
Дизиготная

Монозиготная

Оплодотворение двумя
яйцеклетками

Дробление одной оплодотворенной яйцеклетки

< 3 дней 5-8 день > 8 дней



Дихориальная
Диамниотическая

Дихориальная
Диамниотическая

Монохориальная
Диамниотическая

Монохориальная
Моноамниотическая

Сросшаяся
двойня

Единая плацента

Частота дизиготной двойни

Страна / регион	На 1000 родов
Япония	2,3
Сингапур	4,1
Манила	2,7
Корея	5,1–7,9
Калькутта	8,1
Йоруба	40–49
Испания	5,9
Голландия	8,1
Германия	8,2
Англия	8,9
Франция	7,1
Норвегия	8,3
Швеция	8,6
Швейцария	8,1
США	5,9–12,7

Сравнение перинатальных исходов при монохориальной и дихориальной двойне

	Монохориальная двойня	Дихориальная двойня
Преждевременные роды < 32 нед	41%	15%
Перинатальные осложнения	59%	22%
Перинатальная заболеваемость	40%	11%
Перинатальная смертность	47%	17%

Al Riyami N, Al-Rusheidi A, Al-Khabori M. Oman Med J. 2013 May;28(3):173-7. Giancotti A и соавт. J Obstet Gynaecol. 2013 Oct;33(7):675-7.

Сравнение перинатальных исходов при многоплодной беременности

Перинатальные исходы	Двойня	Тройня
Вес при рождении, г	2317 г	1596 г
Срок родоразрешения, нед	35,9 нед	32,9 нед
Преждевременные роды, %	46,2 %	41,5%
Госпитализация в ПИТ	30,5%	32,5%
Пребывание в стационаре	9 дней	25 дней
Оценка по Апгар < 7 на 5 мин	6%	17%
Неонатальная гибель	8,5%	26%

Hum Reprod. 2013 Sep;28(9):2318-31.

Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE.

Ferraretti A.P., Goossens V. et al. European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

ДВОЙНИ

2009 г	20,2;
2008 г	21,7%
2007 г	22,3%
2006 г	20,8%
2005 г	21,7%

Криоперенос

Двойни	12,7%
--------	-------

Приказ Минздрава РФ №107н от 30.08.2012

О ПОРЯДКЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ И ОГРАНИЧЕНИЯХ К ИХ ПРИМЕНЕНИЮ

- В полость матки следует **переносить не более 2 эмбрионов**, решение о переносе 3 эмбрионов принимается пациенткой посредством дачи информированного добровольного согласия после предоставления полной информации лечащим врачом о высоком риске невынашивания беременности, низкой выживаемости и высоком риске инвалидности среди недоношенных детей

Гормонально-иммунные нарушения в программе ЭКО

- Наиболее значимым нарушением при проведении стимуляции овуляции в программе ЭКО - является **НЛФ**, которая развивается на фоне стимуляции овуляции
- **НЛФ** является причиной развития каскада **гормонально-иммунологических реакций**, вызывающих прерывание беременности **на ранних сроках**

Прегравидарная подготовка Дюфастоном®

- Имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона, взаимодействует даже с поврежденным рецептором.
- Обеспечивает полноценную секреторную трансформацию в дозе, не блокирующей овуляцию.
- Нормализует иммунологическое равновесие в эндометрии, способствует успешной имплантации.
- По 10 мг в день с 14 по 25 день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6-ти, следующих друг за другом, циклов.
- В первые месяцы беременности рекомендовано продолжать лечение по схеме, описанной при привычном выкидыше: по 10 мг 2 раза в день до 20-й недели беременности, с последующим постепенным снижением дозы.

Поддержка лютеиновой фазы

- Преимущества сочетанного назначения микронизированного прогестерона и дидрогестерона для ПЛФ не доказаны.
- Дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон одинаково эффективны для поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ.
- Препараты ХГЧ не рекомендуется использовать для ПЛФ из-за повышения риска развития СГЯ, связанного с механизмом их действия.
- Дополнительное применение эстрогенов для ПЛФ рекомендовано при толщине эндометрия на момент переноса эмбриона менее 8 мм



Международное рандомизированное исследование LOTUS I (2017)



Исследование LOTUS I

- Двойное слепое с использованием двойной имитации
- **Сравнения эффективности, безопасности и переносимости** дидрогестерона и микронизированного вагинального прогестерона
- **7 стран:** Австрия, Бельгия, Финляндия, Германия, Израиль, Российская Федерация, Испания
- **38 исследовательских центров**
- **1031 пациентка**



RUDFS182774 02.10.2018

Ключевые цели исследования



Основная цель исследования

- **Оценка частоты наступления беременности** - сердцебиение плода на 12 неделе беременности по УЗИ

Вторичные цели: определение

- Частоты живорождений
- Состояния новорожденных: оценка по шкале Апгар и любые врожденные пороки
- Безопасности и переносимости

Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2017;32(5):1019-27

RUDFS182774 02.10.2018

Эффективность Дюфастона® - в лечении бесплодия в программе ЭКО и сохранения беременности¹

- При применении Дюфастона успешных циклов ЭКО отмечено **на 4,7% больше**, чем в группе микронизированного прогестерона¹
- Здоровых и доношенных детей родилось **на 4,9% больше**, чем в группе микронизированного прогестерона¹



1. Herman Tournaye, Gennady T. Sukhikh, Elke Kahler, and Georg Griesinger «A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in *in vitro* fertilization.» Published: 01 March 2017. Hum Reprod 1-9.

Дюфастон® - схемы и дозы в клинике ЭКО *1

Поддержка лютеиновой фазы при вспомогательных методах репродукции (ЭКО**)²



По 10 мг 3 раза в день
со дня забора яйцеклетки



По 10 мг 3 раза в день
до 10 недели беременности



Терапия в соответствии
с инструкцией
препарата Дюфастон®²

*при поддержке лютеиновой фазы при применении вспомогательных методов репродукции

**ЭКО-экстракорпоральное оплодотворение

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G.A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization.Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 17.07.2017г.

Почему не нужно большое количество препаратов и высокие дозы?

Доза Дидрогестерона *20-30 мг /сут* создает *концентрацию прогестерона, соответствующую I триместру* и **вполне достаточна для:**

- *поддержки ранних сроков беременности*
- *связывания всех рецепторов эндометрия*

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G.A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюфастон® от 17.07.2017г.

Дюфастон® - эффективный вклад в создание новой жизни*1

Стандартная
терапия



18 083 родов после
ЭКО²

Дюфастон®



+4,9%¹

18 969 родов
после ЭКО**



+ 886 здоровых малышей

+ 1 772 счастливых родителей

+ 3 544 счастливых
бабушек и дедушек 😊

*при поддержке лютеиновой фазы при применении вспомогательных методов репродукции

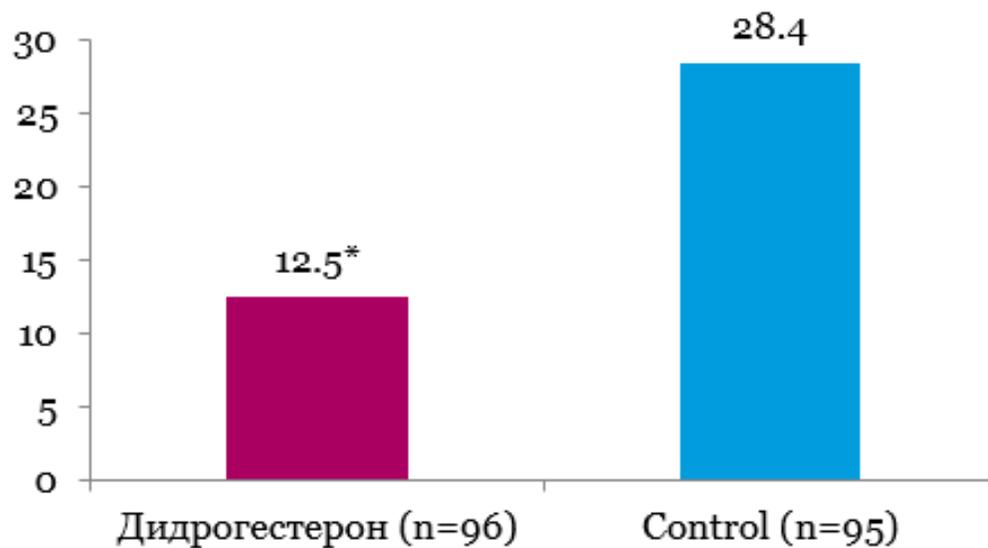
** расчетные данные на основании результатов LOTUS I

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod 2017;32(5):1019-27.

2. Сайт http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/registr_BRT_RARCH16.pdf доступен 01.08.2017

RUDFS182774 02.10.2018

Исследование эффективности лечения угрожающего выкидыша дидрогестероном (Pandian, 2009)



OR: 0.36; 95% CI: 0.17–0.76

При применении дидрогестерона при угрожающем выкидыше:

- **снижение вероятности потери беременности на 64% по сравнению с плацебо (12,5% на дидрогестероне и 28,6% на плацебо; $p < 0,05$);**
- **повышение частоты живорождения на 16% по сравнению с плацебо (87,5% на дидрогестероне и 71,6% на плацебо; $p < 0,05$).**



Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types.
Wang XX, Luo Q, Bai WP. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Apr;45(4):794-802.

- Было проанализировано восемь РКИ, в том числе 845 женщин с угрожающим выкидышем. Объединенные данные восьми исследований показали, что женщины с угрозой выкидыша, рандомизированные в группу прогестерона, имели более низкий риск угрозы выкидыша (RR = 0,64, 95% Ди 0,48-0,85).
- Было показано, что дидрогестерон имеет более низкий риск выкидыша (RR = 0,49, 95% Ди 0,33-0,75), чем натуральный прогестерон (RR = 0,69, 95% Ди 0,40-1,19).
- Показано, что при пероральном приеме риск выкидыша был ниже (RR = 0,55, 95% Ди 0,38-0,79) по сравнению с вагинальным введением (RR = 0,58, 95% Ди 0,28-1,21).
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Наши результаты показывают, что прогестероновые препараты эффективны в снижении частоты выкидышей при угрозе выкидыша. Дидрогестерон, но не натуральный прогестерон, был связан с более низким риском выкидыша.

The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Lee HJ, Park TC, Kim JH, Norwitz E, Lee B. Biomed Res Int. 2017;2017:3616875.

- В ноябре 2016 года мы провели систематический поиск литературы и выявили 51 статью в базах данных PubMed, Embase и Cochrane. Мы определили девять рандомизированных исследований, в которые вошли 913 беременных женщин (в том числе 322, получавших пероральный дидрогестерон, 213, получавших вагинальный прогестерон, и 378 контрольных субъектов), которые соответствовали критериям отбора.
- Результаты:
- Частота выкидышей была достоверно ниже в группе общего прогестерона, чем в контрольной группе (13,0% против 21,7%; отношение шансов 0,53; 95% доверительный интервал (Ди) 0,36-0,78; $P = 0,001$; $I^2, 0\%$). Кроме того, частота выкидышей была значительно ниже в группе перорального дидрогестерона, чем в контрольной группе (11,7% против 22,6%; отношение шансов 0,43; 95% Ди 0,26-0,71; $P = 0,001$; $I^2, 0\%$) и была ниже в группе вагинального прогестерона, чем в контрольной группе, хотя эта разница была незначительной (15,4% против 20,3%; отношение шансов 0,72; 95% Ди 0,39-1,34; $P = 0,30$; $I^2, 0\%$). Однако частота выкидышей не отличалась между группами перорального дидрогестерона и вагинального прогестерона.
- Вывод: Прогестероновая терапия, особенно пероральный дидрогестерон, может эффективно предотвратить выкидыш у беременных женщин, испытывающих угрозу прерывания беременности.

Gynecol Endocrinol. 2019 Dec 26:1-4.

The role of progestogen supplementation (dydrogesterone) in the prevention of preeclampsia.

Tskhay V, Schindler A, Shestakova M, Klimova O, Narkevich A

В исследовании приняли участие 406 беременных женщин.

Применение дидрогестерона на ранних сроках беременности (до 20 недель) в дозе 30 мг / сутки женщинами с факторами высокого риска ПЭ способствовало статистически значимому снижению частоты этого осложнения, а также гипертонии, протеинурии, синдрома задержки роста плода, и преждевременных родов

Важна безопасност препарата для применения во время беременности!

Дидрогестерон применялся более 50 лет при более чем 20 млн беременностей.¹

Согласно тщательному анализу врожденных дефектов развития, зарегистрированных в 1977-2017 гг. на фоне приема дидрогестерона, было установлено, что отсутствует взаимосвязь между врожденными пороками развития и приемом данного препарата²



ПРОВЕРЕНО ВРЕМЕНЕМ

1. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1019-1027

2. Тетраушвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша // Медицинский совет, 2018, №13. – С. 34-38

Врожденные, наследственные и генетические аномалии^{1,2}

Профили безопасности и переносимости перорального дидрогестерона и МВП были схожими в общей популяции и в российской субпопуляции^{1,2}

В российской популяции не сообщалось о проблемах со здоровьем младенцев через 6 месяцев наблюдения^{1,2}

^aПроценты рассчитаны на основании популяции младенцев (т.е. n=212 в группе перорального дидрогестерона и n=159 в группе МВП); ^bПроценты рассчитаны для выборки, используемой для оценки безопасности. Выявление врожденных, наследственных и генетических аномалий, а также предоставление данных по ним проводилось как до, так и после родов. Некоторые плоды/ новорожденные имели более одной аномалии

Категория	Общая популяция перорального дидрогестерона (30 мг) (n=518) ¹	Российская субпопуляция перорального дидрогестерона (30 мг) (n=108) ¹	Общая популяция МВП (600 мг) (n=511) ¹	Российская субпопуляция МВП (600 мг) (n=108) ¹	Всего (N=1029) ¹
Врожденные, наследственные и генетические аномалии	5 (1,0)	1 (1,0)	6 (1,2)	1 (1,0)	11 (1,1)
Врожденная мальформация кисти	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Деформация стопы	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)
Мальформация почек	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Врожденная гидроцефалия	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Незаращение дужек позвонков (Spina bifida)	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Трахеопищеводный свищ	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)
Врожденная атрезия трикуспидального клапана	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Коарктация дуги аорты	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)
Атрезия легочной артерии	0 (0,0)	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Трёхкамерное сердце с отсутствием перегородки между желудочками сердца	0 (0,0)	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Дефект межжелудочковой перегородки	2 (0,4)	0	0	0	2 (0,2)
Трисомия 21	1 (0,2)	1 (1,0)	2 (0,4)	1 (1,0)	3 (0,3)
Трисомия 13	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Синдром Шерешевского-Тернера	1 (0,2)	0	0	0	1 (0,1)

ДИ, доверительный интервал; МВП, микронизированный вагинальный прогестерон

1. Adapted from Herman Tournaye *et al.* A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in vitro fertilization. *Human Reproduction* 2017;32(5):1019–1027. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human R

2. Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А., Башмакова Н.В., Блокилл К., Гринингер Г., Ломакина А.А., Пексман-Фейз К. Lotus I: Рандомизированное III фазы контролируемое исследование сравнения пероральной формы дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения, фокус на субанализ российской популяции. *Акушерство и гинекология.* 2017; 7: 75-95.

Ведение многоплодной беременности

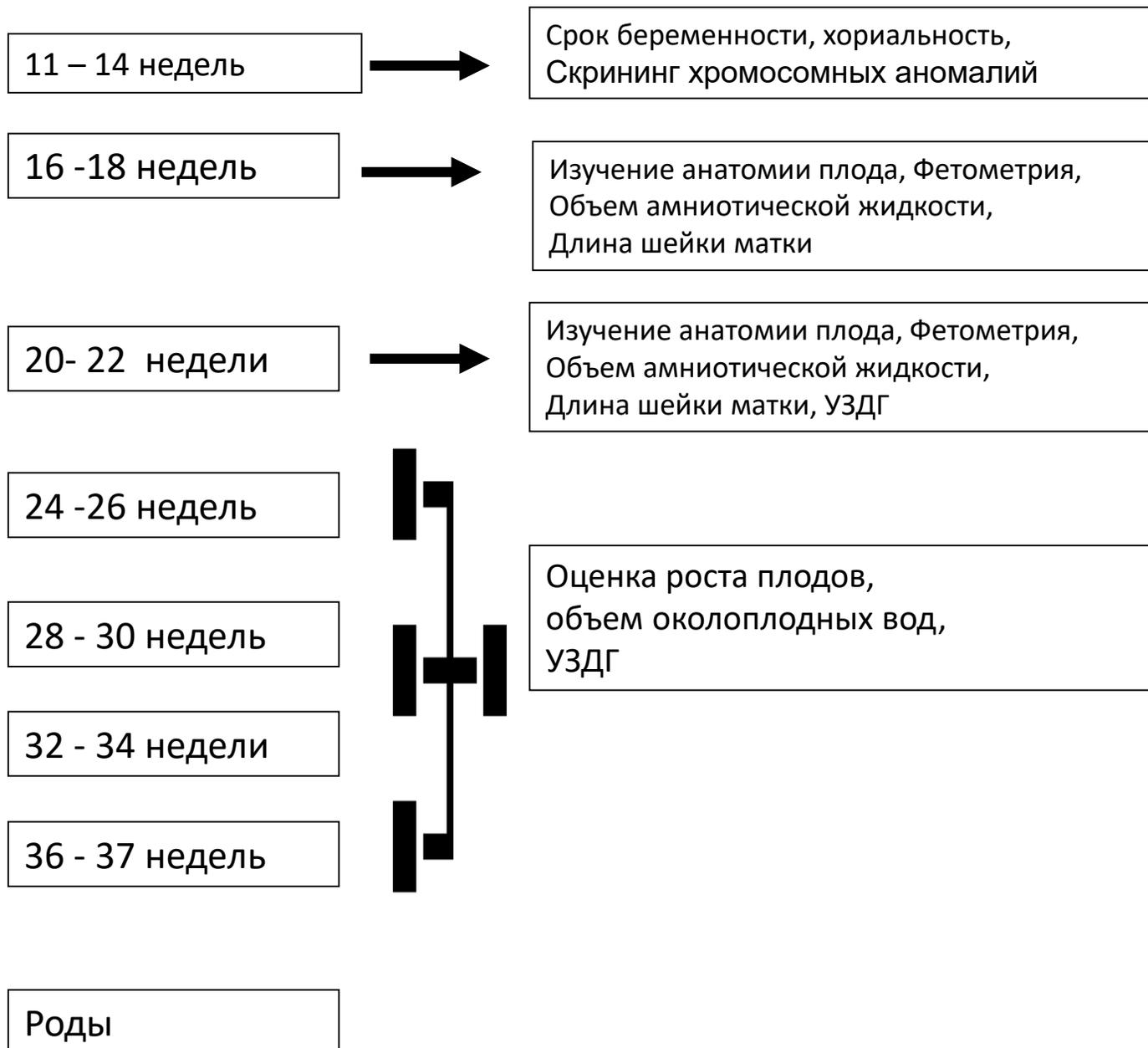
- Прибавка веса при двойне должна быть не менее 16 кг, при тройне не менее 20 кг за беременность.

Влияние прибавки веса на исходы беременности при двойне

ИМТ	Прибавка веса до 37 нед
Нормальный вес (18.5–23.99kg/m ²),	0.459–0.676 кг в неделю (16,9 – 25 кг)
Избыточная масса тела (24–27.99kg/m ²)	0.378–0.622 кг в нед (13,9 – 23 кг)
Ожирение (≥28kg/m ²)	0.297–0.514kg (11 – 19 кг)

- Всего было включено 645 матерей с двойней, из которых 15,0, 41,4 и 43,6% набрали вес ниже, в пределах и выше нормы, соответственно. Недостаточное увеличение массы тела было связано с повышенным риском спонтанных преждевременных родов < 37 недель (ОШ 3,55; 95% Ди: 1,73-7,28) и < 35 недель (ОШ:2,63; 95% Ди: 1,16-5,97). Женщины, набравшие вес выше нормы, чаще страдали гестационной гипертензией (ОШ: 2,36; 95% Ди: 1,32-4,21), преэклампсией (ОШ: 2,59; 95% Ди: 1,29-5,21) и имеют вес плода >90-й перцентилля и реже имеют вес плода < 2500 г и < 1500 г.

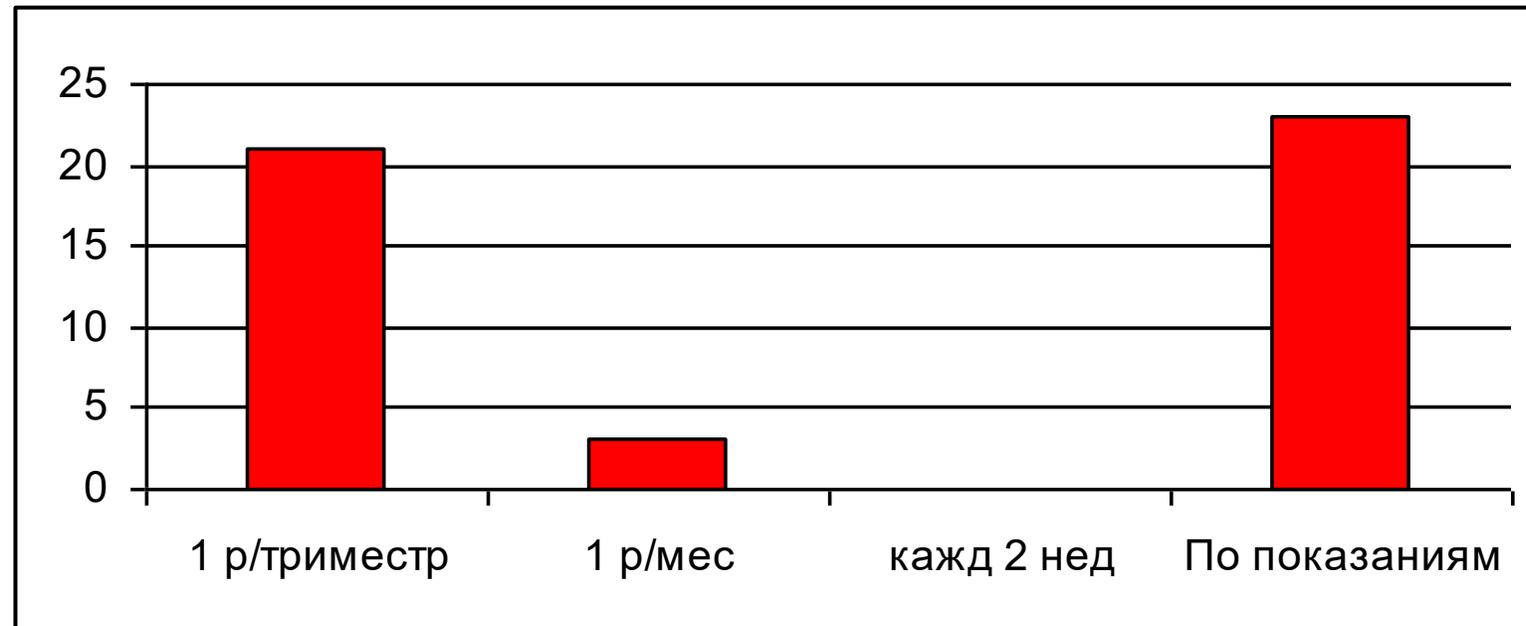
Алгоритм обследования при дихориальной двойне



Алгоритм обследования при монохориальной двойне



Частота проведения УЗ-исследования при двойне



По мнению опрошенных акушеров - гинекологов

Ультразвуковое исследование в первом триместре

- При многоплодной беременности (двойня, тройня) проводится скрининговое ультразвуковое исследование в 11-14 недель (КТР 45-84 мм). Целью является установление срока беременности, определение типа хориальности и скрининг хромосомных аномалий и пороков развития.
- УЗИ в 16 – 18 нед с целью ранней диагностики ФФТС (при 572)
- Описание расположения плодов должно быть подробным с указанием справа –слева, вверху –внизу и т.д.

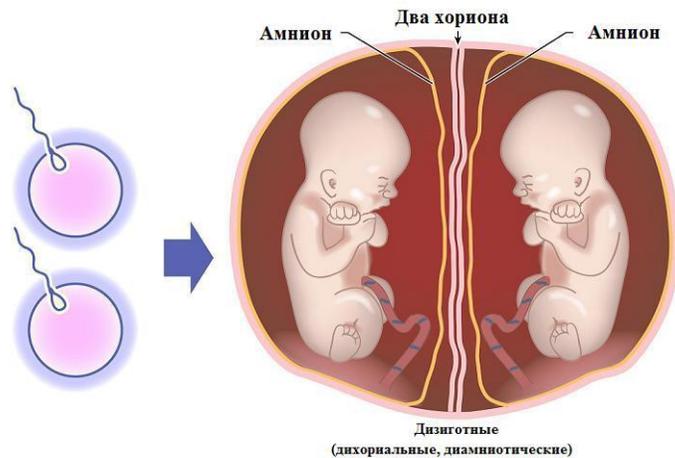
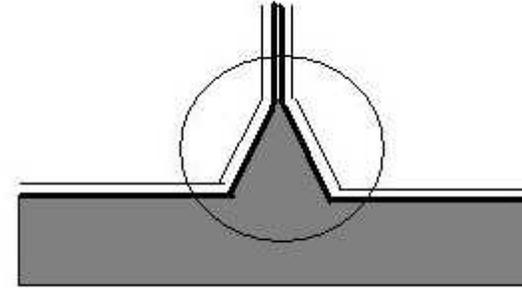
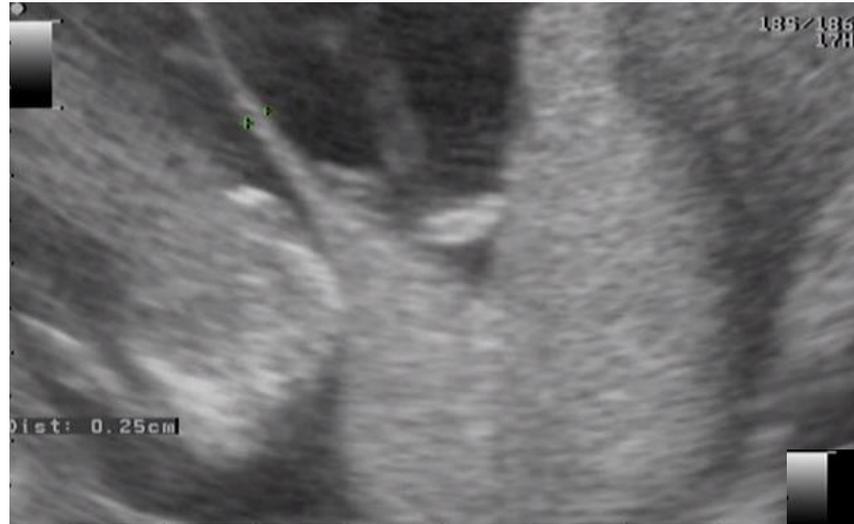
Определение типа плацентации (хориальности) основано на:

- **Оценке количества плацент**
- **Толщине разделяющей мембраны**
- **Количестве слоев в области разделяющей мембраны**
- **Оценке формы плацентарной ткани в области разделяющей мембраны (Т-образная или λ-образная)**
- **Оценке пола плодов (разный или одинаковый)**

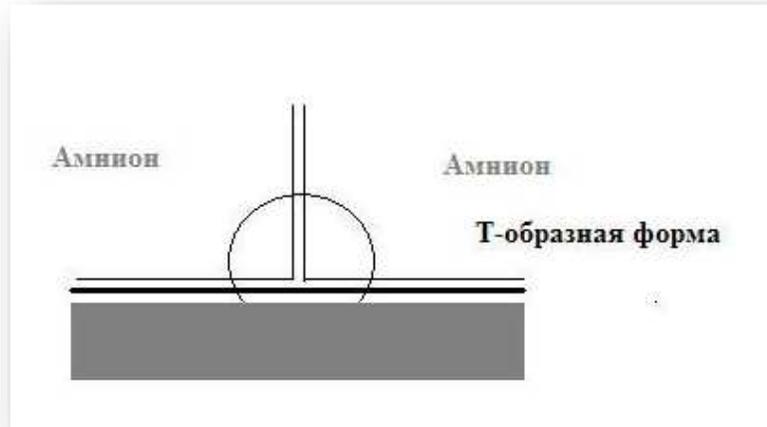
Определение хориальности

- При дихориальных (ДХ) двойнях межэмбриональная перегородка состоит из центральных слоев хорионической ткани, которые находятся между двумя слоями амниона, тогда как при монохориальной (МХ) двойне хорионический слой отсутствует
- Наилучший способ определения хориальности при УЗИ в 11-13 недель – это исследование соединения межэмбриональной перегородки с плацентой. При ДХ двойнях имеется характерный треугольный выступ плацентарной ткани в основании мембраны (лямбда признак)
- При прогрессировании срока беременности происходит регрессия хориального слоя, что приводит к тому, что «лямбда признак» становится все труднее определить. К 20 неделям только у 85% ДХ двоен можно выявить «лямбда признак».

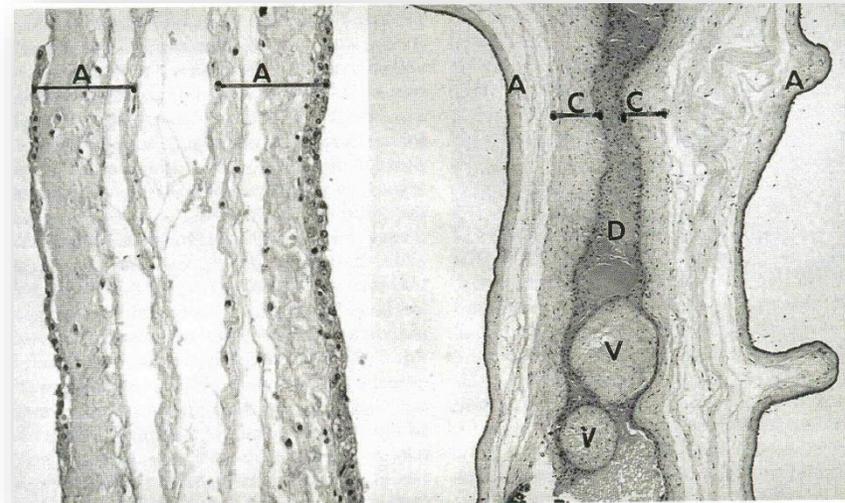
Лямбда – образная форма плацентарной ткани при дихориальной двойне



T-образная форма плацентарной
ткани при монохориальной
беременности



Количество слоев разделяющей
мембраны



Определение типа плацентации

Multiple pregnancy The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period

- При наличии сложностей в определении хориальности женщина должна быть проконсультирована врачом-экспертом как можно раньше.
- Если сложно определить хориальность (например при поздней постановке на учет) беременность ведется как монохориальная, пока не будет доказано обратное.

Хромосомные аномалии при двойне

- При **дизиготной двойне** риск хромосомных нарушений, связанный с возрастом матери, у каждого из двух плодов является таким же, как и при одноплодной беременности. Поэтому у женщины с ДХ двойней шанс, что по крайней мере один плод будет иметь хромосомную патологию будет в два раза выше, чем при одноплодной беременности. Индивидуальный риск наличия трисомии 21 будет отличаться у каждого из плодов-близнецов из-за различий в ТВП
- При **монозиготной двойне** риск хромосомных нарушений у обоих плодов будет таким же как и при одноплодной беременности

Хромосомные аномалии при двойне

- Чувствительность диагностики трисомии 21, основанной на комбинированном скрининге (возраст, ТВП, β -ХГЧ, РАРР-А), составляет при дихориальной двойне 86%, при монохориальной 87% при частоте ложноположительных результатов 5%.
- При наличии «исчезающего плода» при его визуализации (возможности измерения) уровни β -ХГЧ и РАРР-А являются неправильными и поэтому расчет риска ХА основывается только на учете возраста и ТВП (узи -маркеров ХА).

Sankaran S, 2011

Неинвазивный пренатальный тест при многоплодной беременности

- При монозиготной двойне в материнской крови определяются одинаковые свободные ДНК от обоих плодов, как при одноплодной беременности.
- При дизиготной двойне один из плодов может иметь аномальный кариотип. Каждый плод приносит в материнский кровоток разное количество свободной ДНК. При анеуплоидии одного из плодов точность диагностики снижается. Особенно если количество свободной ДНК у плода с хромосомной патологией менее 4%. Процент неполучения результата при двойне выше.

Если различие КТР плодов $\geq 10\%$ или различие ТВП $\geq 20\%$ в 11-13 недель, такая беременная должна быть проконсультирована врачом - экспертом (GRADE OF RECOMMENDATION: B).

При такой ситуации имеется риск:

- Пороков развития (до 25%)
- потери беременности
- ЗВРП у одного из плодов,
- Преждевременных родов до 34 недель.

ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin

Pregnancy Ultrasound Obstet Gynecol 2016; **47**: 247–263

Врожденные пороки развития при многоплодной беременности

Частота ВПР при двойне:

- 1 случай на 25 дихориальных двоен
- 1 на 15 МХДА
- 1 на 6 моноамниотических монохориальных.

- Скрининговые ультразвуковые исследования в 11-14 нед и 18-21 нед должны проводиться на экспертном уровне (продолжительность 2-го скринингового исследования около 45 мин)

Bed rest

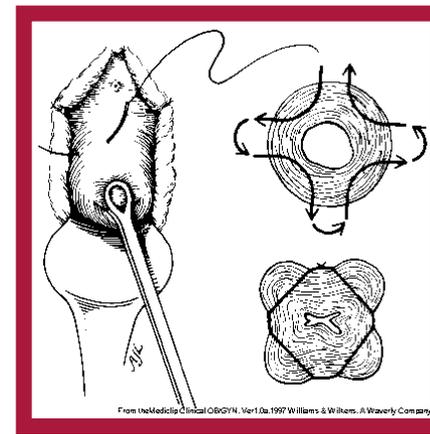
Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали отсутствие эффекта госпитализации и bedrest при неосложненной двойне в отношении уменьшения частоты преждевременных родов и перинатальной смертности. Госпитализация может повысить частоту очень ранних преждевременных родов и увеличить психологический стресс у беременной.

Crowther CA, et al. 1989;96:850-3.
Crowther CA, et al. 1990;97:872-7.
Younis JS, et al., 1990;32:325-30.
Al-Najashi SS, Mulhim AA., 1996;

RUDFS182774 02.10.2018



Шов на шейку матки



- Профилактическое наложение шва на шейку матки не имеет преимуществ. Шов на шейку матки накладывается с целью лечения истмико-цервикальной недостаточности или при наличии каких-либо других показаний (2Д).

THE SOGN CONSENSUS STATEMENT, 2000

Шов на шейку матки

- В публикации А. Roman и соавт. показано, что наложение шва бессимптомным беременным с двойней при укорочении шейки матки менее 25 мм не сопровождалось улучшением перинатальных исходов. Частота спонтанных преждевременных родов до 28 недель достоверно не отличалась в основной (21.2%) и контрольной группах (24,1%). До 34 недель она составила 50.9% и 63.9% соответственно. При длине цервикального канала менее 15 мм в сроке до 24 недель наложение шва на шейку способствовало более длительному сохранению беременности, по сравнению с контрольной группой и улучшению исходов для новорожденных.
- В обзоре T.J.Rafael и соавт. также не продемонстрировано преимуществ шва на шейку матки для улучшения перинатальных исходов.

Данные анамнеза как показание к наложению шва в 1 триместре беременности

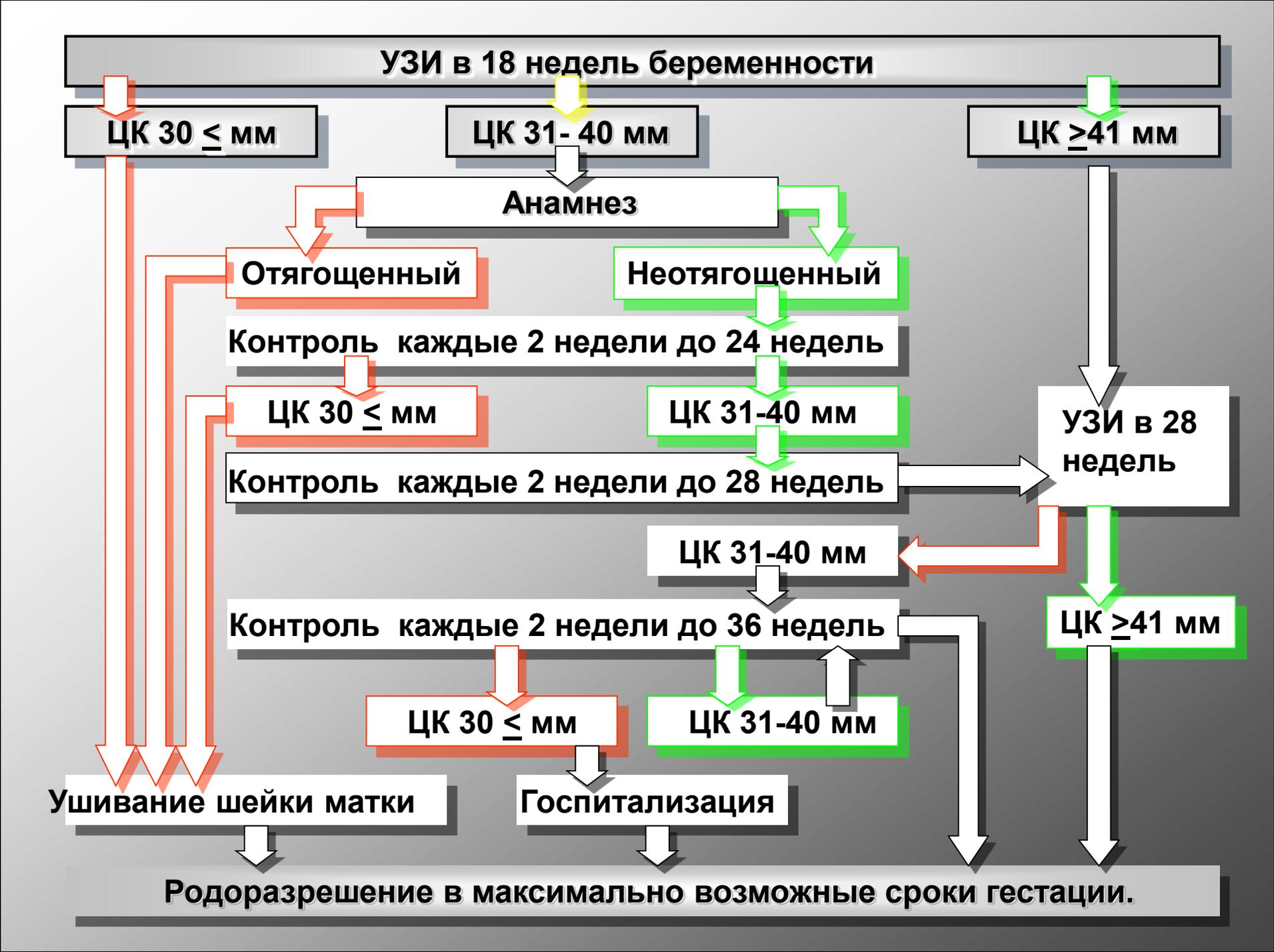
- 41 беременной с двойней с преждевременными родами в анамнезе в 1 триместре наложен шов на шейку матки. У 41 женщины тактика ведения беременности выжидательная.

	Серкляж	Выжидательная тактика
Срок родов	35 нед	30 нед
Преждевременные роды < 24 нед	2,4%	19,5%
ПР до 28 нед	12.2%	34,1%
ПР до 32 нед	22.0%	56,1%
ПР до 34 нед	34.1%	82,9%
Средний вес при рождении	2072 г	1750 г
Низкий вес при рождении (< 2500 г)	65.0%	89,4%
Очень низкий вес при рождении (< 1500 g)	21,3%	37,9%

Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G et al. History-indicated cervical cerclage in management of twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Dec 13. doi: 10.1002/uog.20192.

Наложение шва при укорочении шейки матки (когда эффективнее – только укорочение шейки матки или в сочетании с расширением цервикального канала)

- Серкляж был предложен женщинам до 26 недель беременности, если: (1) шейка по УЗИ была ≤ 20 мм без расширения цервикального канала (показание по УЗИ), или (2) шейка по УЗИ была ≤ 20 мм с расширением цервикального канала (экстренный серкляж). В исследовании приняли участие в общей сложности 65 женщин.
- Средний гестационный возраст при наложении шва составил 22,6 недели при средней длине шейки матки 10 мм (диапазон 0-20 мм). Частота преждевременных родов до 32 недель беременности составила 41,5%, а до 28 недель-27,7%. Медиана задержки беременности составила 77 дней (диапазон 4-148), а медиана гестационного возраста при родах составила 33,0 недели. Гестационный возраст при родах был достоверно ниже у женщин с дилатацией шейки матки и видимыми плодными оболочками, чем у женщин только с короткой шейкой матки (27,7 против 33,6 недель, $P < .01$), а также медиана пролонгирования беременности (48 против 81 дня, $P < .05$). В целом выживаемость новорожденных составила 91,5%.



Шов на шейку матки

	Шов на шейку матки (n = 26)	Контроль (n = 24)
Срок родов	37,2 ± 0,4	32,8 ± 1,5
Роды до 34 нед	0	50%
Роды д/о 36 нед	7,7%	100%

Длину цервикального канала 30 мм в 18 недель гестации мы предлагаем считать критической, так как при таком значении роды до 34 недель гестации в нашем исследовании произошли у всех женщин, чувствительность критерия составила 100%, специфичность – 100%.

Шов или пессарий при короткой шейке?

The use of ultrasound-indicated cerclage or cervical pessary in asymptomatic twin pregnancies with a short cervix at midgestation.

Fichera A, Prefumo F, Mazzoni G и соавт. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Apr;98(4):487-493.

- Бессимптомным женщинам с укорочением шейки матки по УЗИ (менее 25 мм) был предложен серкляж или пессарий.
- Средний срок родоразрешения был больше в группе, где наложен шов на шейку матки по сравнению с пессарием. Частота преждевременных родов до 34 нед была ниже, срок пребывания новорожденного в ПИТе меньше в группе серкляжа.

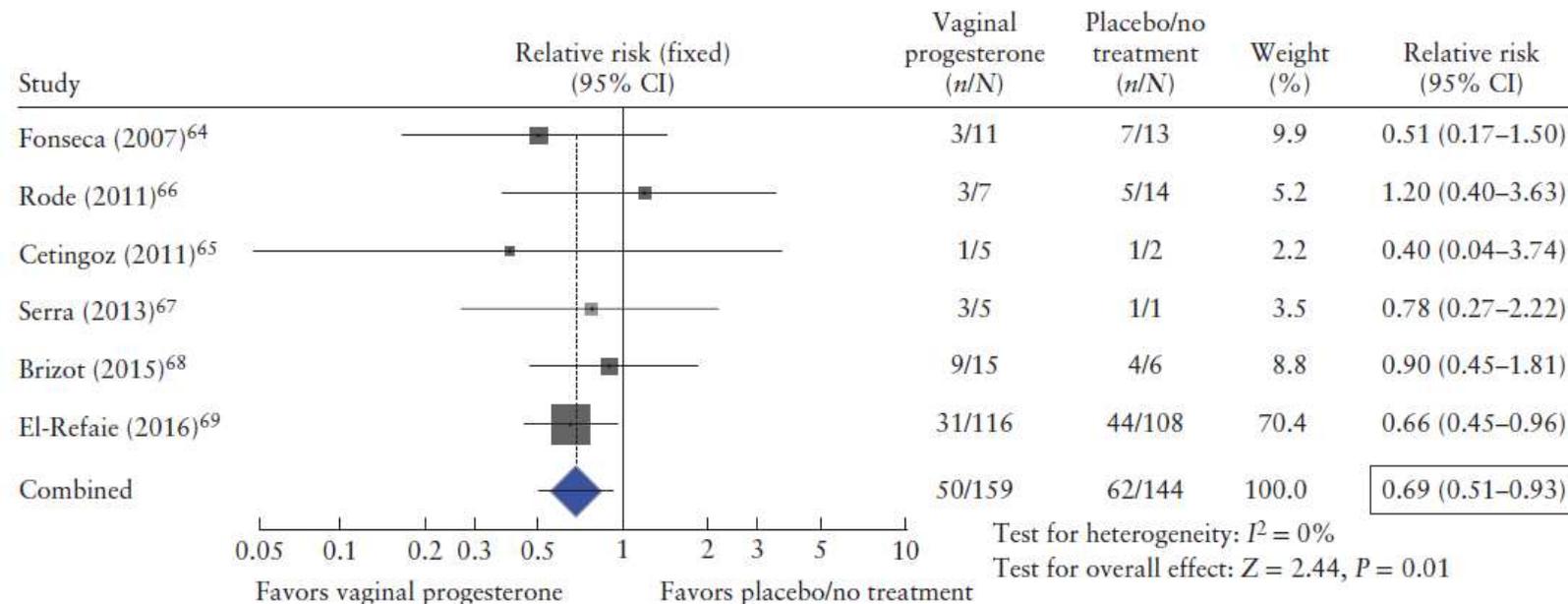
Гестагены при многоплодной беременности

- В мультицентровом исследовании, опубликованном А.С. Lim и соавт., внутримышечное введение 17- α гидроксипрогестерона капроата при многоплодной беременности **не сопровождалось достоверным снижением частоты преждевременных родов до 28 и 34 недель** беременности, даже при укороченной шейке матки.
- S.G. Brubaker и соавт. показали, что интравагинальное использование прогестерона у беременных с двойней и длиной шейки матки менее 25 мм **приводило к увеличению частоты преждевременных родов в 1,8** раза.
- В исследовании E. Schuit и соавт. продемонстрировано, что назначение гестагенов при короткой шейке матки (<25 мм) сопровождалось **достоверным снижением частоты преждевременных родов (27% против 38% плацебо)**.
- В исследовании El-refaie W и соавт. (2016) использование вагинального прогестерона при короткой шейке (20-25 мм) способствовало **снижению частоты преждевременных родов**.

Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis
 Schuit E и соавт., BJOG. 2015 Jan;122(1):27-37.

Подгруппы	Гестагены	Плацебо	ОР
Все женщины	219/1685 (13%)	201/1546 (13%)	0,96 (0,83 – 1,1)
Шейка матки < 25 мм	15/56 (27%)	22/60 (37%)	0,57 (0,47 – 0,70)
Шейка матки < 25 мм до 24 нед	14/52 (27%)	21/56 (38%)	0,56 (0,42 – 0,75)

Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data
 R. ROMERO, A. CONDE-AGUDELO et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 303–314



Акушерский пессарий

Бессимптомные беременные без отягощенного анамнеза

- В мультицентровом исследовании K.H. Nicolaides и соавт. 590 беременным с двойней был введен акушерский пессарий в 20-25 недель беременности, 590 наблюдались без какого-либо вмешательства. Перинатальные исходы достоверно не отличались в обеих группах. Частота преждевременных родов до 34 недель при использовании пессария составила 13.6%, в контрольной - 12.9%.
- ProTWIN study - 808 беременных. Это исследование не обнаружило никакой разницы в частоте преждевременных родов до 32 нед беременности (10% против 12%, RR 0,86, 95% Ди 0,65-1,15) и отсутствие снижения неблагоприятных перинатальных исходов (ОР 0,98, 95% Ди 0,69-1,39). Однако у женщин с короткой шейкой матки во втором триместре (<38 мм) пессарий действительно приводил к снижению неонатальной заболеваемости и смертности.

Nicolaides K et al. Cervical pessary placement for the prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016;214:e1-9.

Liem S et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicenter, open-label randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1341-9.

Акушерский пессарий

Беременные с короткой шейкой матки

- В исследовании Goya M и соавт. (PESER-Twins, 2016) с участием 137 беременных с двойней использование акушерского пессария при укорочении шейки матки (≤ 25 мм) сопровождалось достоверным снижением частоты преждевременных родов - 16.2% против 39.4%.

Simons NE, van de Beek C, van der Lee JH et al.

Child outcomes after placement of a cervical pessary in women with a multiple pregnancy: A 4-year follow-up of the ProTWIN trial.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Apr 29. doi: 10.1111/aogs.13630.

- Это последующее исследование оценивает долгосрочные результаты всех детей, рожденных от матерей, которые участвовали в исследовании ProTWIN в возрасте 4 лет.

ВЫВОДЫ:

- У женщин с многоплодной беременностью использование цервикального пессария не улучшало развитие, поведение или физическое развитие выживших детей в возрасте 4 лет.

Скрининг замедления роста плода

- Диагностический критерий:
- ЗРП – предполагаемая масса плода <10-го перцентиля или различия веса плодов >25%.
- Дискордантность предполагаемой массы рассчитывается по формуле: $(\text{вес наибольшего плода} - \text{вес меньшего плода}) \times 100 / \text{вес наибольшего плода}$.
- Необходимо тщательное обследование для установления причины ЗРП: детальное УЗИ, скрининг на инфекции (цитомегаловирус, краснуха, токсоплазмоз), исключение хромосомных аномалий. ЗВРП при монохориальной двойне обусловлено неравномерным разделением плаценты и сосудов.

Ведение ЗРП при дихориальной двойне

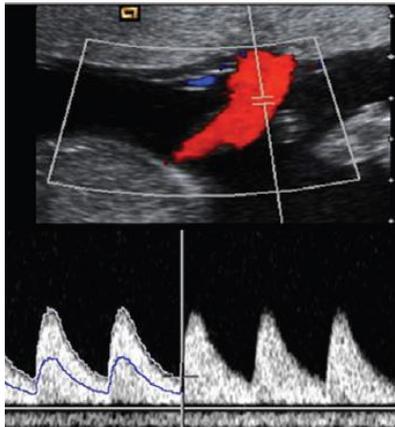
- При дихориальной двойне ведение беременности такое же как при одноплодной беременности. Допплерометрия включает исследование кровотока в артерии пуповины (при его нарушении кровоток в средней мозговой артерии и венозном протоке) как минимум каждые 2 недели или чаще в зависимости от ситуации.
- Наблюдение в перинатальном центре опытными специалистами. Родоразрешение в зависимости от состояния плода, срока беременности, наличия других акушерских осложнений, выбора родителей. Родоразрешение обычно не ранее 32-34 недели.

Ведение ЗРП при монохориальной двойне

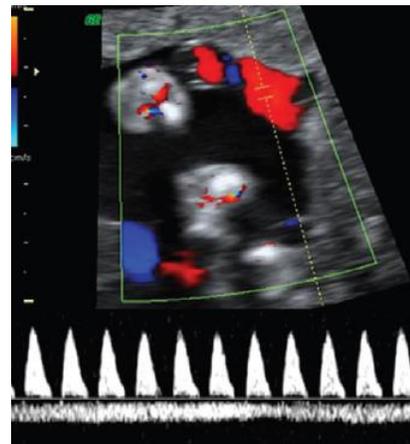
- При наличии ЗРП при монохориальной двойне контроль роста плодов каждые 1-2 недели, доплерометрия как минимум 1 раз в неделю. При нарушении кровотока в артерии пуповины обязательно оценка кровотока в средней мозговой артерии и венозном протоке.
- Цель наблюдения – пролонгировать беременность до периода жизнеспособности плодов и избежать, по –возможности гибели одного из близнецов и последствий для другого плода. При высоком риске гибели одного близнеца до 26 недель, рекомендуется селективное умерщвление плода с ЗРП.

Классификация ЗРП при МХДА двойне в зависимости от кровотока в артерии пуповины

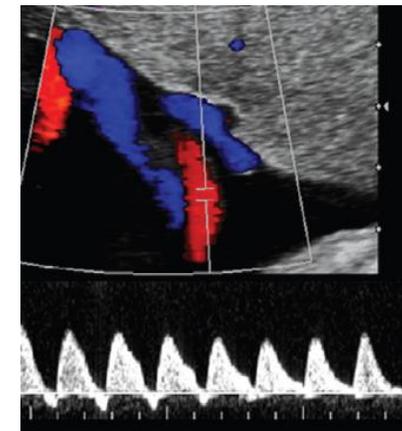
Тип 1	Тип II	Тип III
Положительный диастолический кровоток в артерии пуповины	Нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины	Интермиттирующий нулевой или реверсный кровоток в артерии пуповины
Выживаемость более 90% Внутриутробная гибель 4%	Высокий риск внутриутробной гибели плода с ЗРП. Недоношенности, неврологических нарушений	Высокий риск (10-20%) внезапной гибели плода, даже при стабильных показателях УЗДГ. Неврологические нарушения у 20% выживших плодов.



Gratacós E. et al., 2007



RUDFS182774 02.10.2018





Feidhmeannacht na Seirbhíse Sláinte
Health Service Executive



INSTITUTE OF OBSTETRICIANS
& GYNAECOLOGISTS
ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF IRELAND

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE MANAGEMENT OF MULTIPLE PREGNANCY (2012)

- **С целью минимизации перинатальной заболеваемости и увеличения выживаемости при неосложненной монохориальной двойне родоразрешение в 37 нед, при дихориальной двойне в 38 недель.**
- **Необходимо помнить, что данный подход балансирует с возможностью поздней внутриматочной гибели плода при МХДА двойне в 1,5% случаев. При показаниях к селективному кесареву сечению до данного срока показана терапия кортикостероидами с целью профилактики СДР.**

Влияние отсроченных интервальных родов оставшегося плода(ов) при многоплодной беременности на выживаемость: систематический обзор и мета-анализ.

Cheung KW, Seto MTY, Wang W, Lai CWS, Kilby MD, Ng EHY.
Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug 5. pii: S0002-9378(19)30958-5.

- Цель исследования состояла в том, чтобы оценить, связаны ли отсроченные интервальные роды оставшегося плода(ов) у близнецов/тройняшек с улучшением выживаемости, по сравнению с немедленными родами, после выкидыша или очень ранних преждевременных родов первого плода при многоплодной беременности.
- Метаанализ 492 беременностей (432 близнеца [88%], 56 тройняшек [11%], 3 четверни и 1 пятерня) показал, что отсроченные интервальные роды значительно улучшили перинатальную выживаемость оставшегося плода(ов) по сравнению с первенцем (отношение шансов, 5.22), до 20+0 недель (отношение шансов, 6.32), между 20+0 и 23+6 неделями (отношение шансов, коэффициент, 3,31), и после 24+0 недель (ОШ 1,92), при дихориальной беременности (ОШ 14.89) и тройне (ОШ 2.33).

Влияние отсроченных интервальных родов оставшегося плода(ов) при многоплодной беременности на выживаемость: систематический обзор и мета-анализ.

Cheung KW, Seto MTY, Wang W, Lai CWS, Kilby MD, Ng EHY.
Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug 5. pii: S0002-9378(19)30958-5.

- Среди выживших не было выявлено существенных различий в краткосрочной и долгосрочной неонатальной заболеваемости между первенцем и оставшимся плодом(ами). Тяжелая материнская заболеваемость отмечалась в 39% случаев (71 из 183). Кроме того, в 2 случаях была проведена послеродовая гистерэктомия и в 1 случае диагностирован послеоперационный маточно-влагалищный свищ. случаев материнской смертности зарегистрировано не было.

Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial.

Crowther C.A и соавт. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Sep 12. pii: S2352-4642(19)30292-5.

- В период с 28 января 2009 года по 1 февраля 2013 года 1346 (78%) женщин, которые были беременны 1509 плодами распределили на группы: 679 (50%) женщин получали дексаметазона для профилактики СДР плода и 667 (50%) женщин бетаметазон.
- Установлена аналогичная частота смерти или нейросенсорной инвалидности в группах дексаметазона (198 [33%] из 603 детей) и бетаметазона (192 [32%] из 591 ребенка).
- 18 (3%) из 679 женщин в группе дексаметазона и 28 из 667 (4%) женщин в группе бетаметазона сообщили о побочных эффектах. Дискомфорт в месте инъекции, наиболее частый побочный эффект, был менее вероятен в группе дексаметазона, чем в группе бетаметазона (шесть [1%] женщин против 17 [3%] женщин; $P=0.02$).

Доказательства того, что пренатальный перенос тестостерона от близнецов мужского пола снижает фертильность и социально-экономический успех их двойняшек женского пола

- Использованы данные по всем родам в Норвегии ($n = 728\ 842$, включая 13 800 близнецов) в период с 1967 по 1978 год, чтобы показать, что женщины, подвергшиеся внутриутробному воздействию мужского со-близнеца, имеют меньшую вероятность окончания средней школы (15,2%), окончания колледжа (3,9%) и вступления в брак (11,7%), а также имеют более низкую фертильность (5,8%) и доходы в течение жизненного цикла (8,6%). Эти отношения остаются неизменными среди подгрупп из 583 и 239 женщин, чьи мужчины-близнецы умерли в течение первого послеродового года и первых 28 дней жизни, соответственно, что подтверждает интерпретацию, согласно которой они обусловлены в первую очередь пренатальным воздействием, а не постнатальными социализационными эффектами воспитания с братом-мужчиной.

Метод родоразрешения: определяющие факторы

- **Предлежание:**
 - Головное/головное -30%
 - Головное/тазовое – 10-20%
 - Тазовое/головное или тазовое/тазовое
- **Срочные/ Преждевременные**
- **Низкий/ нормальный вес**
- **ЗРП или нет**
- **Конкордантное/дискордантное развитие**
- **Моноамниотическая двойня**
- **Монохориальная/ дихориальная**
- **Сросшаяся двойня**
- **Возраст матери**
- **Паритет**
- **Предпочтения беременной**

Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения

- Моноамниотическая двойня
- Сросшаяся двойня
- Показания, как при одноплодной беременности
- Неголовное предлежание первого плода

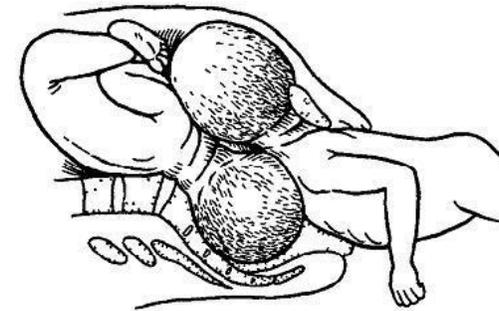
Родоразрешение при двойне

Родоразрешение при двойне является спорным вопросом.

Родоразрешение в соответствии с акушерской ситуацией (приказ № 572)

- 1 –й плод в не головном предлежании:

Показано элективное кесарево сечение ввиду возможного сцепления плодов в родах



1 – й плод в головном предлежании

- Роды через естественные родовые пути предпочтительны, за исключением других акушерских показаний (рубец на матке, экстрагенитальная патология, ПЭ).
- Риск гибели второго плода 1 на 264, поэтому некоторые полагают, что КС предупредит гибель 2-го плода (Smith et al, 2005).



- По сравнению с родами в 37-38 недель, роды до 37 недель были связаны с увеличением перинатальной смертности в 2 раза. При монохориальной было 2-кратное увеличение перинатальной смертности по сравнению с дихориальной двойне (Murray S.R., 2019)

Индукция родов при двойне

- В 153 (41,5%) случаях роды были индуцированы простагландином (группа простагландинов) и 215 (58,5%) были индуцированы только амниотомией и/или окситоцином. Частота кесарева сечения была одинаковой в обеих группах: 62/153 (40,5%) в группе простагландинов и 87/215 (40,5%) в группе без простагландинов (отношение шансов 1,95% Ди 0,65-1,5).
- Сравнение исходов индукции родов при одноплодной беременности и двойне (внутриматочный баллонный катетер ± динопростон/окситоцин). Частота кесарева сечения (в латентной фазе) была одинаковой в двух популяциях (14,7% для Близнецов против 13,5% при одноплодной беременности; P=0,66).

Mei-Dan E., Asztalos E.V., Willan A.R., Barrett J.F.R. The Effect of Induction Method in Twin Pregnancies: A Secondary Analysis for the Twin Birth Study. B.M.C. Pregnancy Childbirth 2016. 6. 17 (1), 9

Ghassani A., Ghiduci M-C., Voglimaci M., Chollet C., Parant O. Induction of Labor in Twin Pregnancies Compared to Singleton Pregnancies; Risk Factors for Failure. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2015. 44. (3), 237-45.

Индукция родов при двойне

- Из 462 двоен 220 (48 %) имели индукцию родов и 242 (52%) - спонтанное начало родов. Амниотомия была выполнена в 149 (68 %) из этих индукций, окситоцин был введен в 11 (5 %) и подготовка шейки матки (катетер Фолея/простагландины) в 60 (27 %). Частота кесарева сечения составила 21 % при индуцированных и 12% при спонтанных родах (P 0,01).
- Абсолютный риск кесарева сечения после индукции составил: 15 % при амниотомии; 36 % при окситоцине и 37% при использовании катетера Фолея/или простагландина. Индукция родов увеличивала риск кесарева сечения на 90 % по сравнению со спонтанным началом родов, а при использовании цервикального созревания риск возрастал более чем в два раза (AOR 2,5, 95% Ди 1,2-5,3).

- У второго плода при двойне оценка по шкале Апгар и значения рН артериальной пуповинной крови были ниже при родах через естественные родовые пути, чем у детей, родившихся путем КС ($6,30 \pm 2,83$ и $7,30 \pm 0,12$; $P = 0,0209$ и $7,26 \pm 0,12$ и $7,30 \pm 0,11$; $P = 0,0236$ соответственно) (Florjański J.S. et al., 2019).
- Вторые плоды после планового КС имели достоверно лучший рН артерии пуповины ($P < 0,001$) и более высокую оценку по Апгар по сравнению со вторыми плодами после экстренного КС (Bogner G. et al., 2018).



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ